

N° d'ordre : 1316

École Doctorale Mathématiques, Sciences de  
l'Information et de l'Ingénieur

---

UdS – INSA – ENGEES

## THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

**Docteur de l'Université de Strasbourg**

**Discipline : Mécanique**

**Spécialité : Biomécanique**

par

**Michaël Lamy**

**Modélisation mécanique du cerveau de rat :  
Application au traumatisme cérébral**

Thèse soutenue publiquement le 12 Décembre 2011

### **Membres du jury**

*Directeur de thèse* : M. André CONSTANTINESCO, Professeur, UDS

*Co-Directeur de thèse* : M. Rémy WILLINGER, Professeur, UDS

*Rapporteur externe* : M. Dominique CESARI, Directeur de Recherche Emérite, IFSTTAR

*Rapporteur externe* : M. Ralph SINKUS, Chargé de Recherches, Hôpital Beaujon CNRS



# Résumé :

Les lésions traumatiques cérébrales sont une cause majeure de décès et d'infirmités dans nos sociétés contemporaines. Elles sont souvent la conséquence de chutes ou d'accidents de véhicules motorisés, lorsque la tête subit une sollicitation mécanique.

Bien que l'étude de ces lésions représente des enjeux majeurs, ces dernières demeurent relativement mal définies quant à leurs critères d'apparition chez l'homme. En effet, les lésions cérébrales résultent par nature d'évènements imprévisibles et ne peuvent donc être étudiées et analysées qu'*a posteriori*. Par conséquent, le présent travail s'est proposé de s'intéresser au traumatisme cérébral par une méthode associant une modélisation numérique avec des protocoles expérimentaux animaux.

Dans un premier temps, un modèle à éléments finis du cerveau de rat a été développé. Basé sur une géométrie acquise par imagerie médicale, un maillage détaillé de l'encéphale a été obtenu et représente différents composants anatomiques, tandis qu'une caractérisation mécanique a été définie.

Par la suite, après une première phase de validation et de tests paramétriques, le modèle a été mis en jeu pour simuler des protocoles expérimentaux de mise en accélération rotationnelle de la tête du rat. Les données expérimentales sont issues de collaborations avec plusieurs équipes internationales. Les résultats expérimentaux ont été confrontés aux réponses numériques du modèle à éléments finis, afin de contribuer à l'étude des critères de lésion.

La première série de simulations a reproduit des sollicitations associées à des lésions légères. De nouveaux indicateurs mécaniques ont été proposés, et se sont avérés mieux corrélés aux déficits comportementaux des animaux que ne l'étaient les paramètres mécaniques usuels (contraintes et déformations).

La seconde série a simulé des sollicitations responsables de lésions modérées à sévères. Par comparaison avec les informations anatomiques et histologiques, des seuils d'apparition de lésions sévères ont été proposés pour les contraintes de Von Mises et les déformations principales.

# Abstract :

Traumatic brain injuries (TBI) are a major cause for deaths and disabilities in our modern societies. They often result from falls or motor vehicle collisions, when the head sustains a mechanical loading.

Though studying those injuries is a crucial issue, the criteria governing the occurrence of said lesions in the human brain remain relatively not well known and defined. Indeed, brain injuries are in essence the consequences of unforeseeable events, and as such they can only be studied and analyzed *a posteriori*. Therefore, the current work of thesis aimed to deal with brain injuries through a combined approach of experimental animal protocols and numerical models.

In a first step, a finite element model of the rat brain has been developed. Based upon a realistic geometry acquired thanks to medical imaging, a detailed mesh of the brain was achieved, representing several main anatomical components; also, a mechanical characterization has been defined.

Subsequently, following a first phase of validation and parametric tests, the model has been used to simulate experimental protocols in which the rat head sustains angular accelerations loadings. Experimental data were obtained thanks to collaborations with international research institutes. Experimental results on the one hand and numerical responses from the model on the other hand were confronted to each other, in order to contribute to the knowledge on brain injury mechanisms.

The first set of simulations dealt with loadings related to mild TBI. New mechanical indicators have been proposed, and have proved to be better correlated with animal behavioral deficits than the usual mechanical parameters (stresses and strains) were.

The second group of simulations focused on loadings responsible for moderate to severe TBI. Comparing anatomical and histological data to numerical results allowed to propose new thresholds, concerning Von Mises stresses and first principal strains levels, for the occurrence of severe TBI.

# Remerciements :

Je remercie sincèrement le Pr André Constantinesco, qui m'a fait l'honneur d'être mon Directeur de thèse. Ses qualités et sa rigueur scientifiques, la confiance qu'il m'a accordée, sa patience ainsi que sa bienveillance resteront pour moi un exemple à suivre durant toute ma future carrière.

Mes remerciements vont également au Pr Rémy Willinger, qui m'a accueilli dans son équipe pendant ces presque quatre années, a encadré cette thèse et m'a permis de mieux découvrir l'aspect international de la recherche.

J'exprime toute ma gratitude et mon amitié à Daniel Baumgartner, qui m'a encadré, accompagné et conseillé dans ce travail. C'est grâce à toi que j'ai découvert le domaine de la biomécanique lorsque j'étais ton élève à l'ENSPS : je t'en remercie.

Je suis reconnaissant envers le Pr Yves Rémond et le Pr Robert Mosé, qui m'ont accueilli au sein de l'Institut de Mécanique des Fluides et des Solides de Strasbourg, dont ils ont assuré la direction lorsque j'y ai effectué ma thèse. J'espère que l'institut continuera encore longtemps de contribuer à l'essor de la recherche en mécanique.

Je remercie tous les membres et doctorants de l'Equipe Biomécanique, ainsi que les personnes avec qui j'ai travaillé au Service de Médecine Nucléaire de Hautepierre, pour le temps passé avec elles.

A Messieurs Dominique Césari et Ralph Sinkus : je vous remercie sincèrement pour m'avoir fait l'honneur d'être membres de mon Jury de soutenance.

I sincerely thank Pr Narayan Yoganandan and Dr Brian Stemper from the Medical College of Wisconsin, and Dr Johan Davidsson from the Chalmers University of Technology, who made the simulations parts of this work possible. I learned a lot from our very interesting interactions.

Je remercie le Pr Alexandra Knaebel, qui a accepté d'être ma tutrice lors de mon monitorat à l'IUT Pasteur de Schiltigheim. J'espère que je saurai montrer les mêmes qualités d'enseignement, d'écoute, de conseil et de gentillesse que vous si l'occasion m'est à nouveau donnée d'enseigner.

Mes amitiés également à Christophe Roth, ainsi qu'à toutes les autres personnes avec qui j'ai pu réaliser ce monitorat.

Quelques petits mots pour mes amis :

A Gaëtan, Henri et Paul : merci pour tous ces bons moments passés ensemble ces trois dernières années. Votre amitié a beaucoup compté, surtout lors des moments de doute ou de fatigue qui surviennent lors d'une thèse. Je n'ai que trois mots à vous dire : munchkin, Jeanne, et Cwmystwyth. Je sais que vous comprendrez.

A Damien et Emilie : merci pour votre accueil et votre gentillesse lors de mes petites escapades parisiennes, et votre bonne humeur lors de vos visites strasbourgeoises. Finalement, on a déjà fait un joli petit bout de chemin depuis la prépa, vous ne trouvez pas ?

A Julien : bien que nos emplois du temps ne nous aient pas laissé beaucoup de temps pour nous voir ces trois dernières années, je sais que tu es un véritable ami et quelqu'un sur qui on peut compter. Je suis sûr que tu seras un formidable médecin.

Enfin, à mes parents, mes sœurs et ma famille : nul besoin de vous dire merci, juste que je vous aime.

Papa : c'est peu par rapport à tout ce que tu as fait pour moi, mais je te dédie cette thèse.

# Table des matières

## Introduction générale..... 13

## Chapitre I Etude bibliographique ..... 17

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>L'encéphale .....</b>	<b>19</b>
2.1	Introduction .....	19
2.2	Anatomie de l'encéphale.....	20
2.2.1	<i>Anatomie chez l'être humain.....</i>	<i>20</i>
2.2.2	<i>Anatomie comparée du rat.....</i>	<i>25</i>
2.3	Le tissu nerveux.....	29
2.4	Le système crânio-encéphalique .....	34
2.4.1	<i>Méninges et liquide céphalorachidien.....</i>	<i>34</i>
2.4.2	<i>Crâne.....</i>	<i>35</i>
<b>3</b>	<b>Les lésions cérébrales .....</b>	<b>37</b>
3.1	Introduction .....	37
3.2	Etude épidémiologique.....	38
3.2.1	<i>Impact sur la société.....</i>	<i>38</i>
3.2.2	<i>Evaluation de la sévérité.....</i>	<i>39</i>
3.2.3	<i>Statistiques d'incidence .....</i>	<i>41</i>
3.2.4	<i>Causes principales.....</i>	<i>42</i>
3.3	Classification.....	45
3.3.1	<i>Distinction entre lésions primaires et secondaires .....</i>	<i>45</i>
3.3.2	<i>Les hématomes.....</i>	<i>45</i>
3.3.3	<i>Les contusions cérébrales .....</i>	<i>49</i>
3.3.4	<i>Les lésions axonales diffuses.....</i>	<i>50</i>
3.3.5	<i>Fractures crâniennes.....</i>	<i>51</i>

<b>4</b>	<b>Modèles expérimentaux animaux du traumatisme cérébral.....</b>	<b>52</b>
4.1	Introduction .....	52
4.2	Classification proposée des modèles .....	53
4.3	Modèles d'impact direct.....	55
4.3.1	<i>Modèles de lésion par percussion fluide.....</i>	<i>55</i>
4.3.2	<i>Modèles de déformation corticale dynamique.....</i>	<i>58</i>
4.3.3	<i>Modèles de chute libre de masses.....</i>	<i>59</i>
4.3.4	<i>Modèles d'impact cortical contrôlé .....</i>	<i>61</i>
4.4	Modèles inertiels.....	63
4.4.1	<i>Modèles d'accélération par impact (chute libre de masses modifiée).....</i>	<i>63</i>
4.4.2	<i>Modèles de mise en rotation .....</i>	<i>67</i>
4.5	Autres modèles .....	72
4.5.1	<i>Modèle dit de blast .....</i>	<i>72</i>
4.6	Conclusions .....	75
<b>5</b>	<b>Modélisation par éléments finis de l'encéphale en situation de choc ..</b>	<b>76</b>
5.1	Introduction .....	76
5.2	Modèles mécaniques du tissu cérébral.....	79
5.2.1	<i>Modèles élastiques linéaires.....</i>	<i>79</i>
5.2.2	<i>Modèles viscoélastiques linéaires.....</i>	<i>80</i>
5.2.3	<i>Modèles hyperélastiques .....</i>	<i>82</i>
5.3	Principaux modèles du rat.....	84
5.3.1	<i>Modèles de l'University of Pennsylvania .....</i>	<i>84</i>
5.3.2	<i>Modèles de l'University of Cambridge.....</i>	<i>92</i>
5.3.3	<i>Modèle de la Wayne State University .....</i>	<i>94</i>
5.3.4	<i>Modèle du Medical College of Wisconsin .....</i>	<i>97</i>
<b>6</b>	<b>Conclusions .....</b>	<b>100</b>

<b>Chapitre II Création du modèle à éléments finis.....</b>	<b>101</b>
-------------------------------------------------------------	------------

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>102</b>
<b>2</b>	<b>Acquisition de la géométrie du modèle .....</b>	<b>103</b>
2.1	Acquisition par imagerie médicale.....	103
2.2	Procédures d'acquisition .....	104

2.3	Etude du refroidissement d'antennes sur la qualité des images....	106
<b>3</b>	<b>Création du maillage .....</b>	<b>109</b>
3.1	Rappels sur les entités de base du maillage.....	109
3.2	Définition du volume représentant le cerveau .....	110
3.3	Principales étapes du maillage du cerveau .....	111
3.3.1	<i>Définition de critères pour le maillage .....</i>	<i>111</i>
3.3.2	<i>Maillage initial.....</i>	<i>113</i>
3.3.3	<i>Extension du maillage de l'encéphale.....</i>	<i>116</i>
3.3.4	<i>Ajout des couches entourant l'encéphale.....</i>	<i>117</i>
3.4	Subdivisions du modèle .....	119
<b>4</b>	<b>Caractérisation mécanique des tissus .....</b>	<b>123</b>
4.1	Encéphale.....	123
4.2	Ensemble méninges/LCR .....	125
4.3	Crâne.....	126
<b>5</b>	<b>Validation du modèle : reproduction du protocole de déformations</b>	
	<b>corticales dynamiques (Shreiber, 1997).....</b>	<b>127</b>
5.1	Description du protocole.....	127
5.2	Application au modèle.....	127
5.3	Résultats obtenus.....	129
5.4	Conclusions .....	132
<b>6</b>	<b>Etude paramétrique .....</b>	<b>133</b>
6.1	Description de la sollicitation de référence .....	133
6.2	Résultats de référence.....	134
6.3	Influence du module de cisaillement à court terme .....	136
6.4	Influence du module de cisaillement à long terme .....	137
6.5	Influence du module d'incompressibilité.....	138
6.6	Influence de la constante de décroissance .....	139
6.7	Influence du module d'élasticité de l'ensemble méninges/LCR.....	140
6.8	Discussion.....	141
<b>7</b>	<b>Conclusions .....</b>	<b>142</b>

## **Chapitre III Protocole d'accélération angulaire en plan coronal - Etude de lésions cérébrales légères ..... 143**

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>144</b>
<b>2</b>	<b>Expériences du Medical College of Wisconsin.....</b>	<b>145</b>
2.1	But des expériences.....	145
2.2	Protocole expérimental .....	145
2.2.1	<i>Dispositif matériel.....</i>	<i>145</i>
2.2.2	<i>Traitement des animaux.....</i>	<i>147</i>
2.3	Description des sollicitations mises en jeu.....	147
2.4	Résultats expérimentaux .....	149
2.4.1	<i>Analyses menées.....</i>	<i>149</i>
2.4.2	<i>Observations comportementales.....</i>	<i>150</i>
2.4.3	<i>Observations des tissus cérébraux.....</i>	<i>151</i>
<b>3</b>	<b>Simulations numériques.....</b>	<b>153</b>
3.1	Reproduction par le modèle à éléments finis du dispositif expérimental.....	153
3.2	Résultats des simulations .....	154
3.2.1	<i>Premières observations .....</i>	<i>154</i>
3.2.2	<i>Choix des régions d'intérêt .....</i>	<i>155</i>
3.2.3	<i>Contraintes de Von Mises .....</i>	<i>157</i>
3.2.4	<i>Déformations principales et taux de déformation .....</i>	<i>157</i>
3.3	Exploitation des résultats .....	164
3.3.1	<i>Analyse des distributions observées des grandeurs mécaniques.....</i>	<i>164</i>
3.3.2	<i>Influence des caractéristiques de sollicitation.....</i>	<i>165</i>
3.3.3	<i>Définition de nouvelles grandeurs mécaniques : « contrainte-temps » et « déformation-temps ».....</i>	<i>166</i>
3.3.4	<i>Résultats des nouvelles grandeurs .....</i>	<i>167</i>
3.3.5	<i>Corrélations des grandeurs mécaniques avec les données expérimentales.</i>	<i>172</i>

## **Chapitre IV Protocole d'accélération angulaire en plan sagittal – Etude de lésions cérébrales sévères..... 175**

<b>1</b>	<b>Expériences de la Chalmers University of Technology.....</b>	<b>176</b>
----------	-----------------------------------------------------------------	------------

1.1	Objectifs de ces expériences.....	176
1.2	Protocole expérimental .....	176
1.3	Description des sollicitations mises en jeu.....	177
1.4	Résultats expérimentaux .....	178
<b>2</b>	<b>Simulations numériques .....</b>	<b>182</b>
2.1	Reproduction par le modèle à éléments finis du dispositif expérimental.....	182
2.2	Résultats des simulations .....	183
2.2.1	<i>Premières observations .....</i>	<i>183</i>
2.2.2	<i>Contraintes de Von Mises .....</i>	<i>185</i>
2.2.3	<i>Déformations principales.....</i>	<i>186</i>
2.2.4	<i>Pressions .....</i>	<i>186</i>
2.2.5	<i>Analyse des influences des sollicitations .....</i>	<i>196</i>
2.3	Corrélations modèle/expérience .....	200
2.3.1	<i>Analyse des distributions observées des grandeurs mécaniques.....</i>	<i>200</i>
2.3.2	<i>Comparaison des grandeurs mécaniques avec les résultats histologiques expérimentaux.....</i>	<i>201</i>
2.3.3	<i>Seuils d'apparition de lésions .....</i>	<i>207</i>
<b>Conclusions et perspectives.....</b>		<b>209</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>		<b>213</b>



# Introduction générale

L'objectif de ce travail de thèse est de contribuer à améliorer l'état des connaissances actuel concernant les phénomènes lésionnels encourus par l'encéphale lors de situations de chocs mécaniques de la tête. La méthode envisagée pour cette contribution passe par l'élaboration d'un modèle à éléments finis du cerveau de rat, puis par sa confrontation avec des données expérimentales issues de protocoles détaillés, afin de parvenir à établir des corrélations entre les lésions effectives reportées en situations de choc et les réponses mécaniques estimées numériquement. Ce travail a été effectué au sein du Département Biomécanique de l'Institut de Mécanique des Fluides et des Solides (IMFS) de l'Université de Strasbourg.

Les modèles à éléments finis représentent des outils prédictifs et d'analyse formidables pour la biomécanique des chocs. Bénéficiant des avancées de l'informatique et de puissances de calcul toujours croissantes, ces modèles permettent de simuler numériquement des corps et situations complexes, par des formulations élaborées dont la résolution serait humainement inenvisageable. Ils ont par conséquent été fréquemment mis à contribution pour modéliser différents segments du corps humain. Parmi ces segments, la tête et par extension l'encéphale qu'elle contient ont été au centre de nombreuses investigations, car les traumatismes cérébraux sont aujourd'hui reconnus comme étant une cause majeure de mortalité, ainsi que de handicaps aussi bien physiques que neurologiques, et ce à l'échelle planétaire. Le premier facteur expliquant cette prépondérance est l'augmentation croissante des parcs de véhicules motorisés, et donc des accidents de la route qui en découlent, cette augmentation n'étant pas encore accompagnée de systèmes de prévention et sécurité de manière équitable et homogène à l'échelle mondiale. Le second facteur principal de cet impact majeur des lésions cérébrales est l'élévation progressive de l'espérance de vie des populations, en particulier dans les pays dits développés. Les personnes dites âgées sont en effet plus fragiles face aux situations de choc.

Les modèles à éléments finis ont pu contribuer à mieux cerner les principes d'apparition de ces phénomènes lésionnels cérébraux. Les modèles de la tête humaine ont entre autres permis d'établir des critères de lésion. Le Département de Biomécanique de l'IMFS a montré son expertise dans ce domaine à travers la création et l'exploitation du SUFEHM (Strasbourg University Finite Element Head Model).

Malgré ces réussites, la modélisation de la tête humaine est freinée par la problématique des données disponibles pour études. Les informations liées aux lésions en situations de choc ne sont en effet obtenues en toute logique que postérieurement à la dite situation. Le

traumatisme étant la conséquence d'un évènement impromptu, il est difficile d'obtenir un ensemble complet et détaillé de données portant à la fois sur les causes, sur les conditions, et sur les conséquences immédiates et à long terme de l'impact. Les possibilités expérimentales sur volontaire humain sont quant à elles évidemment limitées aux situations non dangereuses pour la vie humaine, réduisant l'éventail des phénomènes lésionnels pouvant être étudiés de manière contrôlée.

Une alternative fréquemment utilisée est le recours aux modèles expérimentaux animaux. Dans le respect de réglementations émises sous l'égide de comités d'éthique, les protocoles sur animaux offrent de nombreux avantages. En particulier pour les modèles expérimentaux sur petit animal, il est possible d'avoir recours à un échantillon conséquent ; les paramètres des situations générées sont contrôlés, et ces dernières sont conçues pour être reproductibles afin d'améliorer la fiabilité des résultats ; enfin, ces modèles présentent une grande versatilité dans les panels des situations pouvant être envisagées et explorées.

Face à ce constat, il a été décidé au sein du Département Biomécanique de l'IMFS de construire un nouvel outil numérique pouvant bénéficier de ces données animales : le choix a été fait d'un modèle à éléments finis du cerveau de rat.

La première étape a bien sûr été la création dudit modèle. La méthodologie a consisté à créer une géométrie puis un maillage du cerveau à partir de données d'imagerie. Le modèle a ensuite été caractérisé, puis a subi une première phase de tests et de validation.

Par la suite, et dans le cadre de collaborations avec le *Medical College of Wisconsin* et avec la *Chalmers University of Technology*, le modèle a été utilisé pour simuler des protocoles d'accélération rotationnelle de la tête du rat. L'étude de cette composante d'accélération est en effet d'un grand intérêt pour la biomécanique des chocs, car elle est reconnue comme présentant de forts risques pour l'encéphale qui y serait soumis. Paradoxalement, cette composante est rarement prise en compte lors des validations de protocoles et dispositifs de protection de la tête.

Les simulations menées ont eu pour but de proposer de nouvelles connaissances en confrontant et corrélant les réponses mécaniques du modèle avec les observations des altérations du comportement et des lésions tissulaires reportées dans les expériences d'origine.



# Chapitre I

## Etude bibliographique

# **1 Introduction**

Au cours de ce premier chapitre, les différents objets de ce travail de thèse vont être présentés via une synthèse permettant d'obtenir une vue d'ensemble des enjeux d'une modélisation par des méthodes numériques d'un système complexe, l'encéphale de rat.

Dans un premier temps, une description sera donnée du système nerveux central et de ses principaux composants aux échelles macroscopique et microscopique. Une emphase sera portée sur les caractéristiques propres à l'encéphale du rat, en particulier en comparaison avec celui de l'homme.

Le modèle est conçu pour permettre l'étude de la réponse mécanique de l'encéphale en situation de choc. Cette réponse peut générer des dommages que l'on souhaite prévenir : les lésions cérébrales, qui seront évoquées dans la seconde partie de ce chapitre.

Avant même de pouvoir envisager de développer un modèle numérique, il est nécessaire de disposer de bases de données expérimentales avec lesquelles il sera possible de comparer et ensuite valider la modélisation. Dans le cadre des connaissances liées au rat, de nombreux protocoles expérimentaux ont été menés : une synthèse des principaux protocoles sera effectuée.

Enfin, un état de l'art des modèles numériques par éléments finis actuels sera proposé, afin de donner à la fois des points de départ et de comparaison pour le modèle développé au cours de la thèse.

## 2 L'encéphale

### 2.1 Introduction

Pour la majorité des organismes vivants, une des nécessités les plus fondamentales consiste à pouvoir communiquer. La communication la plus visible est celle qui s'établit avec le milieu extérieur dans lequel l'organisme évolue, et s'effectue via le système sensoriel ; mais elle ne saurait avoir lieu sans les autres formes de communication qui ont lieu à l'intérieur même de l'organisme. Deux systèmes entrent en jeu pour assurer ces fonctions, et partagent une forte interaction. D'une part, on trouve le système endocrinien, qui repose sur des messagers chimiques (hormones), émis par différentes glandes, et dont la transmission vers leurs organes cibles s'effectue via le réseau sanguin. D'une autre part, on trouve le système nerveux, qui peut lui-même être subdivisé en deux entités : le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Le support de communication de base utilisé par ce système est le nerf, et le message transmis se propage via des courants ioniques responsables d'une conduction saltatoire de l'information.

Le système nerveux central, aussi connu sous les noms d'axe nerveux ou névraxe, est en lui-même constitué par la moelle épinière et l'encéphale. Ce dernier sera au centre de cette thèse.

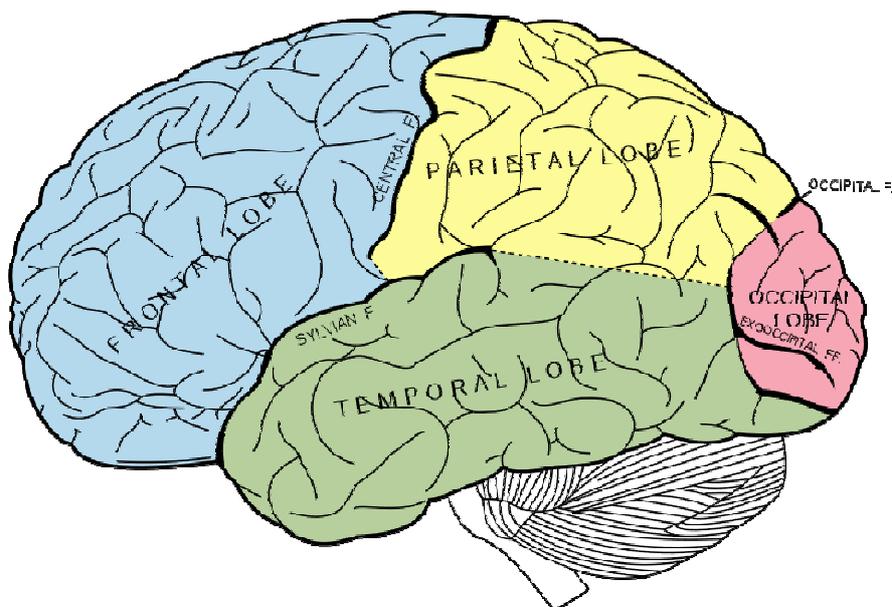
De manière simplifiée, le système nerveux périphérique va recueillir les informations émises par les capteurs sensoriels ou les autres organes, puis les transmettre via des nerfs afférents vers le système nerveux central. Celui-ci va alors intégrer les informations et sera responsable de la décision d'une action à réaliser en conséquence. La commande choisie pourra être transmise aux organes nécessaires, par la voie de nerfs efférents. Cette succession d'actions permet à l'organisme de réagir à son environnement immédiat, mais aussi de contrôler son propre équilibre interne. Le système nerveux est donc essentiel car il représente le « centre de commandes » sans lequel l'organisme ne peut fonctionner de manière autonome.

## 2.2 Anatomie de l'encéphale

Dans cette section, la présentation de l'encéphale sera axée en deux temps. Tout d'abord, une description sera faite de l'encéphale chez l'homme. Les encéphales des mammifères présentent tous un développement commun, aussi dans un second temps l'encéphale du rat sera présenté en comparaison et confrontation avec la description faite chez l'homme, afin de montrer ses spécificités chez ce petit animal.

### 2.2.1 Anatomie chez l'être humain

L'encéphale est constitué de trois parties majeures reliées entre elles par des fibres nerveuses. Ces parties sont le prosencéphale, le cervelet et le tronc cérébral. Le terme « cerveau » couramment employé dans le langage caractérise à proprement parler le prosencéphale, constitué du télencéphale et du diencephale. Le cerveau est par ailleurs usuellement séparé en quatre lobes principaux : frontal (à l'avant du télencéphale), occipital (à l'arrière au dessus du cervelet), pariétal (dans la partie supérieure entre frontal et occipital) et temporal (dans les parties inférieures et latérales).



**Figure 1 : Vue latérale de l'hémisphère gauche de l'encéphale. Le cerveau est subdivisé en ses quatre lobes. (Image issue de « Anatomy of the Human Body » par Henri Gray, 1918. L'image, appartenant au domaine public, a été consultée sur le site <http://www.bartleby.com/107/illus728.html> le 28/01/12)**

Chacun des lobes du cerveau est associé à certains types de fonctions supérieures.

- Le lobe frontal est généralement associé à la parole et au langage, au raisonnement, à la mémoire, à la prise de décision, au jugement et à la personnalité. Une partie de ses aires est également responsable de fonctions motrices. Le lobe frontal droit est à l'origine des mouvements du côté gauche du corps, et inversement.
- Le lobe pariétal intervient dans la somesthésie, aussi appelée sensibilité du corps. Les fonctions somesthésiques montrent aussi une inversion entre la latéralité activée du lobe et le côté du corps qu'elles contrôlent. Le lobe pariétal gère aussi les fonctions de lecture et de repérage dans l'espace.
- Le lobe occipital est généralement associé à la gestion de la vision. Il joue aussi un rôle dans les interactions avec les autres activités nerveuses.
- Le lobe temporal intervient principalement dans la perception auditive, ainsi que dans la régulation de l'équilibre.
- Les émotions sont quant à elles essentiellement gérées par une partie enfouie du télencéphale, l'insula, qui peut être considérée comme un cinquième lobe.

Un certain nombre de subdivisions plus fines ont été proposées pour définir plus précisément les aires de ces lobes et leurs fonctions respectives, afin de permettre une caractérisation plus détaillée. Parmi celles-ci, l'une des plus connues est la caractérisation des aires corticales de Brodmann, qui compte 52 aires.

- Développement de l'encéphale

Une autre façon de diviser l'encéphale peut être obtenue en prenant en compte les vésicules qui apparaissent lors du développement embryonnaire.

Chez tous les vertébrés, une des premières étapes dans le développement de l'embryon est la mise en place de trois feuillettes : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Lors d'une phase dite de neurulation, un épaississement de l'ectoderme dans sa partie dorsale conduit à l'apparition d'une plaque neurale. Celle-ci se referme peu à peu sur elle-même pour former d'abord une gouttière neurale, puis le tube neural à l'origine du système nerveux. La

partie rostrale du tube neural va par la suite se développer jusqu'à former l'encéphale, tandis que la partie caudale donnera naissance à la moelle épinière. Dans un premier temps, des constrictions primaires apparaissent dans la partie rostrale et délimitent un premier système de trois vésicules :

- Le prosencéphale ou cerveau supérieur
- Le mésencéphale ou cerveau intermédiaire
- Le rhombencéphale ou cerveau postérieur

Par la suite, une différenciation va se poursuivre et faire apparaître les cinq subdivisions encéphaliques :

- Le prosencéphale va se distinguer en télencéphale et diencephale
- Le mésencéphale ne subit pas de véritable subdivision
- Le rhombencéphale est divisé en métencéphale et myélocéphale.

L'ensemble de ces subdivisions peut être ramené à la classification cerveau/cervelet/tronc cérébral précédemment citée. Le prosencéphale est le cerveau à proprement parler. Le cervelet est un des composants du métencéphale. Le reste du métencéphale, le mésencéphale et le myélocéphale forment le tronc cérébral. Par ailleurs, le myélocéphale est aussi plus connu sous le nom de bulbe rachidien.

Enfin, plusieurs cavités se forment au niveau de ces subdivisions : ce sont les ventricules. Le télencéphale contient les ventricules latéraux. Le diencephale abrite quant à lui le troisième ventricule. Enfin, le quatrième ventricule est présent à la fois dans le métencéphale et le myélocéphale. Les ventricules servent à la fois de réservoir du liquide céphalo-rachidien et de centre de sécrétion de ce dernier.

- Description du prosencéphale

Chez l'homme, le cerveau est la partie la plus importante en volume et en masse de l'encéphale. Chez l'adulte, il pèse environ 1350 g pour un volume occupé de l'ordre de 1500 cm<sup>3</sup>. Ayant une forme ovoïde, le télencéphale est séparé en deux hémisphères, réunis par

des commissures hémisphériques, la plus volumineuse étant le corps calleux. Les deux hémisphères sont aussi réunis au niveau de la partie inférieure par le diencéphale.

**Non reproductible pour diffusion**

**Figure 2 : Représentation anatomique d'un hémisphère cérébral interne chez l'être humain. Le corps calleux, présent dans la partie centrale et assurant un rôle de liaison intrahémisphérique, est indiqué par une flèche (Adapté de l'ouvrage « Anatomie humaine descriptive et topographique », H. Rouvière)**

Le télencéphale est principalement constitué d'une couche de substance grise, le cortex. Chez l'homme, la surface de ce dernier présente de nombreuses dépressions sinueuses, qui permettent de tripler la superficie corticale. Les plus profondes d'entre elles, les scissures, séparent les lobes principaux. De plus, sur chaque lobe, les autres sillons délimitent des zones appelées circonvolutions cérébrales ou gyri. En plus des scissures entre lobes, il existe aussi une scissure entre les deux hémisphères, dans laquelle pénètre la faux du cerveau (prolongation de la dure-mère).

Le diencéphale, présent sous le télencéphale, est pour sa part le siège de plusieurs organes cérébraux importants, dont le thalamus et l'hypothalamus. Le thalamus est un organe pair situé sous les ventricules latéraux, et fait office de relais des influx sensoriels vers le cortex cérébral. L'hypothalamus est pour sa part constitué de plusieurs noyaux connectés à différentes régions de l'encéphale. Il assure de nombreuses fonctions de régulation, dont les

régulations viscérales, cardiovasculaires, de la température corporelle, de l'équilibre de l'eau et des électrolytes, du sommeil et de l'état de veille, ou encore des émotions.

- Le cervelet

Le cervelet, qui fait partie du métencéphale et présente deux hémisphères, est responsable de la coordination involontaire des contractions des muscles squelettiques, en réponse aux stimuli des propriocepteurs des muscles. Pesant environ 130g chez l'homme, il se situe en arrière du tronc cérébral auquel il est relié par des pédoncules cérébelleux. Il est séparé du cerveau par une membrane, la tente du cervelet. Sa structure est proche de celle du cerveau, avec un cortex de substance grise entourant une masse profonde de fibres de substance blanche. Ces dernières pénètrent la substance grise en arborescence, ce qui leur a valu le surnom d' « arbre de vie ». Sa surface présente de nombreuses circonvolutions, les plis ou folia.

- Le tronc cérébral

Le tronc cérébral est la structure qui assure la transition entre le cerveau et la moelle épinière. Il est constitué, en allant de l'extrémité liée au cerveau vers celle liée à la moelle, par le mésencéphale, le métencéphale (d'où est exclu le cervelet) et le myélocéphale.

Au niveau du mésencéphale se situent les pédoncules cérébraux, qui contiennent des fibres sensorielles et motrices sous forme de piliers de substance blanche. Le mésencéphale possède également les tubercules quadrijumeaux supérieurs et inférieurs, qui font office de relais respectivement sur les voies visuelles et auditives.

La partie du métencéphale qui concerne le tronc cérébral est le Pont de Varole, ou protubérance annulaire. Il est composé d'un ensemble de neurofibres transversales qui relaient les influx nerveux. Il est le lieu de naissance de nombreux nerfs crâniens, ainsi que des pédoncules cérébelleux.

Enfin, le myélocéphale, aussi connu sous les noms de bulbe rachidien ou moelle allongée (*medulla oblongata*), est l'ensemble de fibres nerveuses qui assure la transition entre l'encéphale et la moelle épinière.

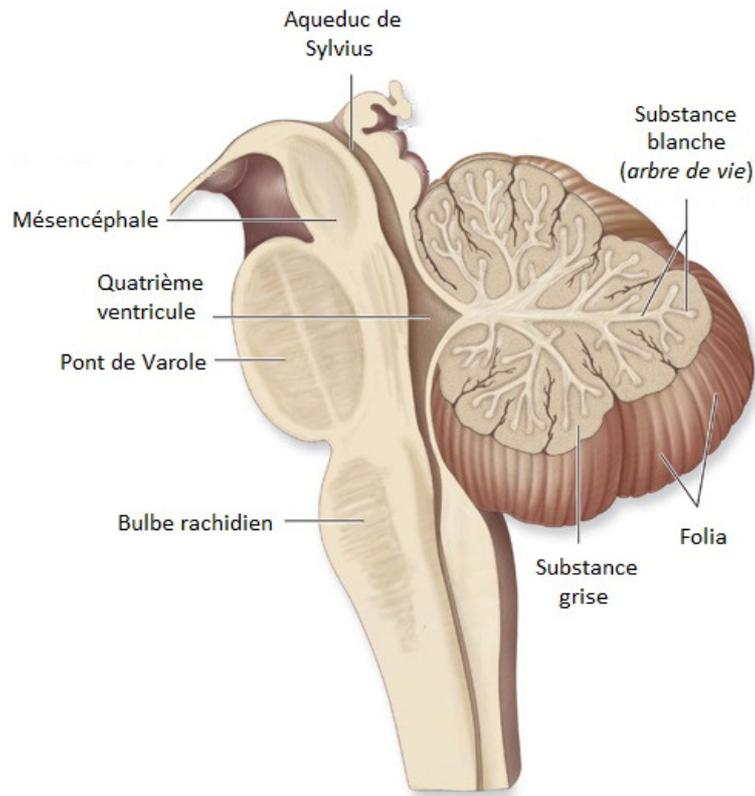


Figure 3 : Schéma représentatif du cervelet et du tronc cérébral. (Adapté de Bossy et al., 1990)

### 2.2.2 Anatomie comparée du rat

L'encéphale de rat présente une organisation typique des mammifères, telle que celle décrite précédemment chez l'homme, même si leurs encéphales respectifs présentent naturellement des échelles assez différentes.

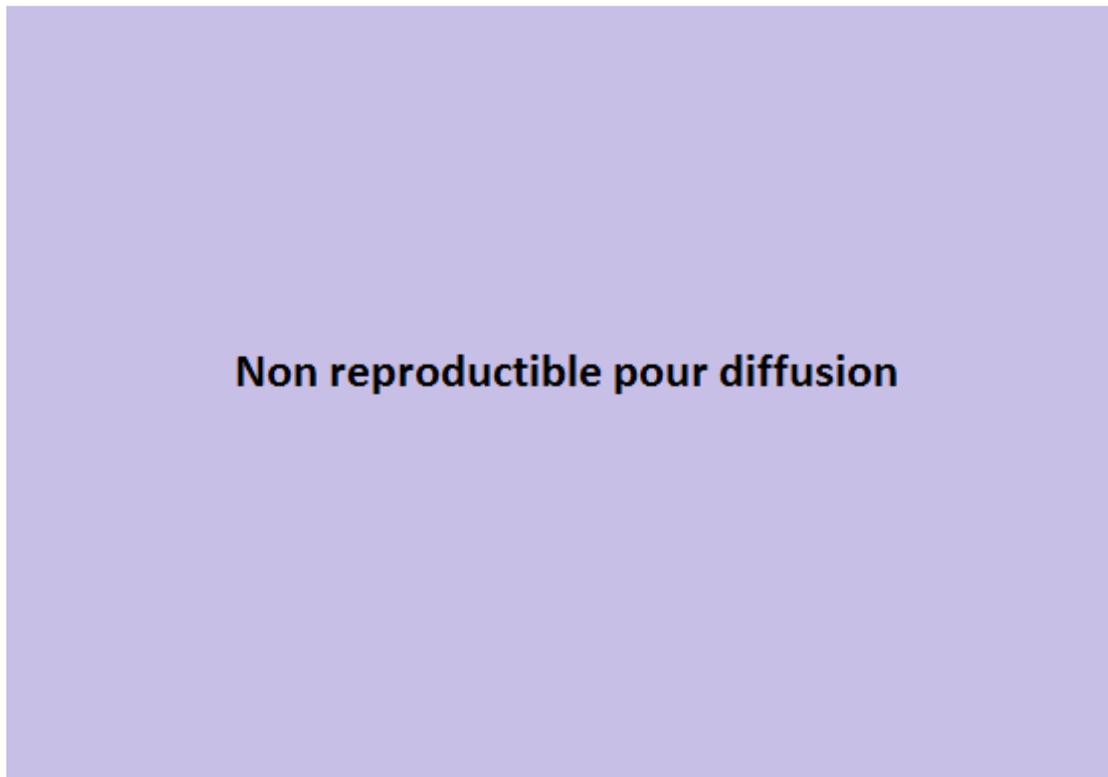
Ainsi que l'illustre le schéma de la figure 4, l'encéphale de rat est lui aussi organisé en un cerveau (prosencephale), un cervelet et un tronc cérébral. Le cerveau est composé d'un télencéphale avec un cortex cérébral assez volumineux, et un diencephale incluant thalamus et hypothalamus entre autres. Les deux hémisphères du cerveau sont liés par le corps calleux, et des ventricules sont présents. Les organisations structurelles du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral sont globalement identiques à leurs homologues chez l'homme.

**Non reproductible pour diffusion**

**Figure 4 : Coupe histologique (en haut) et schéma des principaux composants du cerveau de rat visibles dans cette coupe (en bas). La coupe présentée est celle d'un plan sagittal situé à 0,4mm du plan sagittal médian. (Adapté de l'atlas de Paxinos et Watson, sixième édition, 2007).**

Cependant, une observation à l'œil nu du cerveau de rat (figure 5) mène immédiatement à observer des caractéristiques plus globales ayant en quelque sorte disparu chez l'être humain et les primates en général. En premier lieu, le tronc cérébral, et par extension la moelle épinière, se situent relativement dans l'alignement du reste de l'encéphale ; au

contraire, chez l'homme il y a un fort angle entre l'axe du télencéphale et celui du tronc cérébral, cet angle étant une conséquence de la marche debout. Autre distinction instantanément visible : le cerveau de rat présente des bulbes olfactifs très développés, des excroissances situées à l'avant du télencéphale. Chez l'homme, ces bulbes occupent comparativement une bien moins grande partie du volume cérébral, conséquence d'une utilisation bien moins développée de l'odorat. De plus ils sont situés sur la face inférieure du cerveau au lieu d'être la partie la plus rostrale de ce dernier.



**Figure 5 : Comparaison des encéphales de l'homme et du rat. (a) Illustration latérale de l'encéphale humain dans la position qu'il occupe au sein du confinement de la boîte crânienne. (b) Photographie en vue supérieure d'un encéphale humain. Il a été placé dans une position allongée, ce qui a pour conséquence de confondre les axes du cerveau et du tronc cérébral, augmentant les similarités avec le rat. (c) Photographie en vue supérieure de l'encéphale de rat.**

Le cortex lui-même présente des différences notables. En premier lieu, il occupe chez le rat une part proportionnellement moins importante du volume cérébral global. Son aspect externe est également très distinct. Chez l'homme, le cortex présente de nombreux sillons et scissures qui le divisent en circonvolutions cérébrales, ou gyri. Il faut alors parler d'un cortex gyrencéphale. Par opposition, chez le rat, le cortex est lisse et dépourvu de circonvolutions.

Le cortex est alors qualifié de lissencéphale. L'aspect gyrencéphale peut en partie être lié à des considérations de taille des espèces. Lorsqu'un individu voit sa taille doubler, les volumes sont globalement multipliés par un facteur 8, mais les surfaces uniquement par un facteur 4. Le développement de sillons permet d'augmenter la surface totale réelle et donc de maintenir une meilleure proportion par rapport au corps. Chez les petits animaux comme le rat, les dimensions n'impliquent pas le besoin de développer de telles dépressions sinueuses.

Enfin, il y a évidemment des différences entre homme et rat d'un point de vue dimensionnel. Parmi les caractéristiques les plus notables de l'encéphale se trouvent :

- La masse : environ 1300 à 1400 g pour l'homme adulte, et environ 2 g pour un rat pesant 400 g.
- La surface du cortex cérébral : 2500 cm<sup>2</sup> pour l'homme, 6 cm<sup>2</sup> pour le rat.
- Les dimensions sont de l'ordre du décimètre chez l'homme, et du centimètre pour le rat.
- Le nombre de neurones dans le cortex cérébral est estimé à environ 11 milliards pour l'homme, sur un total dans le cerveau de 100 milliards (Damasio et al., 1999) ; chez le rat, il a été estimé que le cortex cérébral était constitué de 21 millions de neurones (Korbo et al., 1990).

Pour terminer, il convient également de rappeler qu'il existe de nombreuses espèces de rats. Par conséquent une certaine variabilité peut être observée pour les caractéristiques de leurs cerveaux. Par exemple, pour un rat qui se trouve confronté dans son milieu à de nombreux stimuli sensoriels, le poids du cerveau aura tendance à être supérieur à celui d'un rat pour lequel de tels stimuli sont rares. De même, la domestication a tendance à rendre le cerveau plus léger, le rat n'ayant plus à se soucier de la présence de prédateurs ou de la recherche de nourriture. Lors d'expériences sur modèles animaux, le choix de la race utilisée pourra donc avoir une influence notable sur certains résultats.

## 2.3 Le tissu nerveux

Si les cerveaux de l'homme et du rat présentent des disparités fortes à l'échelle macroscopique, ils sont en revanche très proches au niveau microscopique, et ce par leur constitution cellulaire.

A ce niveau, les cellules qui composent le système nerveux sont de deux types différents : les neurones et les cellules gliales. D'un côté, les neurones sont les vecteurs de transfert des influx nerveux. Ces influx correspondent à une conduction électrique se présentant sous la forme de variations de potentiels chimiques propagées de manière saltatoire. D'un autre côté, les cellules gliales ont un rôle de nutrition envers les neurones, ainsi que de soutien et de protection vis-à-vis des corps étrangers. En lien avec ces rôles, le cerveau s'avère contenir environ neuf fois plus de cellules gliales que de neurones.

- Description des neurones :

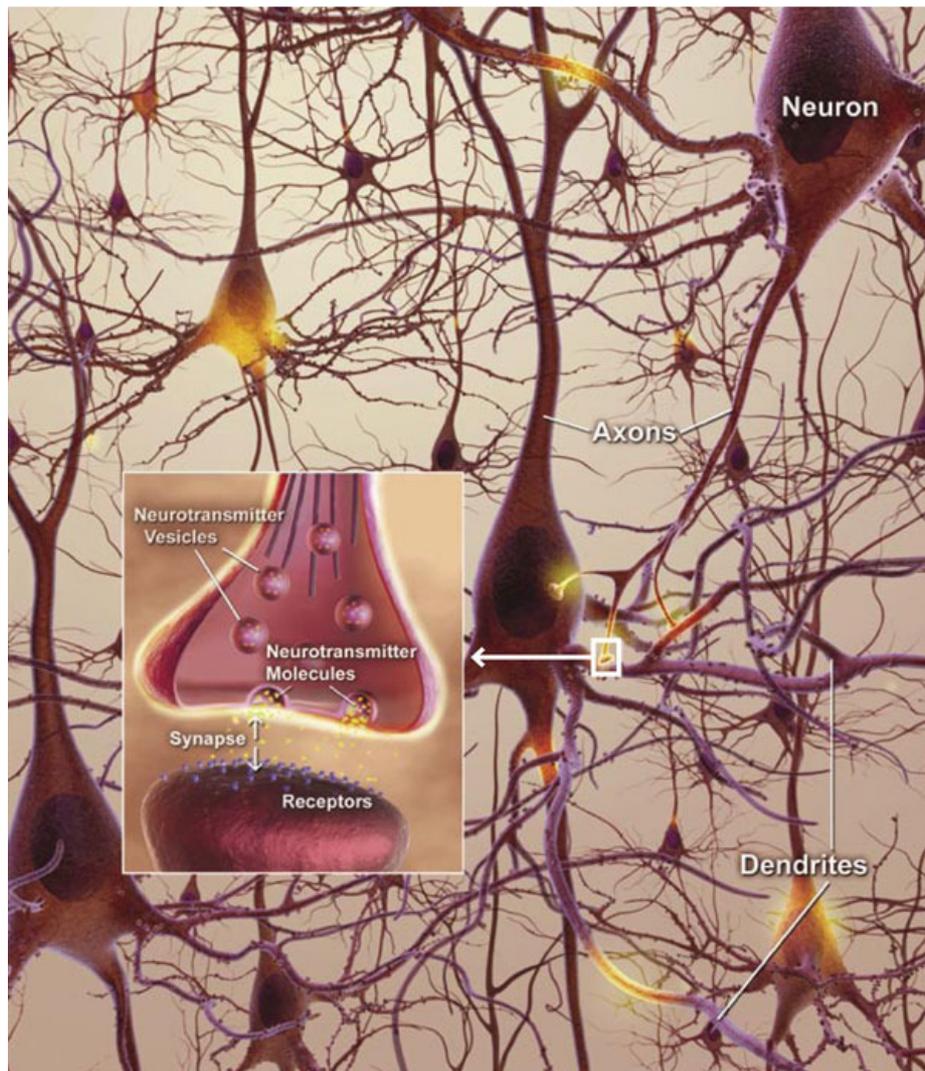
A la base, les neurones sont des cellules comme les autres. Ils sont délimités par une membrane qui définit un milieu intracellulaire. Celui-ci contient un cytoplasme, un noyau, des mitochondries, et d'autres composants traditionnels des cellules. Cependant, le neurone possède en plus de cela une particularité de forme liée à ses fonctions propres. Le corps cellulaire, aussi appelé soma ou péricaryon, ne possède pas l'aspect surfacique habituellement lisse des cellules classiques, mais présente au contraire un nombre variable de prolongements. Ceux-ci sont de deux types : les axones et les dendrites. En fonction du nombre et des positionnements de ces prolongements, et par conséquent en fonction de la forme du péricaryon, différentes catégories de neurones sont distinguées.

Le corps cellulaire est le centre d'intégration de l'information reçue par le neurone. D'un diamètre de quelques dizaines de micromètres, il contient le matériel génétique du neurone, et est donc un siège de synthèse protéinique. Il convient de noter que le noyau contenu dans un neurone est bloqué en interphase, c'est-à-dire qu'il ne lui est pas possible de se diviser.

Les dendrites sont les prolongements courts des neurones. Un unique neurone possède généralement un très grand nombre de dendrites (potentiellement plusieurs milliers) qui sont présentes sous formes de ramifications ou arborescences. Les dendrites jouent le rôle

de prolongements afférents, c'est-à-dire qu'elles reçoivent les influx nerveux et les transmettent jusqu'au soma où ils seront intégrés.

A l'opposé, les axones sont les prolongements longs : bien que leur diamètre soit micrométrique, ils peuvent atteindre des longueurs proches du mètre. Leur rôle est un rôle de conduction de l'information vers les autres neurones ou bien vers des récepteurs appropriés.



**Figure 6 : Illustration de l'organisation cellulaire des neurones. L'encart illustre le procédé de transmission d'information entre les neurones au niveau d'une interface synaptique chimique. (Image du National Institute of Health, consultée sur [http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/nia-ad-image04\\_large.jpg](http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/nia-ad-image04_large.jpg) le 28/01/12; image du domaine public)**

L'influx nerveux est transmis le long de l'axone par la propagation d'une dépolarisation chimique : l'activation de canaux spécifiques va modifier le potentiel membranaire de repos en modifiant l'équilibre ionique local. Si l'activation est suffisante, un potentiel d'action est

créé et se propage. Les axones sont de plus entourés d'une gaine de myéline (composée principalement de lipides) qui leur donne une coloration blanche typique. Des étranglements réguliers, les nœuds de Ranvier, sont présents le long de la gaine de myéline. Le rôle de cette gaine est d'accélérer la propagation du signal nerveux. La conduction créée est dite saltatoire (car les canaux activés sont présents au niveau des nœuds de Ranvier).

Enfin, la transmission de l'influx nerveux entre deux neurones a lieu grâce à des interfaces appelées synapses.

- Dans le cas de synapses électriques (ioniques), des canaux ioniques existent aux jonctions entre le neurone afférent et le neurone efférent, permettant un transfert direct de l'influx. Ces synapses rapides sont surtout présentes dans les arcs réflexes.
- Dans le cas de synapses chimiques, le transfert est conditionné. Lorsque l'influx nerveux arrive dans la zone pré-synaptique (fréquemment le bouton terminal d'un axone), il entraîne la libération de médiateurs chimiques appelés neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ces médiateurs vont venir se fixer sur des récepteurs spécifiques au niveau de l'élément post-synaptique (qui, pour une communication interneuronale, peut être un autre axone, une dendrite ou un soma). L'influx nerveux n'est transmis que si l'élément post-synaptique reçoit une excitation chimique suffisante.

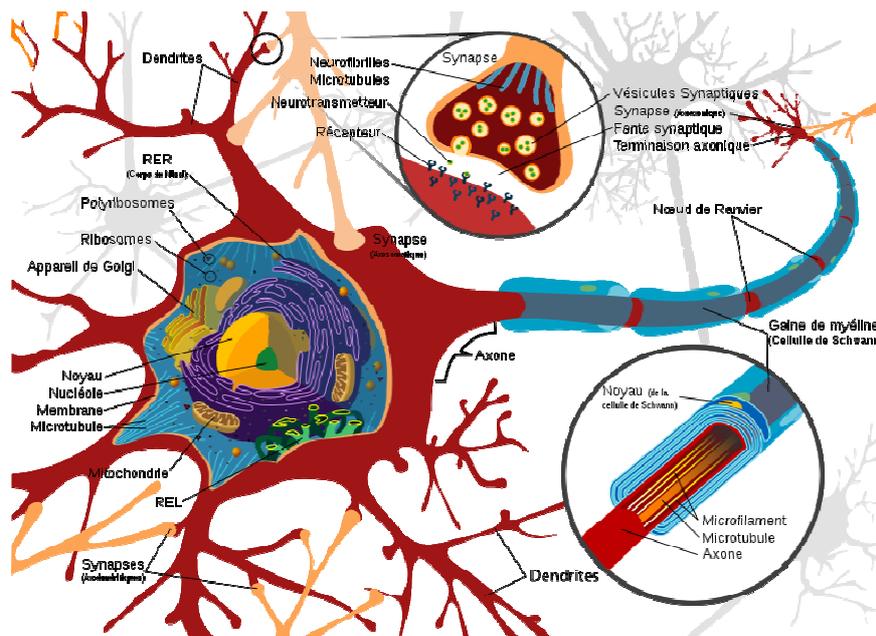
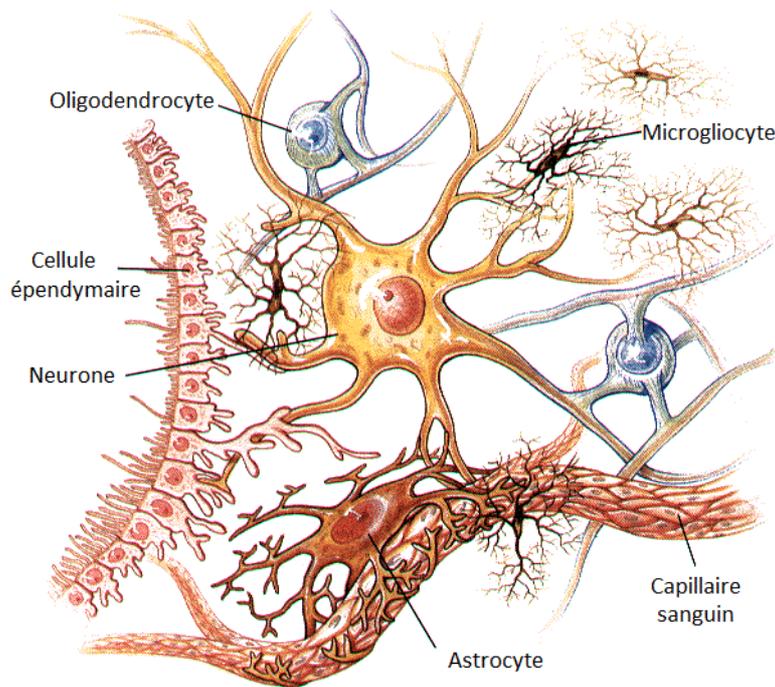


Figure 7 : Illustration schématique d'un neurone et son axone myélinisé. (Image libre de droit consultée sur [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete\\_neuron\\_cell\\_diagram\\_fr.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_neuron_cell_diagram_fr.svg) le 28/01/12)

- Description des cellules gliales :

Les cellules gliales, aussi appelées cellules de la névroglie, sont distinguées en fonction de leur localisation, dans le système nerveux central ou bien le système nerveux périphérique. Dans le cadre de la névroglie centrale, et donc de l'encéphale, différents types de cellules existent (et sont illustrés sur la figure 8):

- Les astrocytes sont des cellules en forme d'étoiles, ayant pour fonction d'isoler les fentes synaptiques et de maintenir les structures. Elles jouent également un rôle dans la barrière hémato-encéphalique en intervenant dans les échanges entre le neurone et le sang pour que celui-ci ne transmette pas d'éléments indésirables (tels que des ions potassium, des acides aminés ou bien encore des hormones) qui pourraient perturber la transmission nerveuse. De plus, elles évacuent les déchets du neurone (tels que les neurotransmetteurs libérés aux synapses) dans le sang. Les astrocytes sont qualifiés de fibreux dans la substance blanche, et de protoplasmiques dans la substance grise.
- Les oligodendrocytes, qui représentent 75% du volume du système nerveux central, sont des cellules ellipsoïdales, munies de petits prolongements cytoplasmiques peu nombreux. Ces prolongements jouent un rôle dans la myélinisation des axones. Un oligodendrocyte peut myéliniser plusieurs axones.
- Les microgliocytes sont des cellules étoilées de petite taille qui jouent un rôle dans l'élimination des particules étrangères. Elles ont ainsi un rôle analogue aux macrophages du système immunitaire en phagocytant, c'est-à-dire en absorbant et détériorant, les molécules à éliminer.
- Enfin, les cellules épendymaires sont les cellules gliales spécifiques des cavités et ventricules du cerveau, dont elles recouvrent les parois.



**Figure 8 : Illustration des principales cellules de la névroglie. (Image issue du site [http://www.northland.cc.mn.us/biology/AP2Online/Nervous/images/neuroglia\\_cell\\_types.gif](http://www.northland.cc.mn.us/biology/AP2Online/Nervous/images/neuroglia_cell_types.gif) consulté le 28/01/12)**

- Distinction entre substance blanche et substance grise.

La substance grise est caractérisée par une accumulation non ordonnée de corps cellulaires de neurones et de cellules gliales. Elle est présente sur la périphérie du télencéphale, formant le cortex, ainsi que dans les noyaux gris centraux répartis entre le diencéphale et le tronc cérébral ; le plus volumineux des noyaux gris est le thalamus. Les neurones de la substance grise corticale sont principalement des cellules pyramidales ou en étoile. Du fait de l'aspect non ordonné de cette substance, elle peut être considérée comme un matériau globalement isotrope.

A l'opposé, la substance blanche est principalement formée par les prolongements myélinisés des neurones, c'est-à-dire les axones. La myéline est responsable de la couleur blanche qui donne son nom à cette substance. Les axones recouverts de myéline forment les fibres nerveuses, qui sont regroupées en faisceaux. Du fait de ces groupements organisés, la substance blanche est fortement anisotrope.

## 2.4 Le système crânio-encéphalique

L'encéphale représente la partie interne de la tête. Structure supérieure du système nerveux central, il ne saurait exister sans les tissus qui l'entourent et lui confèrent à la fois maintien, soutien et protection. Ces tissus périphériques sont principalement les méninges et le crâne, auxquels s'ajoute le liquide céphalorachidien.

### 2.4.1 Méninges et liquide céphalorachidien

Les méninges sont des feuillets de tissus concentriques qui entourent, protègent et nourrissent le système nerveux central. De la plus externe à la plus profonde, les méninges sont la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère.

- La dure-mère est une membrane épaisse (pachyméninge) qui adhère à l'os crânien et protège l'encéphale. La dure-mère se présente en deux couches, lesquelles se dédoublent au niveau de la partie centrale supérieure de l'encéphale, aménageant des sinus duraux qui contiennent de grosses structures veineuses. La dure-mère émet de plus des expansions qui pénètrent dans l'encéphale : il s'agit de la faux du cerveau, qui sépare celui-ci en deux hémisphères, et de la tente, qui sépare le cervelet des hémisphères cérébraux.
- L'arachnoïde est une membrane fine (leptoméninge), organisée en toile d'araignée, peu rigide et ne contenant pas de vaisseaux.
- La pie-mère est une membrane fine (leptoméninge) de tissu conjonctif vascularisé. Elle tapisse la surface externe du système nerveux central. C'est elle qui maintient l'intégrité de forme de l'encéphale. Elle adhère au tissu nerveux dans ses moindres recoins, et pénètre donc les sillons. Elle est de plus traversée par des vaisseaux sanguins qui viennent irriguer le parenchyme cérébral.

Les méninges délimitent plusieurs espaces. Entre l'os et la dure-mère se situe l'espace extradural ; celui-ci peut être vu comme essentiellement virtuel puisqu'en situation normale, c'est-à-dire en l'absence de lésions, la dure-mère est collée à l'os (excepté dans la zone décollable au niveau de l'os temporal). L'espace entre la dure-mère et l'arachnoïde est

appelé espace sous-dural. Enfin, l'espace entre l'arachnoïde et la pie-mère est qualifié d'espace sous-arachnoïdien. Celui-ci est traversé par des travées arachnoïdiennes qui attachent l'arachnoïde à la pie-mère, et est baigné par le liquide céphalorachidien, ou liquide cérébrospinal.

Le liquide céphalorachidien est un liquide clair propre au système nerveux, produit au niveau des ventricules cérébraux à partir du sang. Il est transmis des ventricules à l'espace sous-arachnoïdien par des conduits dédiés. Il assure un rôle de protection de l'encéphale en absorbant les chocs et en amortissant les mouvements subis par la tête, qui pourraient potentiellement endommager le cerveau. Il possède également un rôle de nutrition du système nerveux, étant par exemple riche en glucose.

## 2.4.2 Crâne

Le crâne est la structure osseuse qui entoure l'encéphale et assure sa principale protection physique par sa rigidité élevée. Plus précisément chez l'homme, le crâne est la partie supérieure et postérieure des os de la tête, la partie antérieure étant constituée par les os de la face.

La partie supérieure et généralement lisse du crâne est appelée voûte crânienne, tandis que sa portion interne est appelée base du crâne. Le crâne est séparé en plusieurs os qui ont donné leurs noms aux lobes du cerveau : os frontal, os temporal, os occipital et os pariétal.

En termes de structure, l'os crânien est constitué de plusieurs couches : deux tables osseuses dures situées de part et d'autre d'un os central spongieux appelé diploé.

La figure 9 illustre la géométrie spécifique du crâne chez le rat.

**Non reproductible pour diffusion**

**Figure 9 : Représentation du crâne d'un rat, de race Wistar. (Adapté de l'atlas de Paxinos et Watson, 2007)**

## **3 Les lésions cérébrales**

### **3.1 Introduction**

Dans les sociétés industrielles modernes, les traumatismes cérébraux sont devenus une cause majeure de décès, de blessures graves et d'infirmités. Ils résultent de nombreux cas d'accidents, favorisés par les modes de vie actuels et les environnements qui en sont les reflets.

Dans les situations d'accidents typiquement responsables de traumatismes cérébraux, la tête subit une sollicitation mécanique extérieure. La sollicitation en question se caractérise généralement par la présence éventuelle d'un contact subi par la tête, ainsi que par la mise en mouvement brusque de cette dernière. Ce chargement subi par l'ensemble crâne/cerveau est alors responsable d'une réponse intracrânienne mécanique.

Les conséquences immédiates de cette réponse peuvent être plus ou moins graves : pour des cas légers, seules quelques perturbations du milieu cérébral et de son fonctionnement vont survenir ; mais pour des cas plus sévères, des altérations notables, voire des destructions, de certains composants et tissus du cerveau peuvent avoir lieu et entraîner de lourdes séquelles physiques et psychiques, et éventuellement le décès de la victime du traumatisme.

La première partie de cette section aura pour but de décrire plus en détail l'impact de ces phénomènes de lésions traumatiques cérébrales, en les mettant en relation à la fois avec leurs causes et leurs conséquences dans les sociétés contemporaines. La seconde partie établira les principales catégories de lésions.

## 3.2 Etude épidémiologique

### 3.2.1 Impact sur la société

Les lésions traumatiques cérébrales sont considérées comme étant une des causes majeures de mortalité dans les sociétés du XXI<sup>e</sup> siècle. Elles représentent même la première cause pour les populations entre les âges de 15 et 44 ans (Paden et al., 2002) dans les pays dits développés. De plus, il est estimé que l'incidence des lésions traumatiques cérébrales va continuer d'augmenter à l'échelle mondiale, et ce très rapidement, du fait des utilisations croissantes de véhicules motorisés au sein des pays émergents.

Ces lésions ont tout d'abord des conséquences directes sur la vie des victimes des traumatismes. Causes importantes de mortalité, elles sont également une cause majeure d'infirmités. Du fait de l'atteinte du système nerveux, elles peuvent être responsables de troubles du comportement et de la communication, d'handicaps moteurs et neurologiques, voire d'altérations de la personnalité et de défaillances graves d'autres fonctions de l'organisme. Les infirmités liées aux lésions sévères sont souvent jugées les plus graves. Néanmoins, les conséquences des lésions dites légères peuvent aussi représenter des causes d'infirmités durables voire permanentes ; et bien qu'elles soient moins visibles, elles sont malgré tout à l'origine d'une souffrance physique ou morale chez les personnes touchées par ces lésions. Par extension, les lésions cérébrales ne touchent pas uniquement les personnes physiques, mais aussi la société dans laquelle celles-ci évoluent. Tout handicap va avoir une portée plus ou moins grande sur la capacité d'un individu à effectuer son travail ou à contribuer à la vie courante de la société.

De plus, au-delà de l'aspect humain, les lésions traumatiques cérébrales ont aussi un impact économique. Tout d'abord, les chocs de la tête étant connus pour leur dangerosité, ils impliquent au minimum une visite médicale pour des cas bénins, et jusqu'à une hospitalisation pouvant être prolongée dans les cas sévères. Les frais de soins et d'hospitalisation représentent un coût élevé, estimé aux Etats-Unis à près de 60 milliards de dollars par an. Mais ce coût immédiat n'est pas le seul, puisqu'il est accompagné de toutes les dépenses entraînées par les conséquences des lésions (aides aux personnes, traitements sur le long terme, médicaments...).

### 3.2.2 Evaluation de la sévérité

Le pronostic vital suite à un choc de la tête est extrêmement dépendant de la vitesse à laquelle un traitement adapté est proposé. Aussi, différentes échelles de classification de la sévérité clinique des lésions ont-elles été créées.

- L'échelle de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*)

Cette échelle utilisée dans un contexte urgentiste est un indicateur de l'état de conscience. Elle permet au médecin de choisir la stratégie à adopter pour les soins à apporter en priorité et pour protéger les fonctions vitales. Elle fut développée en 1974 à Glasgow par Teasdale et Jennet.

**Tableau I-1 : Scores des trois tests de l'échelle de Glasgow**

Ouverture des yeux	Réponse motrice	Réponse verbale
1 : absence	1 : pas de réponse	1 : pas de réponse
2 : ouverture en réponse à la douleur	2 : extension stéréotypée	2 : incompréhensible (sons)
3 : ouverture en réponse à la parole	3 : flexion stéréotypée	3 : réponse inappropriée
4 : ouverture spontanée	4 : flexion normale ou évitement	4 : réponse confuse
X	5 : réponse orientée (localisation de la douleur)	5 : réponse normale
X	6 : réponse aux ordres	X

Les valeurs de l'échelle sont issues de trois tests portant sur trois fonctions différentes : l'ouverture des yeux, la réponse motrice et la réponse verbale. Chacun de ces tests fournit un score intermédiaire, et leur somme donne le score total sur l'échelle de Glasgow.

En fonction du score, les lésions seront considérées comme étant sévères (score compris entre 3 et 8, signifiant des altérations fortes d'au moins une des fonctions testées), modérées (score compris entre 9 et 13, faibles perturbations) et légères (score de 14 ou 15).

L'échelle représentant les états de conscience, on peut aussi associer son score à une classification des comas : coma profond ou risque de mort cérébral (score entre 3 et 6),

coma lourd (score entre 7 et 9), coma léger ou somnolence (score entre 10 et 14) ou absence de trouble de la conscience (score de 15).

- *L'Abbreviated Injury Scale*

Cette échelle, développée à partir de 1971, a été conçue afin d'évaluer les lésions survenant au moment d'un impact. Elle prend en compte des lésions survenant sur plusieurs tronçons spécifiques du corps :

- tête et cou (cerveau et colonne cervicale inclus) ;
- visage ;
- thorax (cage thoracique et diaphragme);
- abdomen et pelvis ;
- membres et bassin ;
- peau et tissus sous-cutanés.

**Tableau I-2 : Scores de l'Abbreviated Injury Scale**

Score AIS	Sévérité des lésions
0	Pas de lésion
1	Lésion mineure
2	Lésion modérée
3	Lésion sérieuse
4	Lésion sévère
5	Lésion critique
6	Lésion fatale
9	Inconnu

A partir des scores AIS de chaque région, un indice global de sévérité des lésions (*Injury Severity Score, ISS*) est estimé. Les trois scores les plus élevés sont retenus, puis l'ISS est calculé comme étant la somme de leurs carrés respectifs. Le score total obtenu est compris entre 0 et 75 (l'indice ISS n'est pas calculé dès qu'un des scores vaut 6 pour une des régions,

signifiant que plus aucune tentative de soin n'est alors possible). Lorsqu'un score supérieur à 15 est obtenu, il convient de parler d'un polytrauma.

### 3.2.3 Statistiques d'incidence

Si l'impact des lésions traumatiques cérébrales sur la société est connu, des données épidémiologiques précises les concernant ne sont pas forcément disponibles. En particulier dans l'Union Européenne, il n'existe pas véritablement d'organisme dédié à l'étude de ces lésions. Les informations disponibles sont donc principalement le résultat d'études locales.

Dans le cas de la France, plusieurs études ont été menées en Aquitaine. En 1990, une étude portant sur les résidents de la région a été menée en se basant sur les certificats d'admission en hôpitaux publics et privés, ainsi que sur les certificats de décès (Tiret et al., 1990). Les traumatismes pris en compte ont été les contusions, lacérations, fractures du crâne, lésions cérébrales et les pertes de conscience suite à une blessure. De cette étude, il est ressorti que l'occurrence des lésions traumatiques cérébrales présentait un taux de 282/100000 dans la population étudiée. D'autres études menées sur la même région (Masson et al., 2001, 2003) ont permis de montrer que parmi tous ces traumatismes, seule une minorité correspondait à des lésions jugées sévères. Ainsi, le taux d'occurrence est estimé à 7,2/100000 pour un score AIS de 4 ; il vaut 10,1/100000 pour un score AIS de 5 ; et la proportion de comas profonds est estimée à 8,5/100000, correspondant à un score de Glasgow inférieur ou égal à 8.

De manière générale, ces observations sont assez représentatives de l'Europe en général. A partir des différentes études menées au sein de ses pays, il a été estimé que le taux d'occurrence annuelle des lésions traumatiques cérébrales y était d'environ 235 cas pour 100000 habitants (Tagliaferri et al., 2006). Dans la majorité des cas, les lésions sont mineures ; la proportion de cas jugés sévères est en moyenne de l'ordre de 10% du total des lésions. Les éventuelles disparités entre pays sont généralement fonctions des particularités des pays et de leurs populations : proportion de la population âgée, qualité des soins, législations, consommation d'alcool au volant... sont autant de facteurs à prendre en compte. Aux Etats-Unis, le taux d'occurrence est sensiblement comparable : les hospitalisations annuelles pour lésions traumatiques cérébrales sont estimées à environ 103/100000 ; ce taux peut cependant monter à 403/100000 si les simples visites aux départements d'urgences sont prises en compte (Maas et al., 2008). Ce dernier point illustre

d'ailleurs une des difficultés des études sur les lésions traumatiques cérébrales. Comme cela a été évoqué, dans les cas les plus mineurs, il n'y a pas nécessairement de phénomène visible résultant de l'apparition de lésions au cerveau. Les troubles engendrés peuvent apparaître sur le long terme, et de fait ne pas forcément être associés aux traumatismes subis par la tête. Il existe donc sans doute une proportion non quantifiable de lésions non prises en compte car non traitées ou non déclarées.

### 3.2.4 Causes principales

Potentiellement, tout choc mécanique subi par la tête peut conduire à un traumatisme plus ou moins aggravé du système cérébral. Il est important de souligner que la notion de « choc » ici employée n'est pas nécessairement celle communément appliquée à ce mot dans la vie courante. Usuellement, un choc est perçu comme un phénomène de contact entre deux corps. Sa définition est basée sur cette notion : « *Rencontre brusque d'un corps avec un autre* » (définition du Dictionnaire de l'Académie Française), ou bien encore « *Rencontre plus ou moins violente et brusque de deux ou plusieurs corps* » (définition du Dictionnaire Larousse).

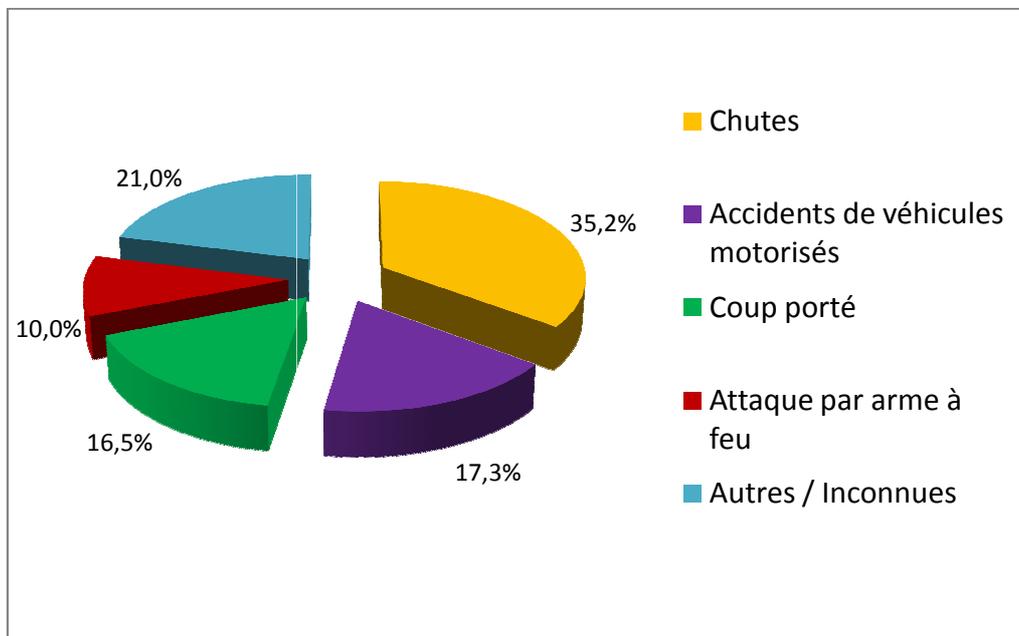
Lors de l'étude des lésions cérébrales, le mot choc est à considérer dans sa conception mécanique. Un choc est expérimenté par un système lorsque l'état mécanique initial de ce système (position, vitesse, accélération, équilibre des forces) se retrouve soudainement modifié, subissant un régime transitoire jusqu'à un retour à un état d'équilibre. En prenant en compte cette définition, le choc n'apparaît plus comme un phénomène uniquement de contact, mais comme un événement présent sous des aspects très variés : collisions, percussions, mises en mouvement brusques, secousses...

Les lésions traumatiques cérébrales, associées à la réponse intracrânienne suite à la sollicitation mécanique de la tête, présentent donc des causes très diverses. Un certain nombre de catégories sont toutefois identifiables, en fonction des contextes dans lesquels la sollicitation apparaît.

Dans les sociétés actuelles, les différentes grandes causes responsables de l'apparition de lésions traumatiques cérébrales sont :

- les accidents liés aux véhicules motorisés et autres moyens de transport
- les chutes et accidents domestiques
- les coups portés volontairement (violences, agressions, attaques par armes à feu) ou reçus involontairement (par exemple dans les accidents du sport)

Parmi ces causes, les principales sont les accidents motorisés et les chutes. En proportion, dans les sociétés dites occidentales, les accidents motorisés sont en régression, du fait des politiques préventives mises en place ainsi que de l'amélioration des systèmes de sécurité embarqués dans les véhicules. Dans le même temps, l'amélioration de la qualité des soins dans ces pays conduit à une élévation de l'espérance de vie de leurs populations ; aussi les traumatismes dus aux chutes, qui sont favorisées par l'âge, tendent-ils à prendre une part prépondérante dans ces sociétés (ainsi que l'illustre la figure 10). Cependant, ce constat se base sur l'ensemble des lésions reportées ; si la mortalité est prise en compte, les accidents de véhicules motorisés deviennent la première cause.



**Figure 10 : Taux d'occurrences des lésions traumatiques cérébrales classées par causes aux Etats-Unis (CDCP, 2006)**

Dans les pays dits émergents, les accidents de véhicules motorisés représentent par contre la première cause de lésions cérébrales, du fait des augmentations fortes des parcs de véhicules dans ces pays. Ces augmentations ne sont de plus pas nécessairement accompagnées de mesures de prévention et sécurité. Aussi, il est estimé que l'implication de ces accidents dans les phénomènes de lésions cérébrales va représenter une proportion de plus en plus forte dans les années à venir. A l'opposé, les populations de ces pays présentent des espérances de vie moins élevées, ce qui tend à rendre moins importante la proportion de lésions dues aux chutes dans ces pays. Toutefois, quelles que soient les causes de lésions cérébrales, il demeure difficile d'obtenir des chiffres concrets pour ces pays.

## 3.3 Classification

### 3.3.1 Distinction entre lésions primaires et secondaires

Les lésions subies par le système encéphalique peuvent être séparées en deux classes distinctes en fonction du processus qui conduit à leur apparition.

Il convient de parler de lésions primaires lorsque celles-ci apparaissent au moment même du choc mécanique subi, et sont directement causées par les forces et l'énergie mises en jeu par le choc et transmises à la tête. Elles peuvent toucher aussi bien les vaisseaux sanguins que les différentes cellules nerveuses.

A l'opposé, les lésions dites secondaires sont générées postérieurement au choc, et sont souvent la conséquence des lésions primaires. Elles tendent ainsi à aggraver les dégâts initiaux. Elles peuvent se manifester sous la forme d'hématomes cérébraux, d'engagements cérébraux (déplacements de parties du cerveau vers d'autres régions), par une augmentation de la pression intracrânienne, par une modification de la pression sanguine ou encore par une diminution de l'alimentation en oxygène du sang et des tissus cérébraux.

### 3.3.2 Les hématomes

De manière générique, un hématome est défini comme étant une poche de sang accumulée dans un site de l'organisme suite à une hémorragie. Dans le cas des hématomes cérébraux, l'hémorragie peut être causée par l'énergie d'un impact ou par un mouvement relatif du crâne et du cerveau pouvant entraîner un décollement ou un déchirement de certaines structures sanguines. La présence de sang dans des espaces où il ne devrait normalement pas se situer se traduit sur des images scanner par une hyperdensité.

En fonction de leur localisation, différents types d'hématomes peuvent être distingués. La classification ici proposée les présente des plus externes aux plus centraux par rapport à l'encéphale. (Bertrand et Epelbaum, 2006)

- Les hématomes extraduraux

Les hématomes extraduraux apparaissent entre la table interne du crâne et la face externe de la dure-mère. Ils représentent entre 4 et 7% des traumatismes crâniens. Le saignement responsable de l'hématome est le plus souvent d'origine artérielle, particulièrement suite à une lésion de l'artère méningée moyenne (50% des cas) ; le saignement peut aussi être d'origine osseuse (20% des cas), veineuse (20% des cas) ou diffuse (10% des cas). La rupture d'une branche de l'artère méningée moyenne a souvent lieu en regard d'un petit trait de fracture de la voûte crânienne.

Les hématomes extraduraux sont plus fréquents au niveau du lobe temporal ; la dure-mère est plus aisément décollable dans cette zone car l'écaille temporale est assez fragile. Par contre, il a été reporté que ce type d'hématome semble moins enclin à survenir chez les personnes de plus de 65 ans, l'adhérence de la dure-mère avec la face osseuse devenant plus prononcée avec l'âge (Civit et al., 1995).



**Figure 11 : Hématome extradural observé chez l'homme. Coupe scanner d'un plan transversal de la tête.**

Le traumatisme à l'origine de ce type d'hématome peut être modéré : une chute à hauteur d'homme est suffisante. Par contre, l'hématome en lui-même peut sérieusement engager le pronostic vital, et son traitement représente un des rares cas d'urgence neurochirurgicale afin de permettre son évacuation. L'aspect critique du traitement est d'autant plus important que les symptômes peuvent n'apparaître que quelques heures après le traumatisme, lorsque l'hématome est déjà volumineux. De plus, les signes cliniques ne sont pas spécifiques, la localisation de l'hématome ayant un rôle déterminant sur ces signes.

Sa localisation entre la dure-mère et le crâne lui donne une forme de lentille biconvexe extraparenchymateuse caractéristique permettant de l'identifier sur des images médicales telles que les images scanner.

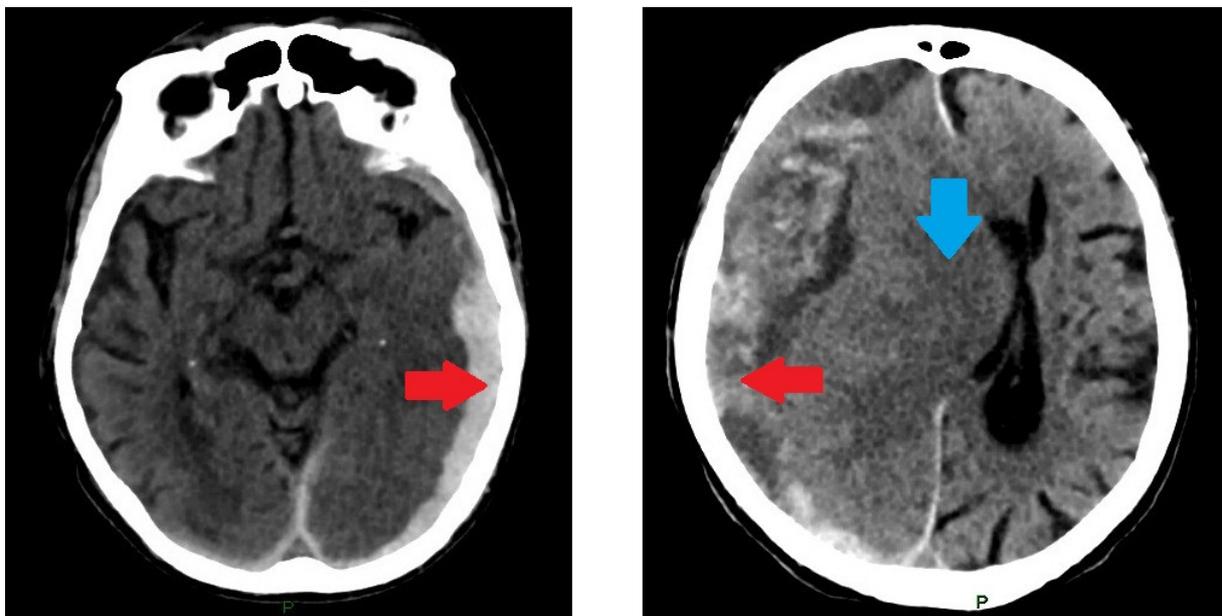
- Les hématomes sous-duraux

L'hématome sous-dural est un épanchement sanguin situé entre la face interne de la dure-mère et la face externe de l'arachnoïde, c'est-à-dire dans l'espace sous-dural situé entre ces deux feuillets méningés. Il peut être dû soit à la rupture de veines corticales dites en pont, soit à la collection secondaire de contusions intracérébrales. Cet hématome est souvent associé à un phénomène d'accélération-décélération, entraînant des mouvements relatifs des feuillets méningés et favorisant ainsi la survenue de déchirures des veines ponts.

Les hématomes sous-duraux sont qualifiés d'aigus lorsqu'ils sont observés suite au traumatisme. Si l'hématome ne disparaît pas mais au contraire évolue dans le temps, il convient alors de parler d'un hématome sous-dural chronique. Les hématomes sous-duraux chroniques sont plus fréquemment observés chez le nourrisson et la personne âgée, qui présentent une plus grande compliance cérébrale. Une atrophie cérébrale, une propension à l'alcoolisme, une déshydratation, ou bien encore un traitement anticoagulant, sont parmi un ensemble de facteurs prédisposant à une évolution chronique. L'hématome sous-dural est qualifié d'aigu dans les deux jours qui suivent le traumatisme ; il est considéré chronique lorsque deux semaines se sont écoulées depuis le traumatisme. Pour les durées intermédiaires, il pourra aussi être qualifié de subaigu tandis que le sang se dégrade et devient liquidien (Youmans Neurological Surgery, 2004).

Le traitement de ce type d'hématome est le plus souvent d'ordre neurochirurgical, comme pour les hématomes extraduraux. Cependant, un traitement d'urgence ne s'impose pas nécessairement pour un hématome sous-dural aigu ; si l'hématome demeure de taille modérée et s'avère bien toléré, une surveillance du patient est effectuée, tandis que l'hématome évolue vers un stade chronique. L'acte chirurgical est préférable dans les conditions de l'hématome chronique car l'intervention requise pour l'évacuation de l'hématome peut alors se résumer à un simple trou de trépan.

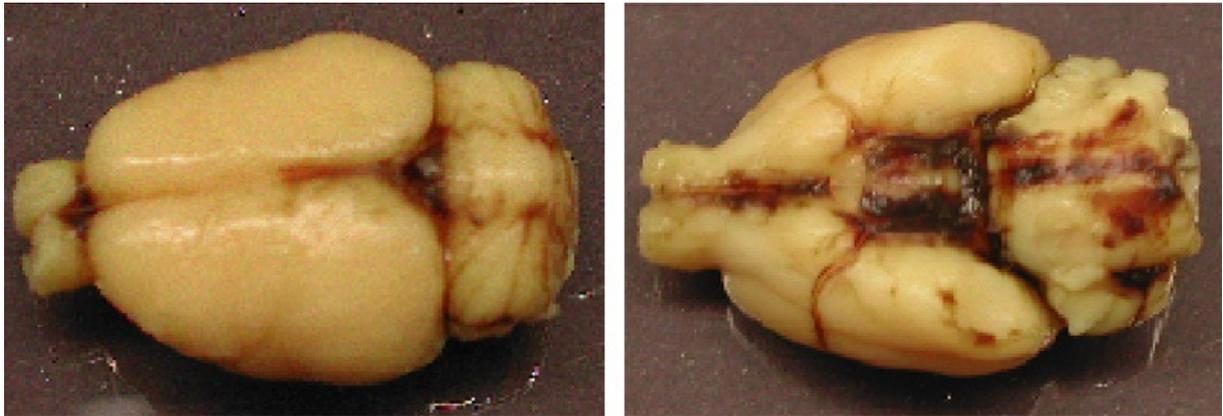
Sur les images scanner, l'hématome sous-dural est caractérisé par une forme en croissant. Il se traduit comme les autres hématomes par une hyperdensité, mais uniquement dans son aspect aigu ; pour un hématome sous-dural chronique, la lyse progressive des hématies fait que le sang de l'hématome devient liquidien (composé principalement de plasma) et présente une densité alors plus proche des tissus avoisinants. A terme, l'hématome peut même aller jusqu'à présenter une hypodensité.



**Figure 12 : Hématomes sous-duraux observés chez l'homme. Image de gauche : hématome sous-dural aigu présent au niveau de l'hémisphère gauche. Le sang (signalé par la flèche rouge) ayant fraîchement envahi cet espace se traduit par une hyperdensité (luminosité plus importante que les tissus cérébraux sous-jacents). Image de droite : hématome sous-dural chronique au niveau de l'hémisphère droit (signalé par la flèche rouge). La densité du sang de l'hématome est proche de celle des tissus cérébraux voisins suite à la dégradation progressive des hématies. L'hématome a causé un engagement (indiqué par une flèche bleue) de l'hémisphère droit vers l'hémisphère gauche résultant en une compression des ventricules.**

- Les hémorragies sous-arachnoïdiennes

Lorsqu'un vaisseau cortico-méningé rompt dans l'espace sous-arachnoïdien, c'est-à-dire entre la face interne de l'arachnoïde et la surface de l'encéphale, des hémorragies méningées sont observables. Il ne s'agit pas à proprement parler d'hématomes car il n'y a pas d'accumulation collectée de sang.



**Figure 13 : Hémorragies sous-arachnoïdiennes observées dans un cerveau de rat (adapté de Cernak et al., 2004)**

Pour les espèces présentant un cerveau gyrencéphalique, les hémorragies méningées sont souvent observées au niveau des sillons corticaux dont elles tendent à occuper l'espace, ce qui les rend facilement identifiables sur des images scanner.

- Les hématomes intracérébraux

Des hématomes dans l'espace intraparenchymateux sont possibles, mais surviennent rarement suite à un traumatisme.

### 3.3.3 Les contusions cérébrales

Les contusions cérébrales sont des phénomènes d'hémorragies périvasculaires ; plus précisément, elles sont constituées de foyers de déchirure parenchymateuse associés à des pétéchies hémorragiques. Elles sont fréquentes dans les zones à forte aspérité osseuse, et

sont souvent observées dans des situations de coup et contrecoup quand le cerveau s'écrase contre la paroi osseuse. Elles peuvent évoluer vers des hématomes.

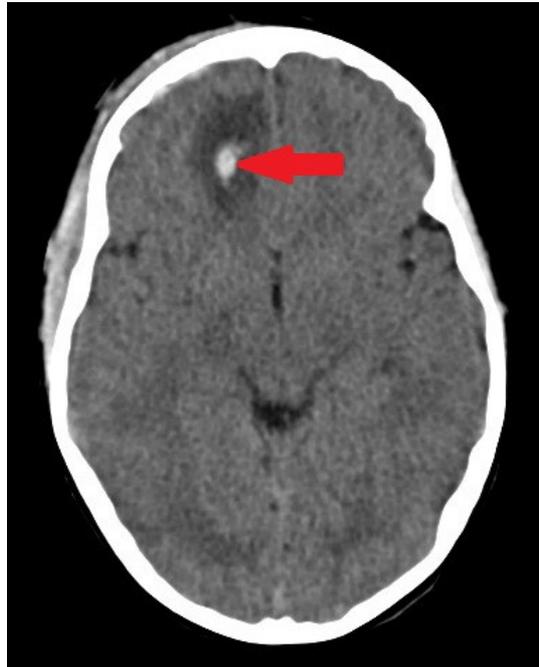


Figure 14 : Contusion cérébrale observée chez l'homme. Image scanner en coupe axiale

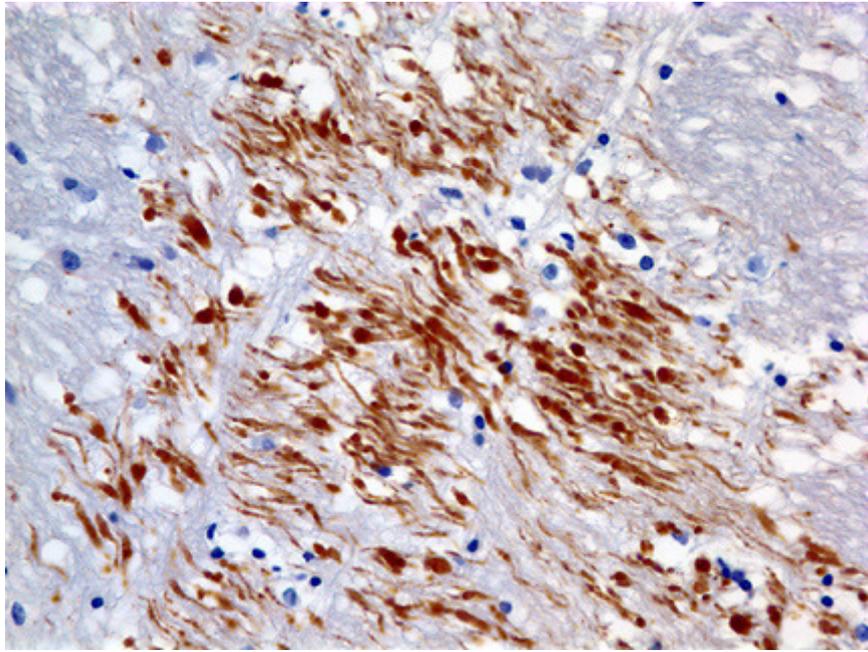
### 3.3.4 Les lésions axonales diffuses

Ces affections graves du tissu parenchymateux sont fréquemment associées aux mouvements violents d'accélération/décélération et de rotation de la tête. Elles sont la conséquence d'un étirement ainsi que d'un cisaillement des fibres nerveuses et des vaisseaux ; il convient de noter que l'étirement en question ne provoque pas obligatoirement une rupture des fibres lors de l'apparition de ces lésions. Elles sont souvent présentes aux interfaces de milieux de cohésions différentes ; elles sont ainsi observées dans les zones de transition entre la substance blanche et la substance grise, telles que le voisinage du corps calleux.

L'étirement et le cisaillement des fibres nerveuses se traduisent par une interruption du flux axonal, par une altération des fonctions membranaires et par un gonflement axonal. Lorsque la fibre rompt, l'axone endommagé se retire en direction du corps cellulaire et forme ce que l'on nomme un bulbe de rétraction. Il peut s'ensuivre une dégénérescence des fibres

nerveuses. Ces lésions ont souvent pour conséquence immédiate un coma profond, et peuvent conduire à des séquelles fonctionnelles importantes.

Une atteinte axonale diffuse se traduit sur des images scanner par des multitudes de petites hémorragies.



**Figure 15 : Observation histologique de lésions axonales diffuses. Sur cette image, une coloration de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) met en évidence les axones endommagés et les bulbes de rétraction formés (colorés en rouge sombre). (Image consultée sur le site <http://neuropathology-web.org/chapter4/images4/4-BAPPI.jpg> en date du 28/01/12)**

### 3.3.5 Fractures crâniennes

Bien que n'étant pas à proprement parler des phénomènes de lésions cérébrales, il convient d'aborder brièvement les fractures de la voûte du crâne, car elles peuvent contribuer à ces lésions. Si les fractures linéaires sont généralement confinées à la surface du crâne, étant de formes allongées mais non excessivement pénétrantes, les fractures dépressives sont quant à elles en mesure de fissurer à la fois les tables externe et interne du crâne. Une projection de fragments d'os dans la cavité intracrânienne devient alors possible, et peut contribuer à endommager les méninges sous-jacentes, voire l'encéphale si la violence du choc est grande. Les endommagements en question peuvent être vasculaires, et donc contribuer aux différentes formes d'hématomes et d'hémorragies évoquées précédemment.

# **4 Modèles expérimentaux animaux du traumatisme cérébral**

## **4.1 Introduction**

L'ensemble des différentes lésions qui peuvent être subies par le segment crâne-cerveau chez l'homme et les autres mammifères n'est *a priori* égalé que par la multitude des sollicitations mécaniques de la tête qui peuvent mener à ces lésions.

Dans un cas idéal, un modèle devrait pouvoir associer une cause parfaitement définie avec ses conséquences directes identifiées le plus précisément possible. Par cause parfaitement définie, il faut entendre un chargement mécanique dont l'ensemble des grandeurs caractéristiques serait observable et mesurable en tout instant, qu'il s'agisse de la durée et amplitude de l'accélération subie, de la courbe de vitesse, ou bien encore des caractéristiques du choc lors d'un contact direct (direction et force de l'impact...). Quant aux conséquences directes identifiées, il s'agirait de pouvoir décrire cliniquement les séquelles montrées par le sujet du modèle, qu'elles soient comportementales ou bien physiologiques.

Un tel cas idéal reste impossible en pratique à mettre en œuvre. La première limitation concerne les dispositifs matériels utilisés dans les protocoles expérimentaux, qui offrent une précision et une reproductibilité des sollicitations créées parfois variables. De plus, pour les modèles liés au petit animal, les chargements mis en jeu dans des cas de lésions sévères s'avèrent assez extrêmes, en ce sens qu'ils sont de très fortes amplitudes pendant des durées très courtes. Ceci implique un rôle d'autant plus important des instruments de mesure utilisés, qui doivent pouvoir opérer à très haute fréquence.

La seconde limitation porte sur la complexité des phénomènes naturels aboutissant aux lésions cérébrales. Il est difficile, pour ne pas dire impossible, de n'engendrer qu'un seul type de lésion précis. Qui plus est, une sollicitation naturelle est une composition de plusieurs chargements élémentaires entremêlés, aussi les lésions cérébrales arrivent-elles généralement en conjonction les unes avec les autres.

Malgré tout, les modèles expérimentaux animaux restent une source fondamentale d'informations pour l'étude des traumatismes cérébraux. En partant de l'hypothèse que les

lésions traumatiques cérébrales observables chez l'animal et celles qui peuvent intervenir chez l'être humain sont assimilables, les modèles animaux permettent de couvrir un large panel de lésions possibles. A la condition d'être basés sur des protocoles expérimentaux rigoureux approuvés par les comités d'éthique compétents, les modèles expérimentaux animaux possèdent de plus des avantages qui leur sont propres, à savoir principalement un contrôle fort des caractéristiques de chargement (par opposition avec les données qui ne peuvent être obtenues qu'*a posteriori* lors de sollicitations réelles), et un échantillon statistique plus important puisque le modèle permet la reproduction d'un cas de sollicitation à plusieurs individus.

Dans un tel contexte, les modèles expérimentaux animaux représentent un des instruments fondamentaux pour l'étude des traumatismes cérébraux. Si aucun d'entre eux ne peut reproduire parfaitement l'intégralité des changements pathologiques causés par les lésions cérébrales, ils peuvent tous contribuer à clarifier et proposer de nouvelles explications aux mécanismes de lésions, en donnant accès à des informations qu'aucun autre type de modèle n'est en mesure de fournir.

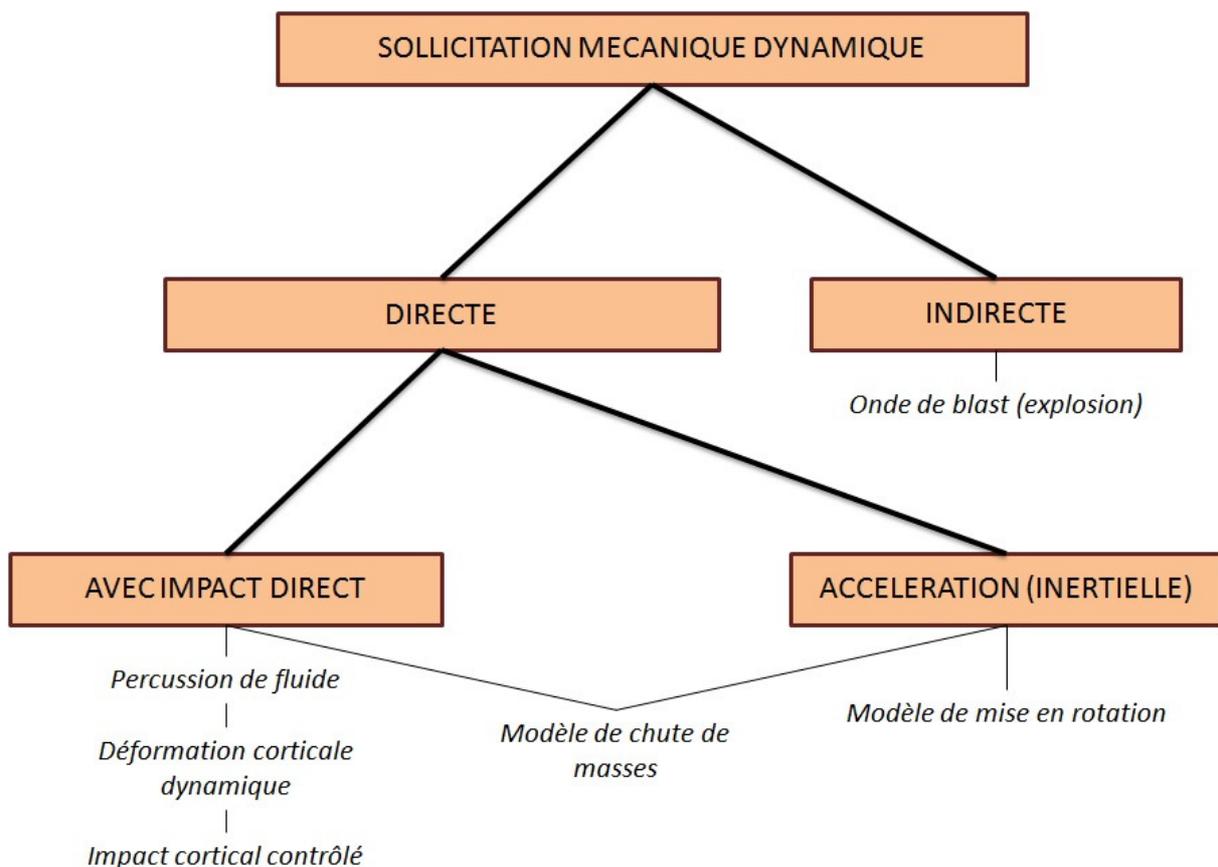
## 4.2 Classification proposée des modèles

Il n'existe pas *a priori* de classification communément acceptée pour les modèles expérimentaux des lésions traumatiques cérébrales. Cependant, dès 1941, deux catégories principales ont été proposées par Denny-Brown et Russell : les « commotions de percussion » et les « commotions d'accélération ». Des classifications plus récentes ont continué de proposer cette différenciation (Gennarelli et al., 1994 ; Povlishock et al., 1994 ; O'Connor et al., 2011) : la séparation est actuellement plutôt faite entre les modèles pour lesquels le mécanisme principal de lésion est dû à un impact, c'est-à-dire avec contact direct, et ceux dans lesquels un phénomène d'accélération/décélération est la cause première.

Les lésions d'impact sont dues à un objet venant frapper la tête. Suivant les protocoles, ces lésions peuvent être focales, en principe vers la position de l'impact, ou bien diffuses si la violence de l'impact atteint certains seuils. A l'opposé, les lésions causées par une accélération sont les conséquences d'un mouvement non contraint de la tête dans l'instant qui suit la collision, et sont le plus généralement diffuses, même si des lésions focales

peuvent aussi apparaître. En termes de situations de collision, il est communément admis que les pathologies focales associées aux impacts directs ont un fort risque d'être le résultat de chutes, tandis que les pathologies diffuses sont plutôt associées aux phénomènes d'accélération/décélération survenant lors d'accidents de véhicules motorisés.

La figure 16 propose sous forme de représentation schématique une classification possible des modèles expérimentaux, basée sur l'opposition entre impact direct et mouvement inertiel. Cette figure incorpore aussi les modèles dits de blast, qui n'entrent pas directement dans une de ces deux catégories.



**Figure 16 : Représentation schématique des principaux modèles expérimentaux animaux**

Il convient de souligner que la notion d'impact direct évoquée dans la figure 16 désigne un impact sur l'ensemble crâne-cerveau. Il serait envisageable de séparer les impacts appliqués sur le cerveau même par des méthodes invasives (via une craniectomie) et les impacts portés sur l'extérieur de la tête. Dans ce second cas, les lésions engendrées sont le résultat à la fois d'ondes de contraintes transmises via le crâne au cerveau, et de mouvements relatifs du tissu cérébral par rapport au crâne. Les modèles dits de chute de masses rentrent dans

cette seconde catégorie. En fonction de leurs caractéristiques, ils peuvent privilégier l'aspect de mise en mouvement, et donc en accélération, des composants intracrâniens. Pour cette raison, la figure 16 classe ces modèles dans les deux catégories « impact direct » et « accélération » car ils peuvent convenir aux deux définitions en fonction des objectifs qui leur sont assignés et des caractéristiques retenues pour les sollicitations qu'ils créent.

## 4.3 Modèles d'impact direct

### 4.3.1 Modèles de lésion par percussion fluide

Le modèle d'induction de lésion par percussion fluide est actuellement le type de modèle le plus couramment utilisé (O'Connor et al., 2011). Il est considéré propice aux études pathologiques, physiologiques et pharmacologiques des lésions, pour un nombre conséquent d'espèces dont les rats. Le principe de ce type de modèle est d'appliquer un pulse de pression au système cérébral via le contact avec un milieu fluide (Cernak, 2005).

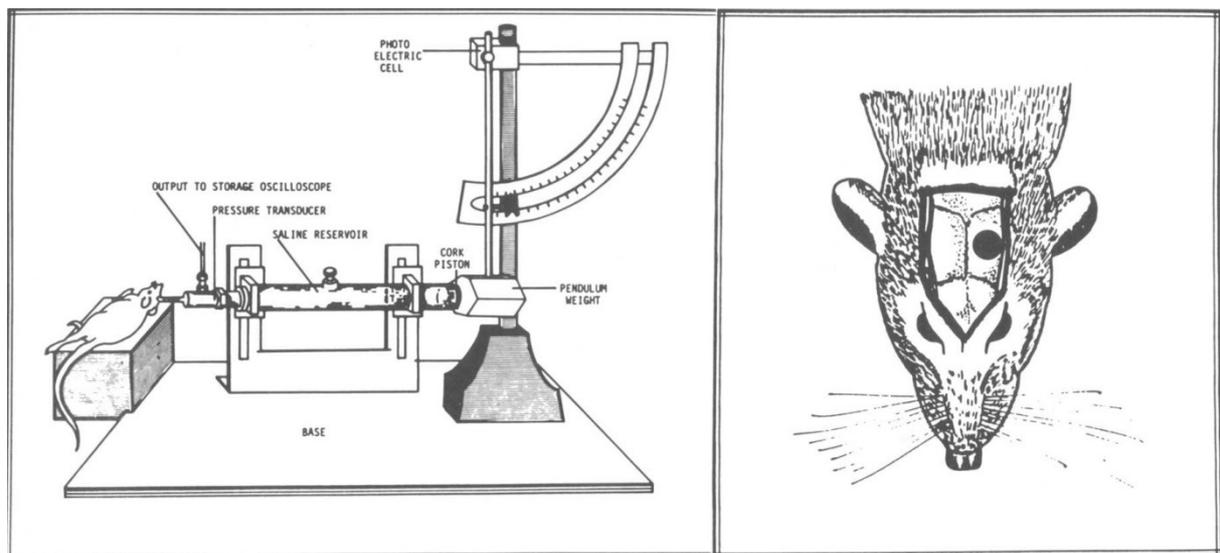
Le dispositif matériel générique d'un modèle de percussion fluide comporte trois éléments principaux : un cadre stéréotaxique pour maintenir l'animal, un réservoir cylindrique contenant une solution saline stérile, et un pendule (figure 17).

Avant de placer l'animal anesthésié dans le cadre, son scalp est incisé et écarté. Une craniectomie est alors pratiquée pour exposer les tissus cérébraux sous-jacents. La dure-mère est normalement laissée intacte au cours de la procédure. Un joint plastique est ensuite apposé au niveau de l'ouverture, afin de permettre la fixation étanche d'un tube relié à une extrémité du réservoir. Ce tube est lui-même couplé à un capteur de pression. A l'extrémité opposée du réservoir se situe un piston avec lequel le système pendulaire va entrer en collision. Cet impact génère une compression du fluide, transmise via le réservoir et le tube jusqu'à la dure-mère de l'animal. L'augmentation de pression est responsable d'une déformation qui se propage de manière concentrique depuis l'espace épidual impacté.

Le système pendulaire confère aux modèles de percussion fluide plusieurs avantages fondamentaux expliquant leur popularité. En premier lieu, la possibilité de pouvoir choisir la

masse du pendule ainsi que sa hauteur de chute donne accès à un contrôle précis de l'amplitude du pulse de pression transmis par le fluide. Par conséquent, il est possible de couvrir une large gamme de niveaux de sévérité des lésions engendrées. Le second corollaire de cette précision est la reproductibilité des sollicitations engendrées.

Ces avantages sont toutefois tributaires de la qualité du dispositif. Un certain nombre de facteurs peuvent perturber l'écoulement du fluide dans le réservoir, et par conséquent affecter le profil du pulse de pression généré et donc la sévérité des lésions. Parmi ces facteurs se trouvent la présence éventuelle de bulles d'air dans le réservoir, ainsi que des modifications des propriétés de rigidité et d'adhérence de ce dernier en réponse à des changements de température (Gilchrist et al., 2004 ; Wang et al., 2010). Le piston impacté par le pendule peut également jouer sur la précision, en fonction de ses frictions variables avec le réservoir. Une alternative proposée pour limiter ce dernier point consiste à remplacer le système pendule/piston par une colonne de fluide dont le niveau, et donc la pression, est contrôlé par la pression de l'air situé au contact du fluide (Frey et al., 2009).



**Figure 17 : Modèle de percussion fluide latérale (McIntosh et al., 1989). Le schéma de gauche illustre le dispositif original, avec le réservoir de solution saline et le système pendulaire d'impact. Le croquis de droite illustre la position de la craniectomie effectuée, dans le cas présent située au dessus de l'hémisphère cérébral gauche.**

Bien que le dispositif matériel des modèles de percussion fluide soit en lui-même relativement immuable, il existe par contre une distinction forte entre deux variantes du protocole expérimental portant sur la préparation de l'animal. Suivant la position de la craniectomie, il convient de séparer les modèles de percussion centrale (Dixon et al., 1987 ;

McIntosh et al., 1987) des modèles de percussion latérale (McIntosh et al., 1989). Les lésions engendrées sont une des raisons qui expliquent cette distinction.

Dans le cas d'une percussion centrale, les lésions sont principalement focales et des contusions sont observées dans le voisinage direct du site où le pulse de pression a été appliqué. A celles-ci s'ajoutent des hémorragies pétéchiales et sous-arachnoïdiennes (McIntosh et al., 1989), des altérations du flux sanguin cérébral (Ozawa et al., 1991), des dysfonctions de la barrière hémato-encéphalique (Raghupathi et al., 1995), ainsi que des perturbations temporaires de fonctions neuromotrices et cognitives (Dixon et al., 1987 ; Hamm et al., 1993) et des augmentations des réactions de stress post-trauma (Griesbach et al., 2011). Du fait de la position centrale du site d'impact, les phénomènes et lésions observés le sont de manière bilatérale.

La configuration dans laquelle la craniectomie est non plus centrale mais latérale (McIntosh et al., 1989) avait été proposée pour essayer de générer des blessures de type coup/contrecoup chez le petit animal. Bien que ce résultat ne fût pas obtenu, la configuration à percussion latérale est sans doute devenue encore plus utilisée que la configuration à percussion centrale. En effet, dans le cas d'une percussion latérale, des lésions similaires à celles produites par un modèle à percussion centrale sont toujours observables, à la nuance près qu'elles sont alors unilatérales, situées dans l'hémisphère qui a subi directement l'impact. Les effets du traumatisme sur le comportement après réveil des animaux ont aussi été reportés (Shultz et al., 2011). Toutefois, des lésions diffuses contralatérales ont alors également été observées (Povlishock et al., 1992 ; Smith et al., 1994), dont des dommages causés à de la substance blanche éloignée du site initial de lésion (Carbonell et al., 1998). Plus particulièrement, il a été montré que la position exacte de la craniectomie en configuration latérale influait grandement sur la localisation et la taille des lésions ainsi que sur les séquelles neurologiques (Vink et al., 2001 ; Floyd et al., 2002), rendant cruciales les phases de calibration du dispositif et de préparation de l'animal.

Indépendamment de ces précautions nécessaires, les modèles à percussion fluide présentent plusieurs désavantages qui tempèrent les autres atouts cités précédemment (O'Connor et al., 2011). Le premier tient à la nature de la sollicitation : si la surpression appliquée est bien responsable de déformations et donc de dommages du tissu cérébral, elle n'est pas directement liée à un impact mécanique subi par le cerveau. Le modèle génère donc un type d'impact distinct de ceux ayant lieu dans des cas de traumatismes naturels, ce

qui peut entraver la comparaison avec des cas cliniques. De plus, les caractéristiques du flux du fluide (direction, déplacement...) vont être fortement influencées par la géométrie de la surface de contact, et peuvent donc subir de fortes disparités du fait de la grande variabilité inter-individus, ce qui peut limiter les analyses effectuées.

En résumé, les modèles à percussion fluide sont les plus couramment utilisés, proposant une grande adaptabilité de la sévérité lésionnelle engendrée, et donnant accès à de nombreuses formes de lésions cérébrales. Mais ils ne sauraient supplanter pour autant les autres modèles à cause de plusieurs limitations.

### 4.3.2 Modèles de déformation corticale dynamique

Le modèle de déformation corticale dynamique, proposé par Shreiber en 1997, est en quelque sorte assimilable à une variante du modèle à percussion fluide. Dans ce nouveau modèle, le fluide utilisé est l'air ; et au lieu d'appliquer une surpression au niveau de la dure-mère, ce sont des pulses de pression négative qui sont mis en jeu. Ce n'est plus alors un phénomène de compression mais de succion qui est observé là où est appliquée la sollicitation.

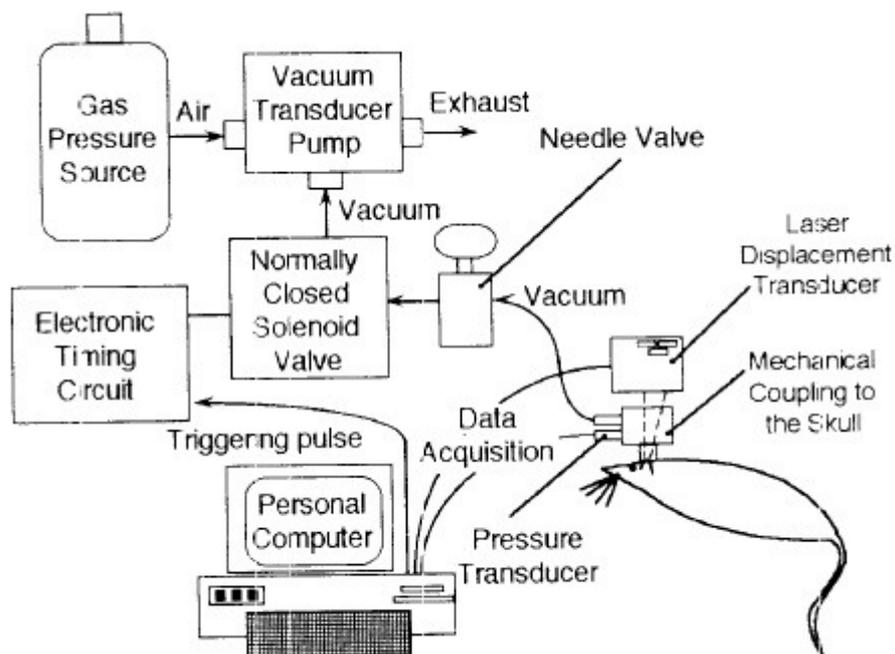


Figure 18 : Dispositif d'origine du protocole de déformation corticale dynamique (Shreiber et al., 1997)

La déformation corticale dynamique partage avec les modèles à percussion fluide un désavantage majeur qui se retrouve encore plus exacerbé : à savoir, de ne pas simuler un cas d'impact réaliste. L'aspiration du cerveau via un trou dans la boîte crânienne n'est absolument pas un cas réaliste ; néanmoins, elle offre par la même occasion des possibilités absentes des modèles à percussion fluide. En l'absence d'un obstacle à la surface du tissu cérébral, la déformation de ce dernier devient mesurable. Un capteur laser couplé au dispositif permet l'obtention de la position de la surface exposée. Cette information constitue une première analyse mécanique du modèle lésionnel. De plus, elle fournit un jeu de données physiques utilisables pour la reconstruction d'un modèle numérique associé (se reporter à la section 5.3 de ce chapitre).

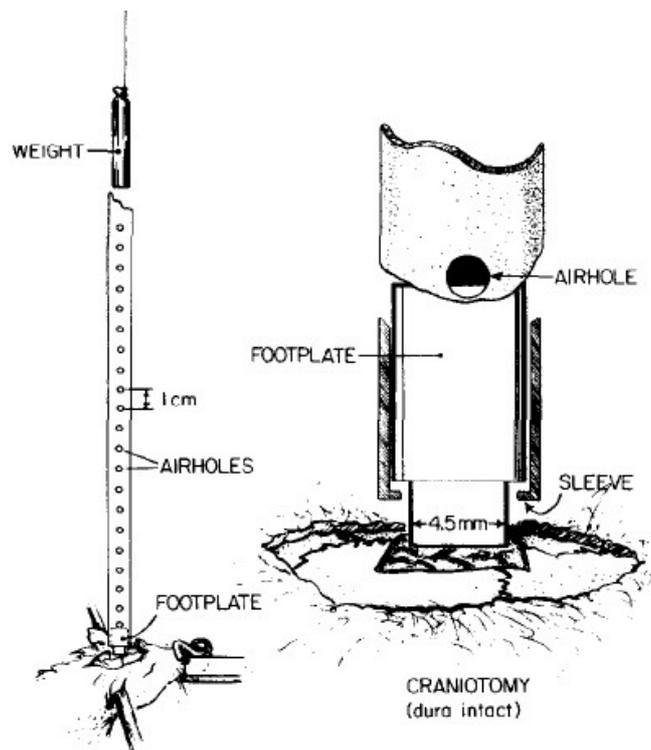
En termes de sollicitations, la déformation dynamique corticale permet une gradation des caractéristiques employées. Le protocole d'origine appliqua des pulses de pression de 2 psi, 3 psi et 4 psi (1 psi = 6895 Pa) pendant des durées cliniquement pertinentes de 25 ms, 50 ms et 100 ms. Le modèle fut exercé pour étudier la rupture de la barrière hémato-encéphalique, et ensuite tenter de trouver numériquement des paramètres mécaniques susceptibles d'être corrélés aux dégâts observés.

### 4.3.3 Modèles de chute libre de masses

Historiquement un des modèles précurseurs dans l'étude des lésions traumatiques cérébrales chez le rat (Feeney et al., 1981), le modèle dit de chute libre de masses (« *weight drop model* ») est aussi celui qui correspond le plus à la définition traditionnelle donnée au mot « impact ».

Dans ce modèle, la sollicitation mécanique subie par le cerveau résulte de sa collision avec une masse soumise uniquement à l'accélération de pesanteur naturelle. Les masses servant à générer l'impact réalisent leur chute en étant guidées verticalement dans un dispositif adapté. Le plus fréquemment, les masses sont de section cylindrique, et leur guide est une colonne plastique ou de verre. La tête de l'animal est placée sous la colonne de guidage, et est généralement maintenue en place pour améliorer la caractérisation des conditions initiales et favoriser la reproductibilité du protocole.

Plusieurs variantes existent pour la configuration de la zone d'impact. La première concerne la préparation de l'animal soumis au dispositif : l'impact peut être appliqué sur la tête intacte, sur le crâne exposé après incision du scalp, ou bien sur la dure-mère exposée par une craniectomie. L'autre aspect variable de ces modèles concerne l'interface entre la masse en chute et l'animal. Une collision directe est naturellement possible, mais il est également possible d'intercaler une masse secondaire entre la masse soumise à la chute et l'animal (cf figure 19). En particulier pour les cas avec craniectomie, comme montré sur le dispositif de Feeney, l'avantage de cette configuration est de permettre une limitation de la pénétration du médium impactant dans l'espace cérébral. En absence de craniectomie, la fixation d'une plaque métallique sur le crâne reste envisageable pour diminuer le risque de fractures de la boîte crânienne.



**Figure 19 : Modèle de chute libre de masses original (Feeney et al., 1981)**

Les sollicitations générées vont être caractérisées principalement par la valeur de la masse qui chute ainsi que par sa hauteur de chute. Pour des tentatives de reproduction de lésions légères (rapport masse/hauteur de chute faible), des commotions ont été observées sans lésion focale. Des analyses histologiques ont montré des dommages bilatéraux dans le cortex cérébral sous le site d'impact, ainsi que dans l'hippocampe (Tang et al., 1997). Des

dommages axonaux ont aussi été mis en évidence histologiquement par l'utilisation de colorations avec la protéine précurseur de l'amyloïde (souvent désignée par l'abréviation APP pour « *Amyloid Precursor Protein* ») (Lewen et al., 1998). A l'opposé, lorsque des lésions sévères sont engendrées, celles-ci tendent à être plutôt focales, avec des hémorragies aiguës, une rupture de la barrière hémato-encéphalique suivie d'un œdème cérébral, et de la mort de cellules se propageant à partir du site d'impact (Shapira et al., 1988 ; Shohani et al., 1988).

Un des avantages de ce modèle est sa facilité de mise en œuvre, particulièrement pour les cas sans craniectomie, pour lesquels la phase de préparation de l'animal est rapide. Mais cette facilité est compensée par plusieurs désavantages non négligeables. La chute libre de masses dans un guide vertical s'accompagne de phénomènes de friction et frottement qui peuvent entraîner une variabilité parfois significative de la vitesse de la masse au moment de l'impact, et donc une diminution de la reproductibilité des niveaux de lésions souhaités. A cela s'ajoutent plusieurs risques de lésions complémentaires non désirées. Pour des impacts forts, ce type de modèle présente une augmentation de la probabilité d'apparition de fractures crâniennes, ainsi qu'une possibilité d'observer un phénomène de rebond de l'impacteur et donc de générer un impact répété.

#### 4.3.4 Modèles d'impact cortical contrôlé

Les modèles d'impact cortical contrôlé (connus sous l'abréviation CCI pour « *Controlled Cortical Impact* ») sont parfois qualifiés de modèles à percussion rigide. Historiquement établi par Lighthall et caractérisé sur le furet (Lighthall et al., 1988), le modèle de CCI fut rapidement adapté au rat (Dixon et al., 1991).

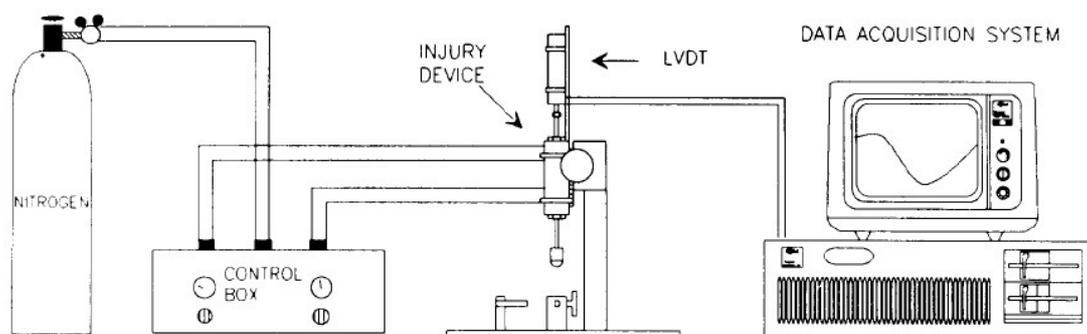


Figure 20 : Le modèle original d'impact cortical contrôlé développé par Dixon et al., 1991

La sollicitation est causée par le contact et la pénétration d'un corps externe au niveau de la dure-mère, exposée intacte par une craniectomie. Dans ce type de modèle, le corps externe est un impacteur rigide, communément de section circulaire avec une extrémité arrondie pour minimiser les risques de déchirure tissulaire. L'impacteur est le plus couramment mu par un système d'air pressurisé qui va lui fournir l'énergie mécanique permettant le chargement subi par le cerveau.

Le modèle de CCI présente comme avantage fondamental de permettre un contrôle rigoureux des paramètres de la déformation appliquée au cerveau (Dixon et al., 1991 ; Cherian et al., 1994 ; Gilchrist et al., 2004). La vitesse de déplacement de la tige rigide d'impact est directement liée à l'énergie transmise via le système d'air pressurisé. La profondeur de pénétration sera fonction de la position initiale ajustable de la tige. Enfin, le contrôle de la pression de l'air permet de définir la durée pendant laquelle la sollicitation est maintenue. Ainsi, la nature rigide de l'impacteur autorise la caractérisation de la déformation, alors que dans un modèle à percussion fluide la déformation est peu quantifiable et très variable d'un individu à l'autre. Un autre avantage du modèle de CCI réside dans la possibilité de maintenir la position de l'impacteur, éliminant le risque de rebond inhérent aux dispositifs dans lesquels l'objet impactant est mis en mouvement par la gravité seule (Laurer et al., 2000).

La gamme des sollicitations réalisables est très grande : les vitesses d'impact utilisées dans la majorité des études sont situées entre 0,5 et 10 m.s<sup>-1</sup>, pour des profondeurs de l'ordre du millimètre, et pour des durées de maintien de 25 à 250 ms (Cernak et al., 2005). Par conséquent, une forte variété des sévérités des lésions générées peut être obtenue.

Les lésions engendrées par les modèles de CCI sont majoritairement focales. Des dommages corticaux, accompagnés d'hémorragies pétéchiales, d'hématomes épiduraux et sous-duraux, apparaissent au voisinage du site d'application de la déformation. Leur extension est principalement déterminée par la profondeur de la déformation et la vitesse de l'impact (Lighthall et al. 1990 ; Dixon et al., 1991). Les dégâts cellulaires corticaux observés ont été reportés comme persistant sur des durées pouvant atteindre une année (Dixon et al., 1999). D'autres études ont également montré que les dégâts causés pouvaient être plus étendus qu'initialement considéré, avec des dégénérescences cellulaires observées en particulier jusque dans l'hippocampe et le thalamus (Hall et al., 2005). Des fluctuations significatives de

la taille physique du corps calleux ont également été observées en mettant à profit l'imagerie à résonance magnétique (Colgan et al., 2010).

Il est de plus considéré que les modèles de CCI reproduisent fidèlement de nombreux phénomènes observés cliniquement lors de blessures subies par la tête (Chauhan et al., 2010): oedèmes cérébraux (Baskaya et al., 1997), augmentation de la pression intracrânienne, réduction de la perfusion corticale, diminution du flux sanguin cérébral (Cherian et al., 1994), changements métaboliques et coma (Gennarelli et al., 1994). Enfin, des déficits des fonctions neuromotrices et cognitives sont causées par ces modèles, et peuvent persister sur des durées pouvant atteindre une année (Lindner et al., 1998 ; Dixon et al., 1999). Ces déficits s'avèrent eux aussi fortement liés au degré de sévérité de l'impact et des lésions engendrées (Yu et al., 2009).

## 4.4 Modèles inertiels

### 4.4.1 Modèles d'accélération par impact (chute libre de masses modifiée)

Popularisé par Marmarou et Foda en 1994, le modèle d'accélération par impact est de premier abord une mise à jour du modèle de chute libre de masses. La partie du dispositif matériel responsable de la création de la sollicitation mécanique est en effet résolument similaire : elle se compose là aussi de masses soumises uniquement à l'accélération de pesanteur, et dont le mouvement est guidé par une structure adaptée. Cette structure est généralement un tube vertical de verre ou plastique, en dessous duquel sera placé l'animal soumis au dispositif. La grande différence porte sur le support sur lequel l'animal va reposer. Dans le modèle original (Marmarou et al., 1994), le support utilisé était un lit de mousse plastique, de raideur connue et d'épaisseur 10 cm. Le support n'étant plus rigide mais déformable, la tête de l'animal va pouvoir entrer en mouvement. Ce dernier est considéré comme étant principalement un mouvement d'accélération linéaire.

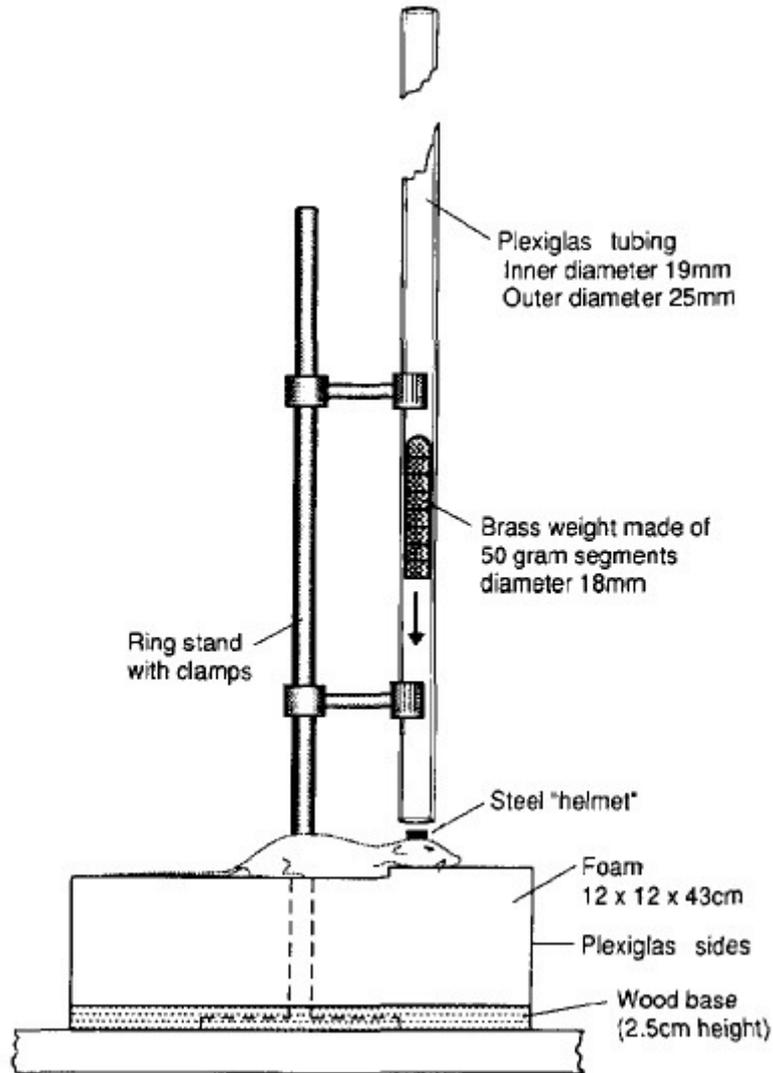


Figure 21 : Le modèle de chute de masses développé par Marmarou et al., 1994

La conception du modèle permet une gradation des sollicitations par un contrôle à la fois de la valeur de la masse totale et de la hauteur de chute, conditionnant ainsi l'énergie du projectile au moment de l'impact. Il faut noter que ces conditions peuvent rapidement devenir assez fortes. Aussi, un disque métallique est généralement fixé sur la tête de l'animal ; dans l'expérience de Marmarou, il s'agissait d'un disque d'acier inoxydable de 10 mm de diamètre et 3 mm d'épaisseur, rendu solidaire du crâne par l'utilisation d'une colle dentaire. Ce disque possède un rôle de transmission de l'énergie de l'impact en même temps qu'un rôle de prévention. Sa présence permet d'éviter une éventuelle pénétration des masses en chute, et aussi incidemment de réduire les risques d'apparition de fractures crâniennes et de décès immédiat de l'animal. Pour ces raisons, le disque est souvent décrit dans les études utilisant le modèle comme étant un « casque » pour l'animal.

Le protocole originel de Marmarou a eu comme premier objectif de définir les limites d'utilisation du dispositif. Lors d'une première phase, des chutes de masses de 450 ou 500 g ont été initiées sur une hauteur de 2 m. Aucune considération mécanique n'a alors été faite, seules les séquelles immédiates visibles ont été prises en compte. Pour des masses de 500 g, le taux de mortalité s'est avéré trop élevé (69% des animaux soumis au dispositif) ; parmi les animaux n'ayant pas survécu, environ la moitié avait subi des fractures crâniennes (soit 31% de l'échantillon total). Pour des masses de 450 g, la mortalité est réduite à 44% et la présence de fractures à 12,5%. Il a par conséquent été considéré que la chute de masses de 450 g sur 2 m représentait la limite supérieure tolérable, étant déjà responsable de traumatismes cérébraux catégorisés comme sévères. En complément, des chutes de poids de 450 g ont également été réalisées sur 1 m : aucune mortalité n'a alors été observée.

Dans une seconde phase de tests, des rats ont été séparés en plusieurs groupes. Dans tous les cas, les masses en chute valaient 450 g, mais les groupes ont été distingués par l'aide respiratoire apportée aux rats (respiration libre, intubation simple ou ventilation assistée) ainsi que par la hauteur de chute de la masse, à savoir 1 m ou 2 m. L'étude menée a été principalement pathophysiologique. Au niveau des résultats, il a été observé que les rats impactés subissent très souvent des convulsions et des apnées suite au choc. Il fut noté que le taux de survie est amélioré, dans les situations de détresse respiratoire, si le rat est placé dans des conditions de respiration forcée. Concernant les convulsions, l'enregistrement de l'électroencéphalogramme mit en évidence des décharges corticales paroxystiques juste après l'impact. Parmi les autres résultats importants, il a été observé que le choc n'entraîne qu'une faible élévation de pression sanguine. Enfin, des changements histologiques ont été reportés : hémorragies diffuses dans l'espace sous-arachnoïdien, œdèmes de la substance blanche, et ventriculomégalies principalement. De plus, contrairement à la première phase, une étude mathématique fut également réalisée. Elle a indiqué qu'à l'impact, la tête de rat subit une accélération de 900 G ou de 630 G, pour les chutes de masses de 450 g sur respectivement 2 m et 1 m. Ces accélérations connaissent une décroissance exponentielle sur 0,2 ms. Il fut également estimé que le crâne subit une compression maximale de 0,3 mm.

Le modèle d'accélération par impact est devenu très fréquemment utilisé après ce modèle fondateur. Les différents paramètres pouvant influencer sur les résultats du modèle ont été au centre de nombreuses études. L'animal lui-même a vu son « influence » étudiée.

Par exemple, l'âge des animaux a été pris en considération (Adelson et al., 1997). Le modèle a alors été adapté pour réaliser les tests sur des rats n'ayant pas encore atteint l'âge adulte. La limite maximale de valeur utilisée pour les masses devient alors de 100 g, présentant un taux de mortalité de 38% (pour une chute sur 2 m). En effet, pour une même hauteur de chute et une masse de 125 g, le taux de mortalité s'élève alors jusqu'à 80%. En plus de l'âge, la race des rats soumis au dispositif a aussi été incriminée comme un facteur important (Engelborghs et al., 1998), avec des différences très fortes dans les taux de mortalité ; pour des conditions équivalentes, le taux de mortalité des rats de race Wistar était de 50%, alors qu'il s'avérait nul pour des rats de race Sprague-Dawley. Ces résultats tendent donc à relativiser les limites proposées par Marmarou, qui s'avèrent fortement conditionnelles.

Le modèle d'accélération par impact présente toutefois plusieurs défauts. Le premier porte sur les conditions de l'impact : le choc initié est responsable de l'accélération de la tête. Mais en initiant un mouvement, il rend possible l'apparition d'un second choc non souhaité. Des modèles améliorés ont par conséquent été développés ; mais les solutions proposées reposent souvent sur l'utilisation d'un impacteur pneumatique pour simuler les masses chutantes (Cernak, 2004), ce qui change légèrement la nature du modèle. Une autre limite possible du modèle d'accélération par impact est le risque de frottements dans le tube et de friction de l'air. Celle-ci est souvent contournée en perforant de trous réguliers le tube de Plexiglas dans lequel les masses chutent, afin de minimiser ces phénomènes (Tang et al., 1997).

Dans toutes les versions du modèle, il est généralement observé que les lésions produites sont de type diffus, les lésions focales étant rares (Laurer et al., 2000). Des renflements axonaux étendus, dont la sévérité est liée à l'intensité du choc, sont produits (Foda et al., 1994). Des lésions axonales diffuses sont fréquemment présentes dans le voisinage du corps calleux et de la capsule interne (Kallakuri et al., 2003 ; Stone et al., 1999). Des modifications structurelles étendues des dendrites ont été observées (Folkerts et al., 1998), ainsi que des hémorragies sous-arachnoïdiennes légères pour des chocs peu violents. Pour des sollicitations plus sévères, des hémorragies sous-arachnoïdiennes et pétéchiales plus étendues ont été relevées (Foda et al., 1994 ; Engelborghs et al., 1998).

Les atteintes comportementales entraînées chez l'animal ont aussi été caractérisées. Des déficits locomoteurs (Heath et al., 1995 ; Kane et al., 2011) ainsi que des déficits cognitifs (Schmidt et al., 1999 ; Vink et al., 2003) ont été observés. Pour des lésions très sévères, ces

déficits ont pu se prolonger sur des durées de l'ordre du mois (Beaumont et al., 1999). Des altérations de l'état du rat, assimilables à des phénomènes de dépression et d'anxiété, ont aussi été relevées (Pandey et al., 2009).

#### 4.4.2 Modèles de mise en rotation

Les modèles de chute de masses modifiés génèrent essentiellement des accélérations linéaires. Or, il est actuellement admis (King et al., 2003) qu'une accélération de type angulaire risque d'infliger de plus graves dommages au cerveau qu'une de type linéaire. Par conséquent, des modèles ont été créés en vue d'étudier l'effet de la composante rotationnelle de l'accélération en situation de choc.

Toutefois, l'application au modèle animal n'est pas sans défis techniques. Pour le système cerveau-crâne, Holbourn en 1943 puis Ommaya en 1967 ont proposé la relation :

$$\alpha_h = \alpha_a \cdot \left(\frac{m_a}{m_h}\right)^{2/3} \quad (1)$$

entre l'amplitude  $\alpha$  de l'accélération et la masse  $m$  du système cerveau-crâne, respectivement pour l'homme (indice h) et l'animal (indice a). Compte-tenu de cette loi de mise à l'échelle, des accélérations de très grandes amplitudes sont nécessaires pour atteindre le seuil d'apparition de lésions chez le petit animal. Par conséquent, les paragraphes suivants vont traiter également de quelques modèles mettant en œuvre d'autres animaux que le rat, mais ayant servi de bases fondatrices aux modèles ultérieurs enfin applicables au rat.

Un des dispositifs fondamentaux est le Penn II proposé par Gennarelli en 1982 : grâce à un actionneur pneumatique de 15 cm auquel est fixé un casque métallique, le dispositif produit un chargement d'accélération angulaire contrôlée sans impact. Il a été utilisé pour induire des mouvements rotatoires de la tête chez des primates dans trois configurations : rotation dans le plan sagittal, rotation dans le plan coronal et rotation dans un plan oblique. Dans chacun des cas, le mouvement total s'est produit sur un angle de 60°, pendant une durée variant de 11 à 22 ms, autour d'un centre de rotation situé approximativement à la base du cou. Suite à l'application de la sollicitation, l'état de conscience des singes a été reporté : la

conscience a pour cela été définie comme la présence d'une ouverture spontanée des yeux couplée à des réflexes cornéens. En l'absence de ces signes, l'animal fut considéré en état de coma. Suivant la durée, le coma pouvait être soit qualifié de commotion cérébrale (durée inférieure à 15 minutes), soit de coma traumatique prolongé, avec dans ce second cas plusieurs niveaux de gravité en fonction de la durée maximale.

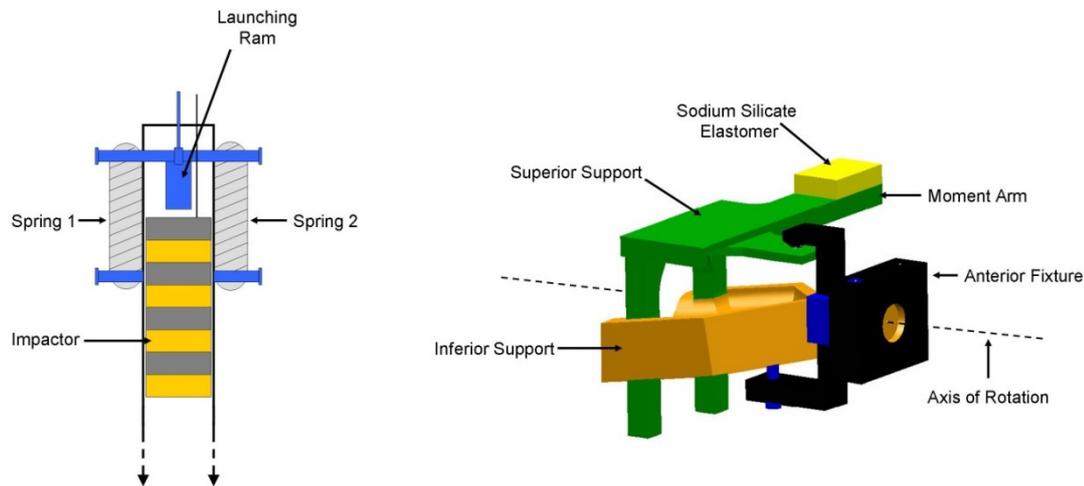
Il est apparu que les animaux soumis à une accélération dans le plan sagittal développaient en majorité des commotions cérébrales et parvenaient à s'en rétablir correctement. A l'opposé, les individus se voyant infliger une accélération dans le plan coronal subissaient les plus graves comas, dont ils sortaient le plus souvent avec des handicaps moteurs ou comportementaux prononcés, certains ne parvenant même pas à réacquérir un état de conscience. Enfin, les primates qui subissaient les accélérations dans le plan oblique présentaient aussi bien des commotions que des comas prolongés, sans réelle prédominance d'un des phénomènes. De plus, les analyses des tissus cérébraux des animaux sacrifiés ont montré que ceux-ci présentaient des lésions axonales diffuses, dont la quantité s'est avérée proportionnelle à la sévérité des traumatismes engendrés chez l'animal.

Par la suite, d'autres modèles de rotation ont été créés pour des animaux autres que les primates. Le porc a été souvent utilisé, du fait de l'aspect gyrencéphalique de son cerveau et d'un rapport entre les masses respectives du cerveau et du corps entier assez proche de l'humain (Ross et al., 1994 ; Smith et al., 1997). Le modèle de rotation a aussi impliqué des animaux tels que le mouton (Anderson et al., 2003) et le lapin (Gutierrez et al., 2001 ; Krave et al., 2005).

Des modèles de mise en rotation de la tête de rat ont fini par être développés. Pour des rotations dans un plan coronal, un des premiers modèles a été celui proposé par Xiao-sheng et al (2000). Dans ce modèle, la tête du rat est fixée assez sommairement à un axe mis en rotation par un système de ressorts. Mais les sollicitations créées par ce modèle sont assez faibles et ne génèrent que peu de lésions traumatiques.

Le modèle développé par le *Medical College of Wisconsin* est pour sa part un modèle qui a montré sa fiabilité et son efficacité à générer des sollicitations pouvant entraîner des lésions

traumatiques chez le rat. Depuis ses premiers développements (Ellingson et al., 2005), il se compose de deux parties principales : d'une part un système de fixation au niveau duquel est placée la tête du rongeur; d'autre part un impacteur, qui est mis en mouvement dans une colonne verticale par un système de ressorts.



**Figure 22 : Dispositif expérimental pour l'induction d'un mouvement rotatoire de la tête dans un plan coronal (Fijalkowski et al., 2007).**

L'énergie stockée dans les ressorts quand ceux-ci sont en extension est transmise à l'impacteur qui chute sur 2,3 m dans un tube ; à la sortie du tube, l'impacteur heurte le bras du système de fixation de la tête avec une vitesse d'environ  $10 \text{ m.s}^{-1}$ . La tête est alors accélérée dans le plan coronal. Le mouvement est enregistré par des caméras rapides (13500 images par seconde), des cibles réfléchissantes étant placées sur le système pour le repérage.

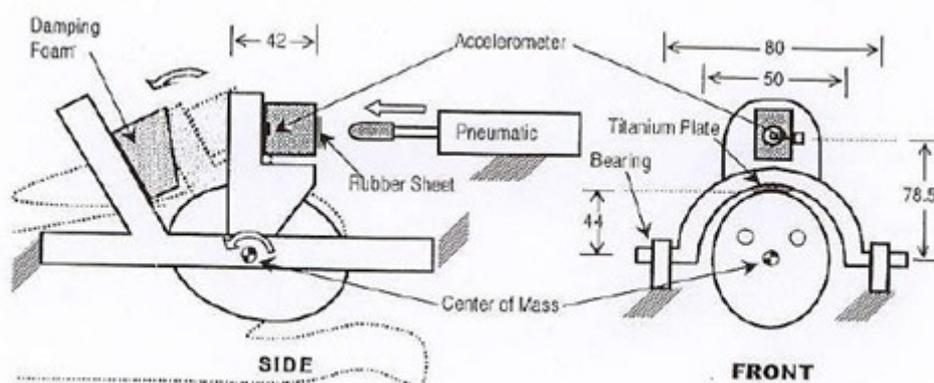
Le chargement a été défini de manière à générer des lésions cérébrales traumatiques modérées, classifiées comme AIS 2. En effet, les études de ce genre se focalisent souvent sur les lésions graves ; or les lésions modérées peuvent déjà générer des traumatismes ou handicaps persistants. Par conséquent, lors d'une des utilisations du modèle (Fijalkowski et al., 2007), pour les 26 rats soumis au dispositif, en plus desquels 15 rats sains ont été pris en compte pour contrôle, l'accélération angulaire engendrée montre une valeur pic moyenne de  $368 \text{ krad.s}^{-2}$ , pour une durée moyenne de 2,1 ms.

Les résultats vont dans le sens de ceux déjà obtenus chez les primates (Gennarelli et al., 1982) quant à l'effet de l'accélération sur les capacités de récupération à la sortie de

l'anesthésie : les rats ayant subi la sollicitation angulaire mettent plus de temps pour reprendre conscience, et même une fois conscients ils présentent des difficultés à se mouvoir. Qui plus est, une augmentation des temps de récupération est constatée en lien avec l'augmentation relative de la sévérité de la sollicitation (Fijalkowski et al., 2009).

Du point de vue histologique, des hémorragies et lésions diverses ont été observées dans les tissus cérébraux. Ainsi, des astrocytoses réactives ont été observées histologiquement au niveau de l'hippocampe, et des dommages structurels des neurones ont été relevés dans le cortex pariétal. Des occurrences de ventriculomégalies ont aussi été reportées. Par contre, le dispositif a bien permis d'éviter l'apparition de fractures du crâne.

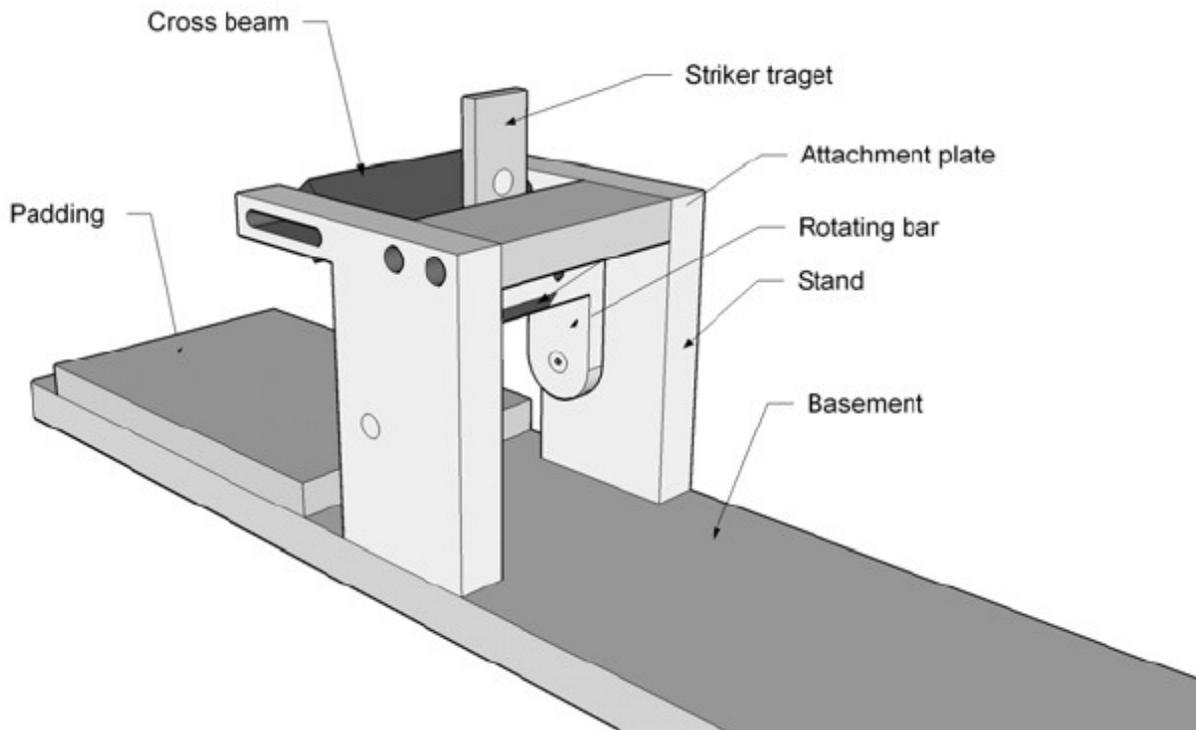
D'autres modèles ont aussi été développés pour étudier les conséquences d'une accélération rotationnelle dans un plan sagittal, même si celui avait été incriminé comme moins propice à l'apparition de lésions que le plan coronal (Gennarelli et al., 1982). Pour le rat, le modèle principal de cette catégorie est le modèle développé par la *Chalmers University* (Davidsson et al., 2009 ; Risling et al., 2011). Basé sur le modèle développé par Gutierrez (2001) pour le lapin, son dispositif se compose de trois parties principales : un arceau métallique, un support et un impacteur.



**Figure 23 : Modèle de rotation en plan sagittal de la tête du lapin (Gutierrez et al., 2001)**

L'impacteur est un cylindre pneumatique qui entre en collision avec une cible placée sur l'arceau. Le mouvement transmis à l'arceau est ensuite arrêté par une mousse amortissante (*damping foam*). L'arceau est aussi solidaire d'une plaque de titane possédant grossièrement

la forme de la surface du crâne de l'animal soumis au dispositif : cette plaque est en effet collée directement sur le crâne, le scalp ayant été écarté chirurgicalement chez l'animal anesthésié. Le mouvement généré est un mouvement rotatoire antéropostérieur, c'est-à-dire un mouvement d'extension (qui peut être considéré comme équivalent au mouvement que pourrait causer un impact frontal).



**Figure 24 : Schéma du dispositif de mise en rotation de la tête de rat (Davidsson et al, 2009). Le cylindre pneumatique venant impacter la cible n'est pas représenté.**

En faisant varier la vitesse à laquelle se déplace le cylindre pneumatique, il est possible de modifier l'énergie transmise à la cible, et donc de changer le niveau d'accélération imposé à l'arceau. De même, le choix de la mousse située en bout de course de l'arceau possède un rôle dominant quant à la caractérisation de la phase d'amortissement et de décélération. Dans sa configuration d'utilisation, le dispositif a été montré capable de générer des accélérations dont les amplitudes se situent entre 0,3 et 2,1 Mrad/s<sup>2</sup>. La durée typique de la phase d'accélération est d'environ 0,4 ms. L'angle de rotation est approximativement de 30°.

En termes de résultats, des lésions axonales étendues sont observées au niveau du corps calleux et dans le voisinage du tronc cérébral. Toutefois, ce constat n'est vrai que pour des sollicitations associées à des niveaux lésionnels modérés voire sévères (niveaux estimés par mise à l'échelle de ceux chez l'humain, à l'aide de la relation évoquée précédemment entre

accélération et masses cérébrales). Il convient toutefois de noter que l'absence d'observations à des amplitudes d'accélération plus faibles ne signifie pas nécessairement l'absence totale de lésions ; il s'agit plutôt d'une incapacité des marqueurs utilisés à mettre en évidence d'éventuelles lésions si celles-ci n'atteignent pas un seuil minimal.

Enfin, un dernier modèle peut être évoqué, celui développé par Li et al. (2010). Ce modèle est voué à générer une rotation de la tête du rat dans un plan coronal. Mais contrairement aux autres modèles rotationnels, celui-ci se propose d'ajouter en plus une composante d'accélération linéaire via une translation latérale. Les résultats obtenus sont proches de ceux obtenus généralement pour les modèles de rotation, avec des lésions axonales diffuses dans les régions de substance blanche telles que le corps calleux. Toutefois, si le mélange des accélérations rotationnelle et linéaire est intéressant car plus fidèle aux sollicitations naturelles, il se révèle également limitant pour le modèle en ne lui permettant pas de séparer les influences respectives des deux composantes.

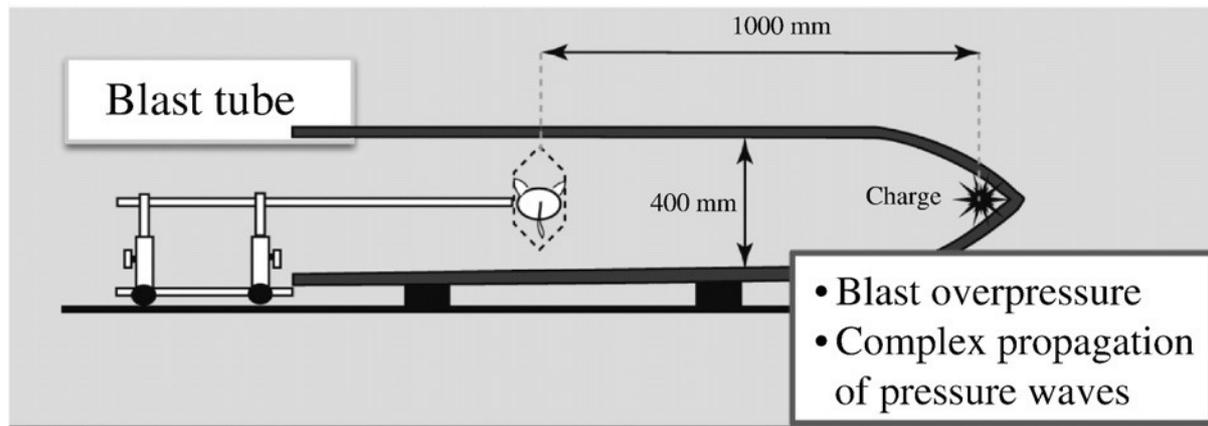
## 4.5 Autres modèles

### 4.5.1 Modèle dit de *blast*

Le dernier modèle qui sera évoqué dans cette section est un petit peu à part des autres modèles évoqués. Les modèles précédents faisaient intervenir des impacts directs ou bien mettaient en jeu des mouvements inertiels ; mais leur point commun était de soumettre la tête à une sollicitation mécanique dynamique directe. Dans le cas d'un modèle de blast, les lésions cérébrales sont causées par une sollicitation indirecte.

Le phénomène de blast est observé lorsque, suite une explosion, une onde de surpression se propage et vient au contact de tissus vivants ; ce que l'on appelle le souffle de l'explosion. Il a d'abord été considéré que les organes à forte teneur en air, ainsi que ceux présentant des densités différentes, étaient les premiers à être endommagés par ces phénomènes explosifs (Clemenson, 1956). Toutefois, plus récemment, il a été montré de manière clinique et expérimentale que des dommages cérébraux significatifs pouvaient être entraînés par une

exposition au souffle d'une explosion, même sans blessure directe de la tête (Chavko et al., 2007 ; Saljo et al., 2009, Warden et al., 2009). L'étude de ce phénomène est donc devenue un enjeu important de recherche dans un cadre militaire, les soldats étant malheureusement fréquemment exposés à des explosions dans les conflits armés actuels. Ces phénomènes sont souvent responsables de troubles de stress post-traumatique, ainsi que de séquelles cognitives et motrices.



**Figure 25 : Dispositif expérimental de simulation du phénomène de blast (adapté de Risling et al., 2010)**

Pour étudier le phénomène de blast, des modèles expérimentaux animaux ont été développés, en particulier avec le rat. Le dispositif typique, comme l'illustre la figure 25, consiste en un long tube cylindrique, clos à une extrémité, et au centre duquel est placé l'animal. Au fond de la cavité du tube, une charge explosive est insérée. Sa détonation va générer l'onde explosive qui va se propager au sein du tube jusqu'à l'animal. La surpression maximale engendrée par ce type de dispositif est généralement de l'ordre de 150 à 350 kPa (Cernak et al., 2001a).

Il convient de souligner que le modèle de blast est par sa conception même un modèle difficile à exploiter en termes d'analyse des corrélations possibles entre le phénomène explosif et les lésions cérébrales observables. Des gonflements de neurones, des réponses astrogliales et des débris de myéline dans l'hippocampe ont pu être observés (Cernak et al., 2001a), ainsi que des dommages des cytosquelettes des neurones dans le cortex temporal et l'hippocampe jusqu'à 7 jours après l'exposition à l'explosion (Saljo et al., 2000). Toutefois, un certain nombre d'altérations métaboliques ont aussi été reportées, et soulèvent la question de la cause des lésions cérébrales observées (Cernak et al., 2001b) ; le corps entier du rat étant généralement exposé au souffle de l'explosion, il est difficile de caractériser les dégâts

immédiats causés par la transmission de l'onde de blast au tissu cérébral (surpression) d'une part, et les traumatismes cérébraux et neurologiques indirects causés par d'autres défaillances de l'organisme. Des solutions ont été proposées pour essayer de pallier à ces limitations ; par exemple, l'utilisation d'une protection de kevlar, protégeant le thorax et une partie de l'abdomen des animaux, de manière similaire aux protections utilisées par l'armée, a été testée et a montré une efficacité significative dans la protection de ces parties du corps, limitant les contributions des parties de l'organisme autres que la tête (Long et al., 2009).

Autre limitation du modèle de blast : le souffle de l'explosion ne génère habituellement pas uniquement une onde de surpression. Il est aussi capable de déplacer voire projeter l'animal. Aussi le rat doit-il être fermement maintenu sur son site d'exposition pour limiter ces effets indésirables. La question de la fixation est d'autant plus cruciale pour l'étude des lésions cérébrales. Un maintien insuffisant peut entraîner une mise en accélération de la tête. A l'opposé, un maintien trop rigide peut être à l'origine d'un phénomène de contrecoup indésirable ; si le système de constriction possède des points de fixation très localisés, un risque de plaie pénétrante n'est pas impossible. Une des récentes solutions proposées pour prévenir l'ensemble de ces phénomènes indésirables consiste à placer un filet de retenue de la tête du côté contralatéral à celui subissant le premier l'onde explosive (Risling et al., 2010). Parmi les résultats notables de ce modèle, il apparaît que l'exposition au souffle de l'explosion ne semble pas induire de lésions axonales diffuses notables, alors que ces lésions sont typiques des sollicitations de mise en accélération de la tête. Ce résultat tend donc à conforter le caractère approprié du modèle pour l'étude des conséquences du blast et de lui seul.

## 4.6 Conclusions

Dans cette section, les principaux modèles animaux de sollicitation mécanique dynamique de l'ensemble tête, en particulier les modèles faisant intervenir le rat comme sujet, ont été présentés. Il n'existe pas de modèle optimal des traumatismes cérébraux ; ceux-ci sont des phénomènes bien trop complexes pour être reproduits dans leur intégralité par des modèles simples. Toutefois :

- les modèles existants couvrent la quasi-totalité des variations possibles de sollicitations : avec ou sans contact direct, impact pénétrant ou non, énergie transmise par collision ou mise en mouvement purement inertielle... Des combinaisons de ces conditions sont possibles, mais généralement peu favorisées, afin de permettre une identification plus précise des conséquences de chaque type de sollicitation.
- en termes de lésions engendrées, la majorité des lésions observées cliniquement chez l'être humain peuvent être reproduites de manière équivalente chez le petit animal.

Les modèles expérimentaux animaux représentent donc une source vitale d'informations pour l'étude des traumatismes cérébraux, ces informations étant très difficiles à obtenir chez l'être humain de manière caractérisée et dans les conditions du vivant.

# **5 Modélisation par éléments finis de l'encéphale en situation de choc**

## **5.1 Introduction**

Les modèles animaux présentés en section 4 ont de nombreux arguments en leur faveur. Un des principaux est que les tests sur individus vivants permettent d'obtenir des résultats et informations pertinentes difficilement accessibles chez l'être humain. En effet, l'étude de lésions chez l'homme ne peut logiquement qu'être incomplète : pour une personne victime de lésions cérébrales, il est difficile de connaître avec précision les caractéristiques mécaniques de la sollicitation ayant amené à ces lésions ; à l'opposé, utiliser des tissus, des organes humains ou faire des tests sur cadavres peut autoriser un contrôle des paramètres initiaux, mais dans de tels tests se pose la question de l'adéquation du modèle (tissus morts) en termes de comportement lors d'une collision, en comparaison avec un organisme vivant. Et pour des raisons évidentes, les études de chocs simples sur volontaires ne peuvent couvrir qu'une faible portion des situations réelles, c'est-à-dire les cas ne présentant pas de risques.

Néanmoins, cet avantage majeur des modèles expérimentaux animaux demeure à tempérer. Si les conditions initiales sont maîtrisables et offrent des sollicitations qualifiables de « réalistes », et si les résultats sont observables en termes de lésions engendrées et de comportements altérés, il n'en reste pas moins que l'effet immédiat du choc mécanique reste quasiment hors de portée. Une observation en temps réel et quantifiable de la réponse du cerveau n'est pas chose aisée à mettre en place.

Différentes possibilités ont déjà été envisagées pour permettre d'explorer la réponse mécanique intracrânienne. Une voie pour la mesure des déplacements et déformations du tissu cérébral peut être celle de l'imagerie médicale (Bayly et al., 2006). Mais cette voie est tributaire de la qualité d'image et de la fréquence à laquelle les images peuvent être obtenues. Ces deux paramètres sont d'autant plus importants pour les études sur petits animaux car les régions d'intérêt sont de faibles dimensions, et car les sollicitations mécaniques doivent présenter des caractéristiques assez drastiques, en particulier des durées très courtes. De plus, l'analyse subséquente des images obtenues nécessite des algorithmes de traitements d'images dont l'efficacité à l'heure actuelle n'est pas encore optimale.

Une autre possibilité pour l'étude de la réponse mécanique intracrânienne peut venir du recours à des capteurs de mesure adéquats chirurgicalement implantés chez le sujet du modèle mis en place (Krave et al., 2005). Mais là aussi, des limitations peuvent très vite apparaître, orbitant généralement autour de la question cruciale du matériel d'instrumentation utilisé. Celui-ci doit tout d'abord être capable de mesurer la réponse intracrânienne elle-même, sans être parasité par le choc de sollicitation que le capteur va forcément subir. La fiabilité acquise, il se pose alors la question du placement des capteurs : les mesures sont obligatoirement locales. Enfin, l'instrumentation ne peut apporter qu'une information partielle de la réponse, un capteur étant usuellement dédié à un et un seul paramètre mécanique.

Face à ces constats, un autre type de modélisation apparaît comme une alternative extrêmement riche : la modélisation numérique, et plus particulièrement, dans le cadre de ce travail, le recours à des modèles dits à éléments finis. Ces modèles visent à simuler le comportement dynamique de systèmes physiques via la résolution de systèmes complexes d'équations aux dérivées partielles. Initialement développée d'un point de vue analytique, la méthode de calcul par éléments finis s'avère très rapidement fastidieuse à appliquer. En cela, elle a formidablement bénéficié des avancées de l'informatique ; il existe actuellement de nombreux logiciels dédiés uniquement à ce type de calcul, permettant des simulations toujours plus complexes et performantes.

La modélisation par éléments finis passe par plusieurs étapes fondamentales : la première étape consiste en une discrétisation du système étudié. Cette discrétisation correspond au placement de nœuds au sein du système, en et entre lesquels seront calculées les équations aux dérivées partielles. La seconde principale étape consiste à caractériser le système, en assignant à ses composants des comportements mécaniques appropriés. La dernière étape est bien entendu la résolution des systèmes d'équations.

Les modèles à éléments finis offrent donc des résultats extrêmement bénéfiques pour l'étude du comportement de l'encéphale et plus généralement de la tête en situation de choc. En particulier, la réponse intracrânienne devient « observable » de manière dynamique et quantifiable, et ce à travers des grandeurs mécaniques variées. Il devient dès lors possible de comparer plus précisément la réponse mécanique avec la sollicitation qui en est à l'origine.

Toutefois, et en dépit de leurs performances, il convient de ne pas occulter le fait que les modèles à éléments finis sont uniquement un outil complémentaire pour l'étude de lésions, apportant une analyse mécanique des phénomènes. Ils ne sauraient en aucun cas être le seul vecteur d'investigation, car ils demeurent par nature des instruments de simulation. Il est donc primordial qu'un modèle à éléments finis ait été validé, afin de prouver que les résultats qu'il apporte sont pertinents et représentatifs du phénomène simulé. De plus, même si un modèle à éléments finis peut être utilisé seul, les informations qui en seront extraites ne sauront alors donner qu'une probabilité d'explication. L'intérêt le plus pertinent des modèles à éléments finis repose sur leur utilisation pour la simulation d'une situation dont les causes et les conséquences sont identifiées et éventuellement quantifiées. Il devient alors possible de comparer la réponse numérique avec les conséquences réelles, et donc d'établir des corrélations fortes. Ces corrélations contribuent à une meilleure connaissance des mécanismes responsables des phénomènes lésionnels observables.

La section qui va suivre va se proposer de mettre en avant les modèles à éléments finis dans le domaine de l'étude des lésions cérébrales d'un point de vue mécanique. Après une discussion sur la question fondamentale des modèles de comportement mécanique du tissu cérébral, une présentation détaillée des modèles à éléments finis du cerveau de rat, catégorie dans laquelle s'inscrit le modèle développé au cours de ce travail de thèse, sera effectuée.

## 5.2 Modèles mécaniques du tissu cérébral

Toute modélisation d'un tissu organique repose sur deux aspects essentiels : d'une part le respect de sa topologie, et d'autre part une caractérisation la plus exacte possible de son comportement mécanique.

Cette section se propose de présenter succinctement les principaux modèles mécaniques utilisés dans les simulations numériques du comportement du tissu cérébral pour l'homme et le petit animal.

### 5.2.1 Modèles élastiques linéaires

En première approximation, il est possible d'envisager le cerveau comme se comportant en matériau élastique idéal. Le comportement théorique sera alors régi par les lois de Hooke décrivant un comportement élastique parfait. Ces lois lient les contraintes appliquées sur le matériau avec les déformations recueillies, et font intervenir différentes paires de paramètres :

- Le module de Young  $E$  et le coefficient de Poisson  $\nu$
- Les coefficients d'élasticité de Lamé  $\lambda$  et  $\mu$
- Les modules de cisaillement  $G$  et d'incompressibilité  $K$  (respectivement *shear modulus* et *Bulk modulus* en anglais).

Au final, chaque paire permet de caractériser le matériau de manière équivalente ; en effet des relations existent entre elles, par exemple :

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad \text{et} \quad \mu = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad (1)$$

$$G = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad \text{et} \quad K = \frac{E}{(1-2\nu)} \quad (2)$$

Dans une hypothèse d'incompressibilité, c'est-à-dire en supposant que  $\nu$  tend vers 0,5, la relation entre  $E$  et  $G$  devient une simple proportionnalité ( $E \approx 3G$ ). Cela signifie que si le

cerveau est considéré élastique parfait et incompressible, les résultats de traction/compression (module d'Young  $E$ ) et de cisaillement (module de cisaillement  $G$ ) montreront des équivalences.

Usuellement, un comportement élastique est modélisé par un ressort.



Figure 26 : Modèle élastique linéaire (ressort)

### 5.2.2 Modèles viscoélastiques linéaires

Une élasticité parfaite demeure une approximation souvent trop simple, surtout pour un système aussi complexe que le cerveau. Cette approximation suppose de plus la réversibilité des déformations et l'absence de dissipation d'énergie. Une approche plus réaliste consiste à supposer pour le matériau un comportement viscoélastique linéaire. Dès lors, le matériau est caractérisé par l'association de deux composantes :

- une composante élastique linéaire non dissipative, liant la contrainte à la déformation. Cette composante est généralement représentée par un ressort.
- une composante visqueuse linéaire dissipative qui lie la contrainte à la vitesse de déformation. Elle est représentée en général par un amortisseur.

Si les deux composantes sont montées en série, le modèle obtenu est un modèle de Maxwell simple (ou élément de Maxwell). Si elles sont au contraire placées en parallèle, le modèle résultant est un modèle de Kelvin-Voigt.

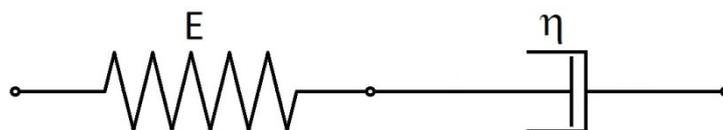
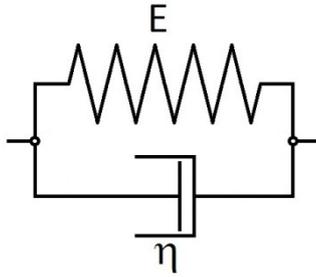


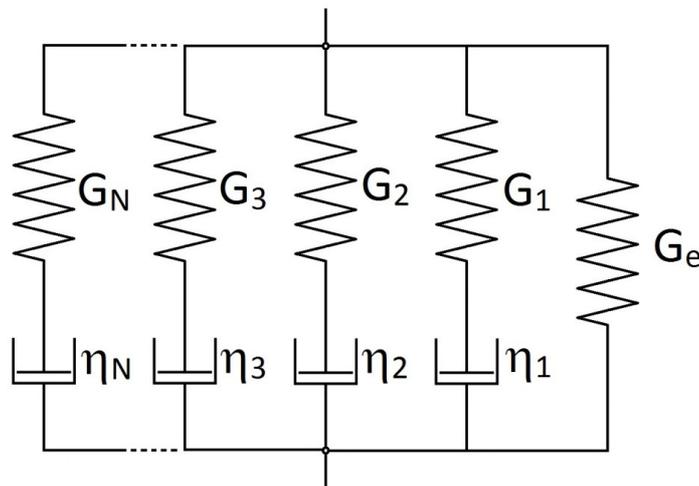
Figure 27 : Modèle de Maxwell simple



**Figure 28 : Modèle de Kelvin-Voigt**

D'autres modèles plus complexes peuvent être obtenus par combinaison de ces deux modèles de base. Par exemple, la mise en série d'un modèle de Maxwell simple et d'un modèle de Kelvin-Voigt donnera naissance à un modèle de Burgers.

Le modèle le plus couramment employé pour modéliser le comportement viscoélastique linéaire du cerveau est le modèle de Maxwell généralisé à N modes, qui correspond à la mise en parallèle de N modèles de Maxwell simples et d'un ressort. Les éléments de Maxwell sont caractérisés par des couples  $(G_i, \eta_i)$  où  $G_i$  et  $\eta_i$  sont respectivement les paramètres élastique et visqueux de l'élément.



**Figure 29 : Modèle de Maxwell généralisé à N modes**

Le comportement du matériau est alors décrit par un module de cisaillement dont l'évolution temporelle est régie par l'équation :

$$G(t) = G_e + \sum_{i=1}^N G_i e^{-\frac{G_i t}{\eta_i}}$$

Dans le cas des modélisations numériques du comportement mécanique du tissu cérébral et en particulier des modèles à éléments finis, ce modèle est le plus souvent utilisé à l'ordre 1.

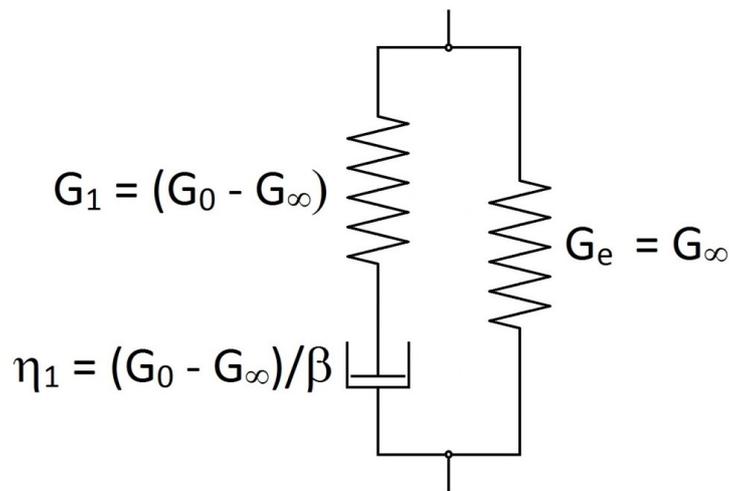


Figure 30 : Modèle de Maxwell généralisé à un mode

A l'ordre 1, le comportement est plus communément caractérisé par un module de cisaillement à court terme ( $G_0$ ), un module de cisaillement à long terme ( $G_\infty$ ) et une constante de décroissance ( $\beta$ ). L'évolution temporelle du cisaillement est décrite par la loi suivante :

$$G(t) = G_\infty + (G_0 - G_\infty)e^{-\beta t}$$

### 5.2.3 Modèles hyperélastiques

Les modèles hyperélastiques sont employés afin de représenter le comportement mécanique de matériaux lors de situations de grandes déformations, lorsque le

comportement devient non-linéaire. Originellement développés pour des élastomères, ils ont été employés pour les tissus mous à partir du début des années 1980.

Les modèles hyperélastiques se basent sur les tenseurs  $\mathbf{F}$  gradients de déformation sous forme diagonalisée, et sur les tenseurs de Cauchy Green droits  $\mathbf{C}$  résultants :

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^t \cdot \mathbf{F} = \begin{pmatrix} \lambda_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^2 \end{pmatrix}$$

Où les  $\lambda_i$  désignent les dilatations principales. Trois invariants sont définis à partir de  $\mathbf{C}$  :

$$I_C = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2$$

$$II_C = \lambda_1^2 \lambda_2^2 + \lambda_2^2 \lambda_3^2 + \lambda_3^2 \lambda_1^2$$

$$III_C = \lambda_1^2 \lambda_2^2 \lambda_3^2$$

Les modèles hyperélastiques sont développés à partir de la fonction d'énergie de déformation  $W$ .

- $W$  pourra être exprimée directement en fonction des dilations principales  $\lambda_i$ . Le modèle sera alors un modèle d'Ogden.
- $W$  pourra aussi être définie à partir des invariants de  $\mathbf{C}$ , c'est-à-dire de  $I_C$ ,  $II_C$  et  $III_C$ . Le modèle obtenu est alors un modèle de Mooney-Rivlin.

Enfin, les contraintes principales  $\sigma_i$  peuvent être exprimées à partir des dilatations principales par la formule :

$$\sigma_i = -p + \lambda_i \frac{\partial W}{\partial \lambda_i}$$

Dans laquelle  $p$  désigne une pression hydrostatique.

Cette relation servira à identifier les paramètres du modèle hyperélastique à partir de courbes expérimentales du type  $\sigma(\lambda)$ .

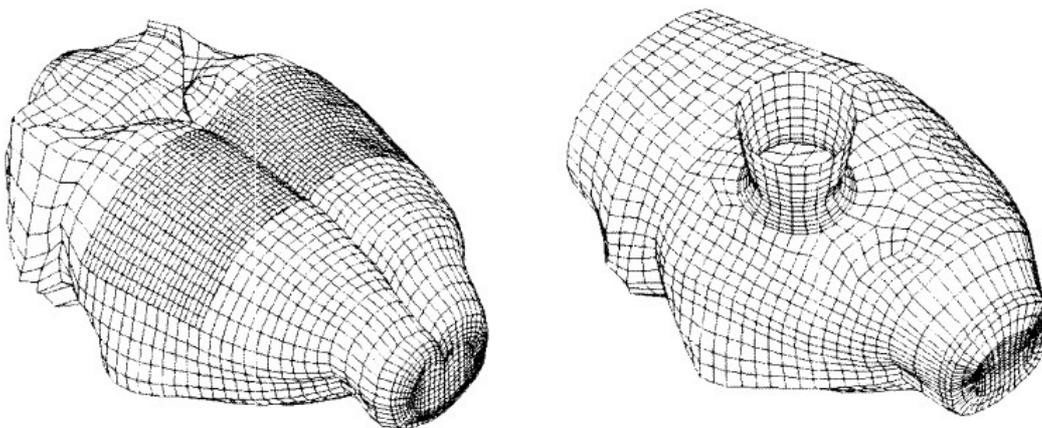
## 5.3 Principaux modèles du rat

### 5.3.1 Modèles de l'University of Pennsylvania

- Modèle de Shreiber (1997)

En 1997, afin d'accompagner des expériences de modèle animal de déformations corticales dynamiques (décrites en section 4.3.2), un modèle à éléments finis du cerveau de rat fut développé pour simuler numériquement le protocole.

Le maillage du modèle présente deux composants principaux : un crâne et un cerveau. Les éléments qui le composent sont de type hexaédrique à 8 nœuds. Le maillage complet du cerveau, achevé à partir de versions digitalisées de coupes anatomiques d'atlas de rat, est constitué *in fine* de 36664 éléments. Le crâne est quant à lui constitué par un maillage surfacique étendu à partir de la surface externe du maillage cérébral ; ses éléments sont principalement 2404 coques rigides à 4 nœuds, auxquelles ont été ajoutés 16 éléments triangulaires. Le maillage est adaptatif : les éléments du cerveau ne présentent pas une taille d'arête constante, mais sont au contraire plus fins dans la zone principale d'étude, sur la partie supérieure du cortex où les pulses de pressions seront appliqués. Afin de simuler la craniectomie et une partie du dispositif expérimental, des éléments sont retirés du maillage du crâne pour générer une ouverture, et un cylindre fait d'éléments coques est élevé à partir de cette ouverture pour représenter l'extrémité du dispositif expérimental d'aspiration. La figure 31 illustre le maillage final du modèle.



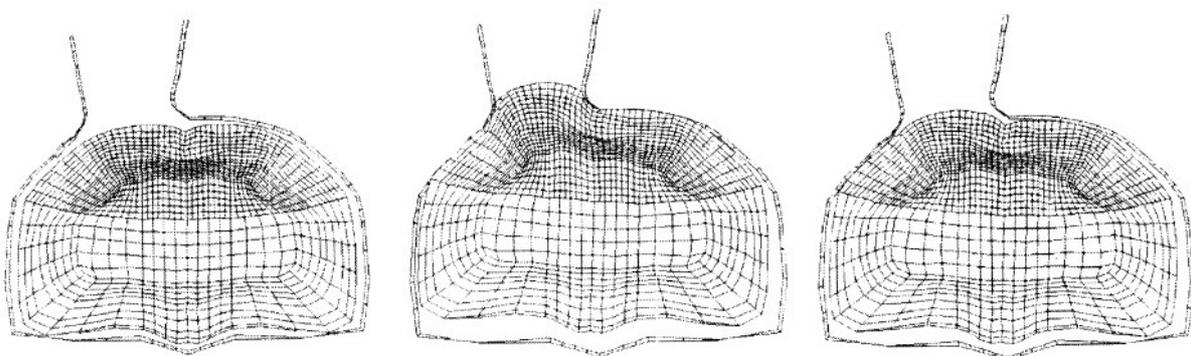
**Figure 31 : Illustrations des principaux composants du maillage : le cerveau seul (à gauche), et le crâne (à droite) ouvert et présentant un prolongement figurant l'extrémité du dispositif d'aspiration. (Shreiber et al., 1997)**

Pour la caractérisation, le crâne a été défini comme un corps rigide n'ayant aucun degré de liberté. Ses propriétés ne sont pas citées.

Le matériau cérébral a quant à lui été considéré homogène et isotrope. En estimant que les simulations engendreraient de grandes déformations, les auteurs ont fait le choix d'un comportement hyperélastique pour le matériau. Un module de cisaillement de 20684 Pa a été attribué ; les auteurs précisent que cette valeur a été prise dans la gamme des valeurs des modules de cisaillement proposés pour l'homme dans la littérature, aucune donnée matérielle sur le cerveau de rat n'ayant alors été publiée. Le module de cisaillement a servi à la définition de deux coefficients définissant un modèle hyperélastique de Mooney-Rivlin. Enfin, le cerveau a été considéré purement élastique en dilatation, et a reçu un coefficient de Poisson de 0,495.

Les conditions de chargement sont celles de l'expérience : un pulse de pression est appliqué sur l'ensemble des éléments hexaédriques du cerveau exposés par la craniectomie. Les neuf groupes expérimentaux ont été simulés, et correspondent à l'ensemble des combinaisons possibles des amplitudes (2, 3 ou 4 psi) et durées d'application (25, 50 ou 100 ms) des pulses de pression.

La validation a été achevée par comparaison des déplacements expérimentaux et numériques de la surface corticale exposée. Les déplacements expérimentaux ont été obtenus par mesure, tandis que les déplacements numériques ont été calculés à partir des déplacements moyens des nœuds présents en surface dans la partie exposée du maillage cérébral.



**Figure 32 : Illustrations des déformations engendrées par le modèle. De gauche à droite : le modèle avant l'application de pression ; le modèle au moment de la pression maximale ; et le modèle après retour à l'équilibre de la pression. (Shreiber et al., 1997)**

Les résultats du modèle, obtenus à l'aide du code de calcul ABAQUS, ont été analysés afin de proposer des seuils d'apparition de lésions et ruptures de la barrière hémato-encéphalique pour différents paramètres mécaniques. Ont été testés : la déformation principale logarithmique maximale, la contrainte maximale principale, la densité d'énergie de déformation, et les contraintes maximales de Von Mises. Les quatre paramètres ont été soumis à une régression logistique, permettant d'estimer des valeurs seuils correspondant à 50% de risque de rupture de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, seule la déformation principale logarithmique maximale s'est avérée proposer un seuil statistiquement invariant en fonction des conditions de chargement, alors que pour les trois autres paramètres ces seuils diminuent avec l'élévation de la durée du pulse de pression.

Par conséquent, il a été estimé que la déformation principale logarithmique était le meilleur estimateur de la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Le seuil proposé correspond à une déformation de  $0,188 \pm 0,0324$ .

- Modèle de Gefen (2003)

Afin d'étudier les possibles variations des propriétés du tissu cérébral avec l'âge, un protocole de caractérisation par indentation a été établi (Gefen et al., 2003). Au cours de l'étude, quatre groupes de rats ont été distingués en fonction de l'âge des animaux : 13, 17, 43 ou 90 jours. Les rats de 13 et 17 jours ont été qualifiés de jeunes, les rats de 43 et 90 jours de matures. Dans tous les cas, les animaux ont été euthanasiés avant les tests de caractérisation ; les propriétés mesurées sont donc des propriétés *post-mortem*, même si le temps entre le décès de l'animal et le test est généralement minimal.

Le principe résumé de l'indentation est d'enfoncer une barre de test (l'indenteur) à une profondeur déterminée dans un matériau. L'indenteur est couplé à un capteur de force afin de mesurer le chargement nécessaire pour obtenir la profondeur de pénétration désirée. Il est alors possible de déterminer le module de cisaillement du matériau testé en fonction des valeurs du chargement. Pour un indenteur à extrémité semi-hémisphérique, la formule communément employée est :

$$G = \frac{3P}{16\delta\sqrt{R\delta}}$$

Où  $\delta$  est la profondeur d'indentation, exprimée en mm, d'une sphère rigide de rayon R, en mm également, suite à l'action d'un chargement P exprimé en Newtons (Lee et Radok, 1960).

Pour chacun des groupes d'âge, trois conditions différentes ont été appliquées :

- En premier lieu, le scalp de l'animal testé a été écarté pour exposer le crâne. L'indentation a été pratiquée sur le crâne intact. La position de l'indentation est rendue aussi constante que possible d'un animal à l'autre. Comme l'intégrité de l'ensemble crâne-encéphale n'est pas modifiée, les propriétés mesurées sont fonction du crâne et du tissu cérébral sous-jacent.
- Dans un second temps, une craniectomie est pratiquée, puis la dure-mère exposée est incisée et écartée afin de fournir un accès direct à l'encéphale. Une indentation est alors effectuée directement sur le tissu cérébral, *in situ*.
- Enfin, pour une partie des sujets, le cerveau est prélevé. Une dernière indentation est effectuée sur le tissu cérébral, *in vitro*.

Tous les tests d'indentation ont été effectués à une profondeur de 1 mm, pour une vitesse de pénétration de 1 mm/s. Il convient de préciser que lors de chaque test, ce n'est pas à proprement parler une seule mesure d'indentation mais plutôt une série de mesures qui a été menée : l'indentation est pratiquée cinq fois, avec des intervalles temporels réguliers d'une minute, afin de pouvoir observer un possible effet de préconditionnement du cerveau par des sollicitations répétées.

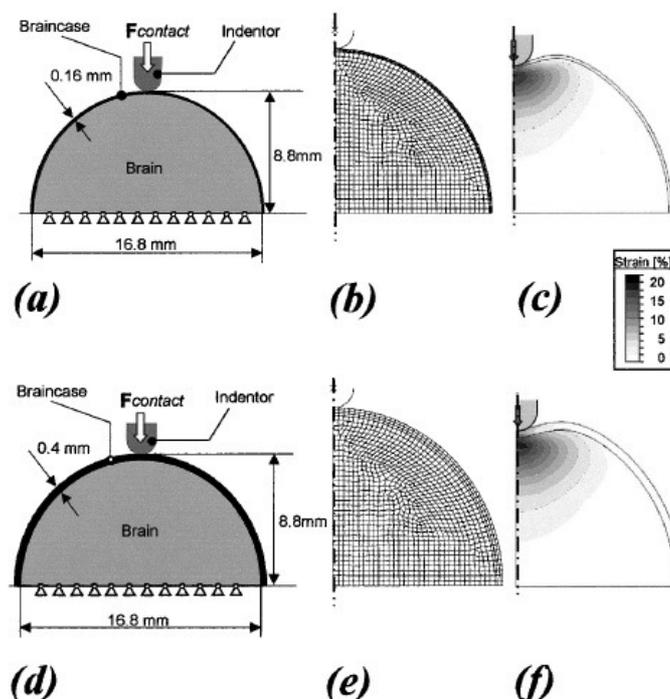
Les résultats principaux montrent que les cerveaux des rats jeunes (13 et 17 jours) ne sont pas statistiquement différents. De même pour les rats matures (43 et 90 jours). Par contre, il est apparu que chez les rats jeunes, le cerveau est statistiquement plus rigide que chez les rats matures. Par exemple, le module de cisaillement à court terme est ainsi estimé à 3336 Pa chez les rats jeunes, sans préconditionnement ; il diminue et prend une valeur de 1721 Pa pour les rats matures.

Les autres conditions du test ont aussi été commentées : il s'avère que le préconditionnement a un effet, et diminue la rigidité mesurée. Par exemple, chez les rats jeunes, le module de cisaillement à court terme est estimé initialement à 3336 Pa ; mais après cinq cycles de chargement, la valeur de ce module n'est plus que de 1754 Pa. A

l'opposé, les conditions de confinement du cerveau testé, c'est-à-dire *in situ* avec confinement crânien par opposition à *in vitro*, ne montrent aucune influence statistique significative.

Une étape de modélisation par éléments finis a été menée suite à ces tests expérimentaux. Comme cela a été indiqué, les tests d'indentation sur l'ensemble crâne-encéphale intact ne permettent que de mesurer les propriétés mécaniques globales de l'ensemble. Aussi, la modélisation par éléments finis a-t-elle été mise en œuvre afin d'estimer les propriétés du crâne seul par ingénierie inverse.

La modélisation retenue est très simplifiée. La géométrie du cerveau n'est aucunement représentée, il s'agit d'une modélisation locale des tissus testés. Le modèle est bidimensionnel, et représente dans son plan le cerveau par une forme ovoïde symétrique dont la base mesure 16,8 mm et dont la hauteur est de 8,8 mm. Ces dimensions ont été choisies à partir de mesures des dimensions moyennes des cerveaux prélevés lors des tests. La caractérisation du tissu cérébral est issue des tests d'indentation. Une couche uniforme d'éléments élastiques est ensuite apposée sur le périmètre supérieur de la coupe afin de représenter le crâne.



**Figure 33 : Modélisation du cerveau et du crâne. Sont représentés, de gauche à droite sur chaque ligne, le modèle théorique, le maillage créé puis les résultats des déformations des simulations. La première ligne illustre un rat jeune (13 jours) au crâne fin tandis que la seconde ligne illustre un rat mature (43 jours) au crâne relativement plus épais. (Gefen et al., 2003)**

Trois modèles sont établis : un pour les rats de 13 jours, un second pour les rats de 17 jours et un dernier pour les rats de 43 jours. Les modèles diffèrent par la caractérisation appliquée au tissu cérébral, ainsi que par l'épaisseur donnée au crâne.

Pour chaque modèle, l'indentation a été reproduite. Une technique d'ingénierie inverse a ensuite été mise en œuvre afin de pouvoir estimer les propriétés élastiques du crâne à partir des résultats des simulations et des données *a fortiori* qui avaient été obtenues par l'indentation de l'ensemble crâne-encéphale.

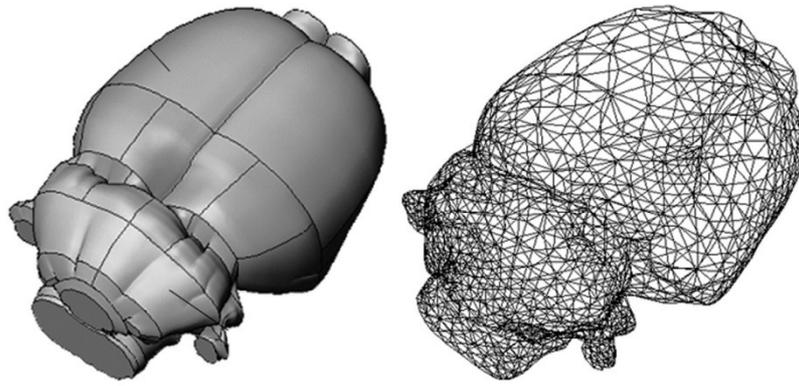
Les résultats de l'étude estiment le module d'élasticité du crâne à environ 6,3 MPa. Il apparaît que l'âge des sujets n'a pas d'impact significatif sur cette valeur.

- Modèle de Levchakov (2006)

Dans une poursuite des investigations des effets de l'âge des animaux utilisés lors des expérimentations sur les lésions traumatiques cérébrales, de nouveaux modèles à éléments finis du cerveau de rat ont été développés (Levchakov et al., 2006).

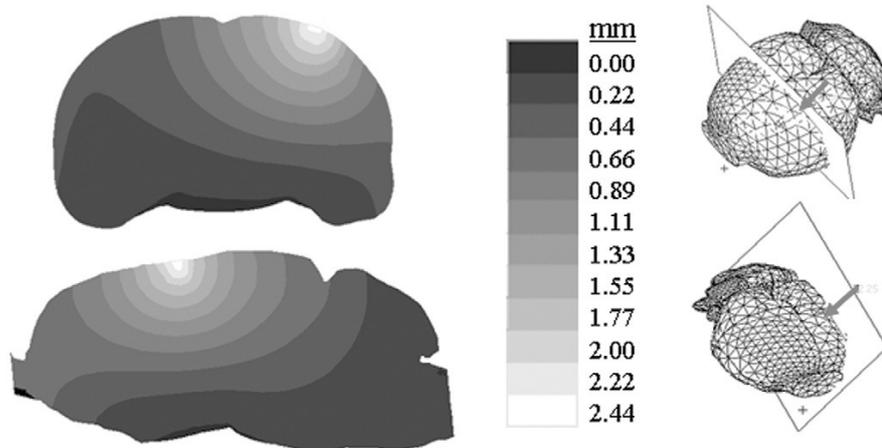
Dans cette étude, trois modèles ont à nouveau été créés, pour trois groupes d'âge : rats jeunes (13 à 17 jours), rats de 43 jours et rats de 90 jours. Les modèles diffèrent principalement par les caractérisations appliquées, mais leurs bases (géométrie et maillage) sont identiques. La géométrie est désormais réaliste, et a été reconstruite informatiquement à partir de données d'atlas anatomique. Le maillage est quant à lui un maillage généré dans le volume délimité, et est constitué d'éléments tétraédriques à 4 nœuds (environ 30000 éléments), et d'éléments surfaciques triangulaires pour la boîte crânienne. Les maillages ont ensuite subi une mise à l'échelle afin de correspondre aux dimensions cérébrales de l'âge du groupe à représenter. L'épaisseur attribuée au crâne est aussi fixée suivant l'âge.

La caractérisation est issue des travaux précédents (Gefen et al., 2003). Le tissu cérébral est considéré viscoélastique linéaire, homogène et isotrope. Les valeurs des modules de cisaillement à court et long terme sont celles des tests d'indentation. Enfin, le crâne est considéré élastique linéaire et assume la valeur de 6,3 MPa qui avait été estimée par ingénierie inverse.



**Figure 34 : Illustrations de la géométrie externe (à gauche) et du maillage reconstruit pour le cerveau (à droite) (Levchakov et al., 2006)**

Le protocole simulé est un protocole d'impact sur tête intact (*closed head injury*). Il s'agit d'une version du protocole d'impact cortical contrôlé (cf. section 4.3.4) pour laquelle le crâne est laissé intact plutôt que d'exposer le cerveau. Le site d'impact a été fixé sur l'hémisphère gauche. Les forces de chargement appliquées ont été estimées de manière récursive par analyse des déflexions obtenues pour la boîte crânienne. Les forces retenues ont été choisies pour correspondre à des profondeurs d'impact de 1 mm, 2 mm, 2,44 mm et 3 mm pour chaque groupe d'âge.



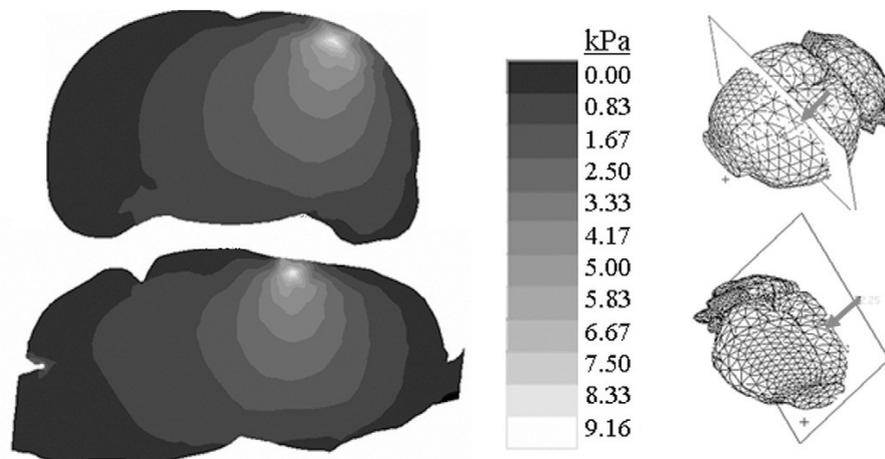
**Figure 35 : Distributions des déplacements cérébraux dans un plan coronal et un plan sagittal (modèle de rat jeune). (Levchakov et al., 2006)**

Les résultats, obtenus à partir du code NASTRAN, ont montré une forte influence de l'âge sur les réponses mécaniques. En premier lieu, la force appliquée nécessaire pour atteindre une profondeur donnée décroît progressivement avec l'âge, en lien avec le constat d'une baisse

de rigidité du tissu cérébral. Ensuite, les distributions de déformations et de contraintes ont été investiguées. Les conclusions sont, pour une profondeur de pénétration donnée, que :

- Les rats jeunes vont subir des contraintes de plus grandes amplitudes par rapport aux rats matures. Cette observation est mise en lien avec la rigidité plus élevée des cerveaux chez les individus jeunes.
- Les rats jeunes subissent également de plus fortes déformations du tissu cérébral. Les dimensions de la tête sont incriminées : une profondeur de pénétration donnée est proportionnellement plus importante pour un animal jeune car les dimensions de sa tête sont plus petites.

Les conclusions des auteurs de l'étude sont donc que l'âge des sujets testés ou modélisés devrait être un facteur important à prendre en compte lors de la définition de seuils de tolérance basés sur des paramètres mécaniques, les individus jeunes étant enclins à subir des chocs beaucoup plus violents et donc dangereux pour l'encéphale.



**Figure 36 : Distributions des contraintes de Von Mises du modèle dans un plan coronal et dans un plan sagittal. (Levchakov et al., 2006)**

### 5.3.2 Modèles de l'University of Cambridge

Les premiers modèles à éléments finis du cerveau de rat ont en commun le choix de modéliser un matériau cérébral totalement homogène. Au-delà du manque de données dans la littérature permettant une meilleure caractérisation pour le rat, un autre facteur limitant peut être la difficulté à distribuer précisément les paramètres de caractérisation mécanique. Afin de parvenir à caractériser localement le tissu, une première approche faisant intervenir des données d'IRM a été proposée sur un modèle bidimensionnel de l'encéphale de rat (Pena et al., 2005).

Au cours de cette étude, un plan coronal de l'encéphale a été modélisé sous forme d'un maillage triangulaire. La géométrie est issue d'acquisitions par IRM de ce plan. Le tissu est supposé élastique linéaire uniquement.

Trois cas de figure ont été envisagés pour la caractérisation :

- Dans une première configuration, le matériau est supposé homogène et assume un module d'Young de 50 kPa.
- Dans une seconde configuration, les images d'IRM sont mises à contribution. Une échelle linéaire d'élasticité est proposée : les pixels présentant la plus forte intensité sont considérés comme étant les plus rigides (module d'Young de 100 kPa) alors que ceux d'intensité minimale reçoivent la plus faible rigidité (module d'Young de 10 kPa). Dans ce cas de figure, le corps calleux (substance blanche) est moins rigide que le cortex (substance grise).
- La troisième et dernière configuration utilise à nouveau les données d'IRM, mais propose une échelle linéaire d'élasticité inversée. Les pixels de forte intensité sont associés à une faible rigidité (10 kPa) tandis que ceux de faible intensité reçoivent une valeur élevée (100 kPa). Le corps calleux (substance blanche) serait dans cette configuration plus rigide que le cortex (substance grise).

Pour chacune de ces trois caractérisations, un impact cortical contrôlé a été simulé sur l'hémisphère gauche du modèle. Les propriétés de l'impact sont les suivantes : l'impacteur, de diamètre 5 mm, pénètre à une profondeur de 2,5 mm avec une vitesse de 4 mm/ms.



**Figure 37 : Illustration du maillage (à gauche) et de la sollicitation d'impact appliquée (à droite) (Pena et al., 2005)**

Les principaux résultats des simulations sont que :

- Les déplacements observés dans les modèles ne dépendent pas de la caractérisation appliquée.
- Par contre, les distributions de contraintes sont fortement impactées. Ainsi que le montre la figure 38, l'utilisation d'une échelle linéaire inversée d'élasticité tend à augmenter les contraintes moyennes observées, et à les distribuer plus en profondeur. A l'opposé, une échelle linéaire d'élasticité tend à maintenir les contraintes vers le site d'impact, et à diminuer leurs amplitudes.

Plusieurs points peuvent être critiqués dans l'expérience. Le modèle est très simple (élastique linéaire) alors que les modélisations du cerveau assument généralement une caractérisation viscoélastique. Ensuite, les valeurs attribuées lors de la caractérisation sont très arbitraires ; l'association intensité de pixel/rigidité du tissu suppose une linéarité qui n'est pas prouvée. De plus, une même intensité peut potentiellement être présentée par deux structures différentes, ayant donc des rigidités distinctes.

Malgré tout, ce modèle simplifié représente une première étape vers des caractérisations distribuées non homogènes que des techniques plus perfectionnées (élastographie par résonance magnétique, IRM de diffusion...) devraient pouvoir permettre aux futures générations de modèles.

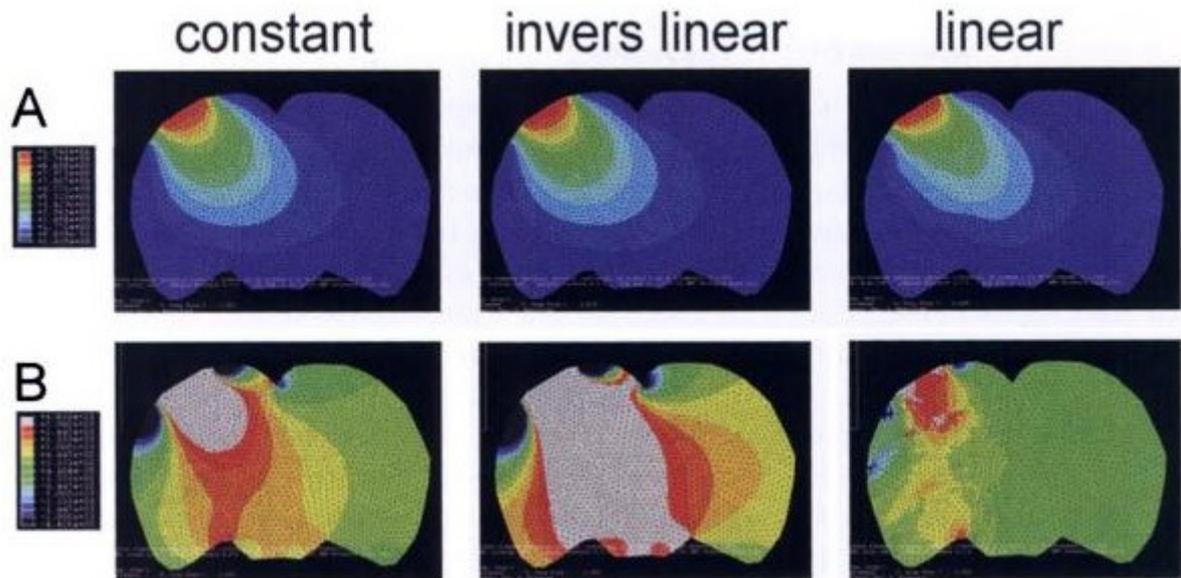


Figure 38 : Résultats des simulations. La première ligne présente les déplacements, la seconde illustre les contraintes moyennes. De gauche à droite sont présentées les caractérisations élastiques constante (50kPa), linéaire inversée ([100 ;10] kPa) et linéaire ([10 ;100] kPa). (Pena et al., 2005)

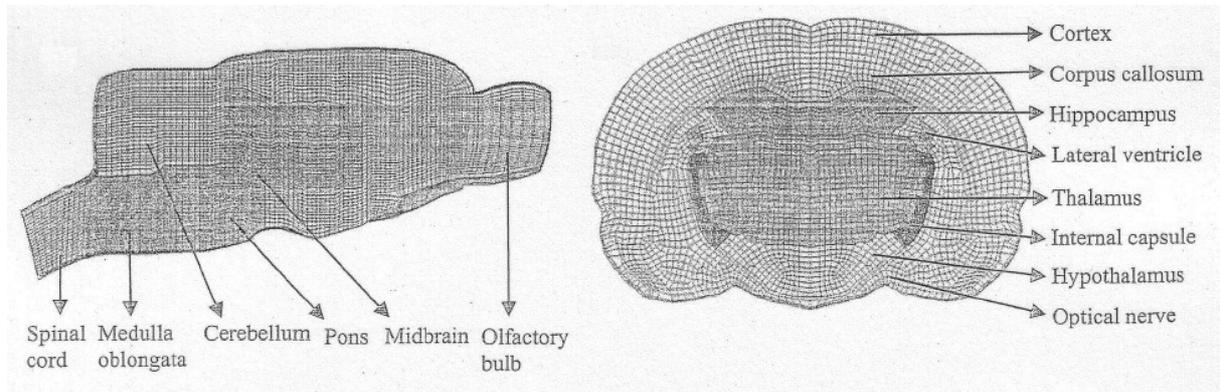
### 5.3.3 Modèle de la Wayne State University

Les précédents modèles ont montré des niveaux de fidélité plus ou moins importants à la réalité de l'encéphale de rat. Mais la plupart ont en commun de considérer le tissu cérébral comme constitué d'un seul matériau.

Le modèle de la *Wayne State University* (Mao et al., 2006) a été développé dans le but d'obtenir un modèle à haute résolution de l'encéphale et proposant une différenciation de ses composants.

Sa géométrie a été obtenue à l'aide de 42 coupes coronales issues d'un atlas anatomique et numérisées en vue d'être utilisées par le logiciel Hypermesh pour générer le maillage. Le maillage obtenu au final est composé de 255700 éléments hexaédriques à 8 nœuds et de 250 éléments pentaédriques à 6 nœuds. La première grande caractéristique de ce modèle est de proposer dans son maillage une différenciation des principaux composants encéphaliques : le cortex, les bulbes olfactifs, le cervelet, le tronc cérébral, le corps calleux, les ventricules et les capsules sont identifiés. De plus, des méninges sont ajoutées au modèle, sous la forme de plusieurs couches d'éléments coques à 4 nœuds. Une première membrane, représentant à la fois l'arachnoïde et la pie-mère, est apposée sur le maillage de

l'encéphale. Deux autres maillages surfaciques, représentant la dure-mère et le crâne, ont ensuite été ajoutés par extension sur la surface du modèle. Le modèle présente ainsi un maillage détaillé, fin et différencié présenté sur la figure 39.



**Figure 39 : Détails du maillage du modèle de la Wayne State University (Mao et al., 2006)**

La caractérisation aussi se veut plus complète. Les matériaux de l'encéphale sont considérés viscoélastiques linéaires, et définis principalement par des modules de cisaillement à court et long termes. Pour le cortex cérébral, fait de substance grise, ainsi que pour le cervelet et le tronc cérébral, les valeurs de ces modules sont tirées de la littérature (Gefen et al., 2003). Par contre, les composants de substance blanche sont définis comme étant proportionnellement moins rigides que la substance grise, d'environ 30% (Prange et Margulies, 2002). Les méninges ont quant à elles reçu une caractérisation linéaire élastique. Leurs paramètres ont été supposés à partir de données de la littérature pour d'autres animaux (Zhang et al., 2001 ; Ozawa et al., 2004 ; Aïmedieu et al., 2004), ces données étant quasi-inexistantes pour le rat. L'ensemble des composants a été considéré isotrope.

La validation a été effectuée sous LS-Dyna en reproduisant les protocoles expérimentaux de déformations corticales dynamiques (Shreiber et al., 1997). A la suite de cela, le modèle a été utilisé pour simuler des cas d'impacts corticaux contrôlés issus de protocoles proposés dans la littérature. Les impacts simulés ont présenté différentes conditions (avec ou sans craniectomie, présence éventuelle d'une craniectomie contralatérale...) et des paramètres de sollicitation variés (profondeur de pénétration, vitesse d'impact...).

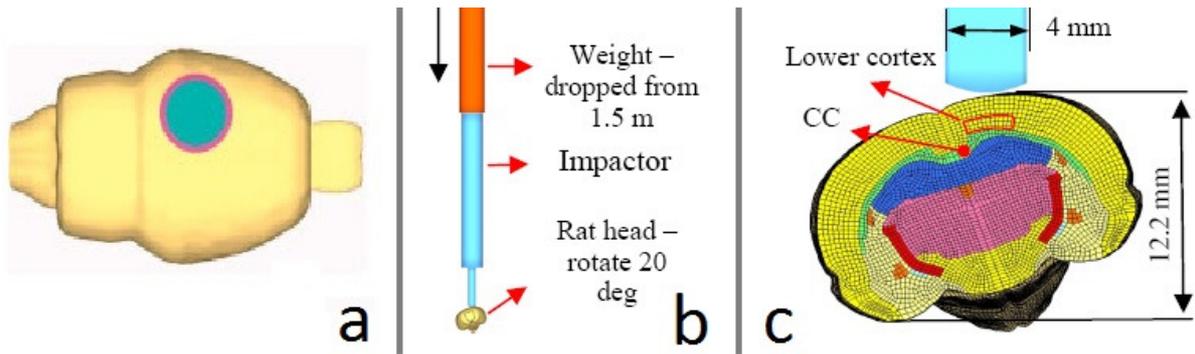


Figure 40 : Exemple de simulation. (a) Localisation de la craniectomie. (b) Schéma expérimental reproduit. (c) Application au modèle (Mao et al., 2008)

Parmi les grandeurs de la réponse mécanique, la déformation principale maximale a été soulignée comme étant la mieux corrélée avec les distributions de lésions axonales reportées par les études expérimentales.

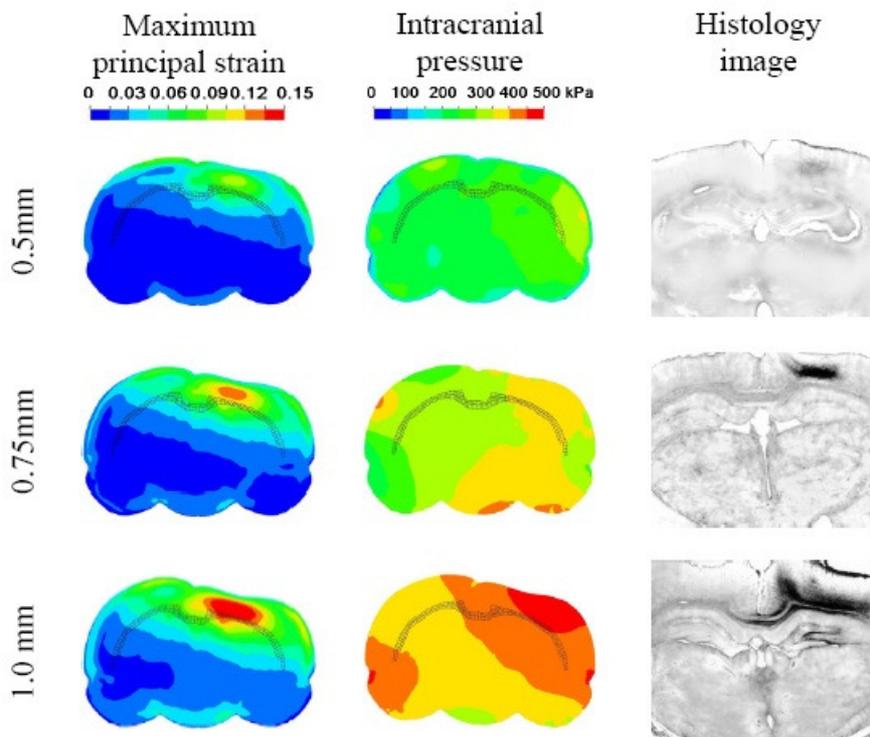


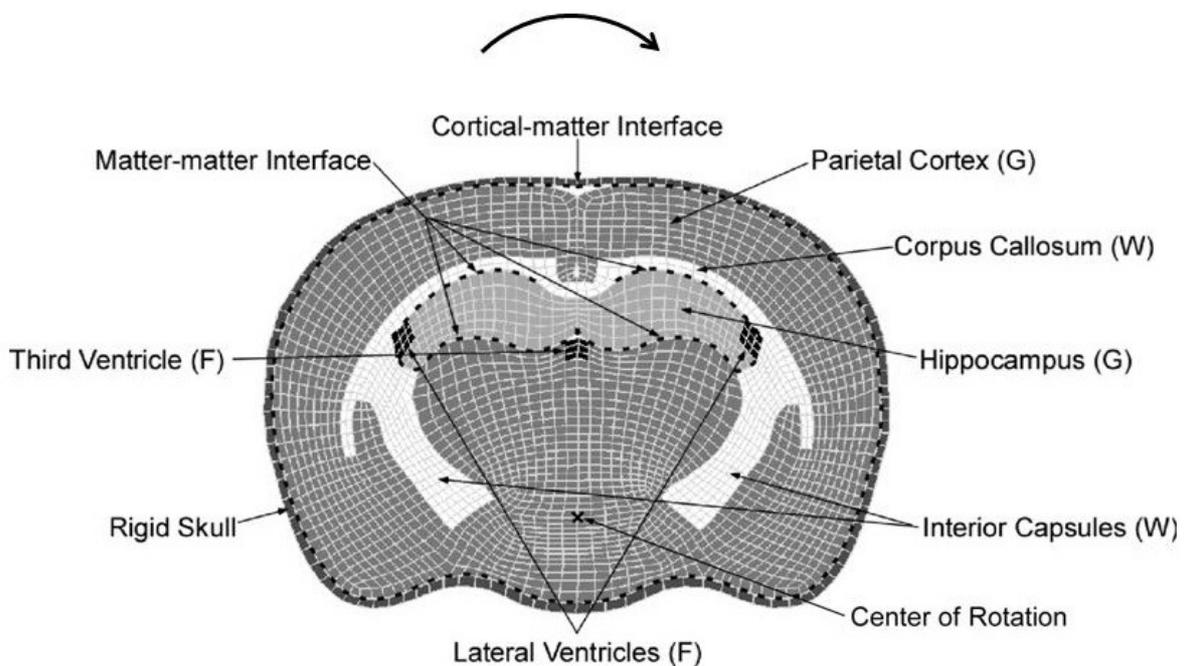
Figure 41 : Exemples de résultats : comparaison entre déformations principales, pressions intracrâniennes et coupes histologiques. (Adapté de Mao et al., 2008)

### 5.3.4 Modèle du *Medical College of Wisconsin*

Les modèles qui ont été présentés précédemment ont pour point commun de simuler des cas de sollicitations avec impact direct, mais pas de sollicitations purement inertielles. Afin de combler ce manque, un modèle à éléments finis du cerveau de rat en situation d'accélération rotationnelle a été développé (Fijalkowski et al., 2009).

Ce modèle est un modèle bidimensionnel représentant un plan coronal de l'encéphale de rat. Le plan choisi est situé proche du centre de l'hippocampe afin que celui-ci occupe une partie importante du modèle. La géométrie de ce plan est issue d'une coupe d'atlas anatomique numérisée.

Le maillage créé est constitué d'éléments de type coque à 4 nœuds, au nombre total de 2528. Ce maillage fait apparaître les principales structures cérébrales présentes dans le plan de coupe ; la substance grise principalement corticale et la substance blanche sont différenciées, ainsi que le liquide céphalorachidien ; et plusieurs composants majeurs tels que l'hippocampe, le corps calleux et les ventricules sont identifiés. Un os cortical est placé sur le pourtour du maillage.



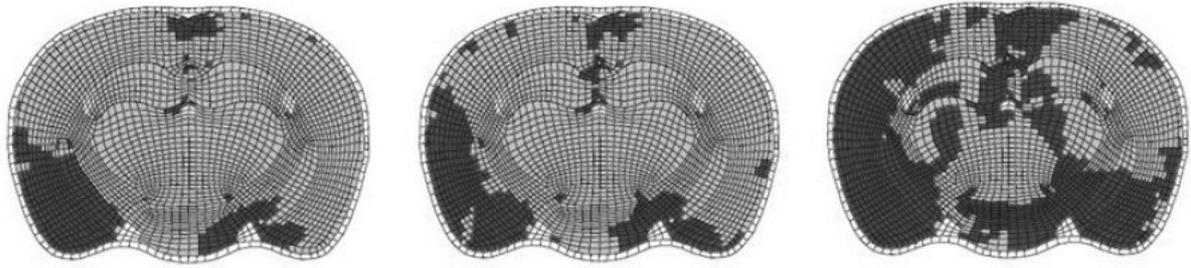
**Figure 42 : Description du maillage du modèle bidimensionnel du Medical College of Wisconsin (Fijalkowski et al., 2009)**

Le comportement attribué aux deux substances grise et blanche est un comportement viscoélastique linéaire basé sur un modèle de Maxwell d'ordre 1. Les valeurs attribuées à la substance grise ont été choisies à partir des données de la littérature. Elles sont essentiellement proches des caractérisations de la substance grise humaine proposées par Zhang et al. en 2001 et par Takhounts et al. en 2003. La substance blanche a été considérée plus rigide que la substance grise d'environ 25%, en se basant sur des modèles humains (Nishimoto et Murakami, 1998 ; Takhounts et al., 2003 ; Zhang et al., 2004), ainsi que sur la considération de la nature fibreuse et organisée de cette substance. La substance blanche est présente dans le corps calleux et les capsules internes présentés par le modèle. Les ventricules reçoivent pour leur part une caractérisation de fluide élastique. Enfin, le crâne est défini comme élastique linéaire, bien que déclaré en corps rigide par la suite.

La validation du modèle a été réalisée par des simulations appliquant trois pulses d'accélération rotationnelle : un premier pulse basé sur des études sur volontaires humains et considéré comme ne causant pas de lésions (Sabet et al., 2008) ; un pulse responsable de lésions sévères de type axonal diffus chez le primate (Margulies et Thibault, 1989) ; et enfin un pulse responsable de lésions mineures chez le rat (Fijalkowski et al., 2007). Les déformations de ces simulations, ainsi que des paramètres tels que le CSDM (*Cumulative Stress Density Measure*, mesure cumulative des contraintes), ont été prises en compte. Les premiers essais de validation n'ayant pas rencontré les critères de ces pulses, une adaptation de la caractérisation des tissus du modèle a été menée afin de remplir les critères.

Par la suite, les protocoles d'accélération rotationnelle du *Medical College of Wisconsin* ont été simulés sous LS-Dyna. Ils représentent neuf simulations, correspondantes aux combinaisons de trois amplitudes et trois durées des pulses d'accélération. Ces protocoles seront présentés au chapitre III où ils seront simulés par notre modèle à éléments finis.

Les déformations ont été évaluées et analysées, ainsi qu'un critère de déformation principale maximale soutenue dans le temps (*SMPS, Sustained Maximum Principal Strain*). Ce critère comptabilise les éléments dépassant un seuil de déformation pendant une durée donnée. Les distributions de déformations obtenues par le modèle sous les différentes conditions de chargement ont été confrontées à des données histologiques issues des protocoles expérimentaux ayant servi de bases aux simulations.



**Figure 43 : Illustration des aires fractionnelles du modèle pour lesquelles le critère SMPS 4-4 est atteint. Ces aires correspondent à l'ensemble des éléments subissant une déformation de 4% ou plus pendant une durée d'au moins 4 ms. Les résultats sont obtenus pour trois pulses d'accélération rotationnelle de mêmes amplitudes mais de durées respectives croissantes (de gauche à droite : 1 ms, 2 ms et 3 ms). (Fijalkowski et al., 2009)**

A l'issue de cette étude, il est apparu que les distributions des lésions présentées lors des protocoles expérimentaux étaient le mieux corrélées avec le critère SMPS 4-4, montrant une influence de la durée des contraintes et déformations subies par le tissu cérébral en situation de choc.

## 6 Conclusions

L'encéphale est un système extrêmement complexe, par sa structure, par sa composition, par ses fonctions... Il est donc primordial d'assurer sa protection, car il peut subir de nombreux dommages aux conséquences dramatiques. Ce chapitre s'est proposé d'illustrer, dans le contexte des lésions traumatiques, les différents modèles du cerveau de rat en situations de choc, afin d'en présenter les enjeux, mais aussi les possibilités. Il apparaît que les modèles numériques actuels sont encore peu nombreux, et que peu d'entre eux s'intéressent aux situations d'accélération, particulièrement rotationnelle.

C'est dans cette optique que le développement d'un modèle à éléments finis du cerveau de rat à été initié au sein de l'Equipe Biomécanique de l'Institut de Mécanique des Fluides et des Solides, développement présenté au chapitre II. Ce modèle fournira un nouvel outil d'analyse et de prédiction des lésions pouvant survenir chez le rat. Il servira principalement dans un premier temps à simuler des protocoles expérimentaux issus de collaborations de l'IMFS avec d'autres laboratoires internationaux. Ces simulations seront présentées aux chapitres III et IV.

# **Chapitre II**

## **Création du modèle à éléments finis**

# **1 Introduction**

La composante rotationnelle de l'accélération définie lors d'une sollicitation, plus encore que la composante linéaire, est au centre d'enjeux majeurs des études sur les phénomènes de lésions survenant au niveau cérébral. Les deux raisons principales, évoquées au premier chapitre, sont d'une part que cette composante est présumée comme étant la plus dangereuse en termes de répercussions ; et d'autre part qu'elle n'est, en dépit de cette observation, généralement pas prise en compte dans les normes et standards usuels tels que ceux utilisés dans l'industrie automobile pour l'évaluation de la sécurité des véhicules.

L'Institut de Mécanique des Fluides et des Solides de Strasbourg possède des interactions avec de nombreuses universités internationales. Parmi celles-ci se trouvent la *Chalmers University of Technology*, en Suède, et le *Medical College of Wisconsin*, aux Etats-Unis d'Amérique. Des équipes de chacune de ces deux universités se sont intéressées à la question de l'effet de l'accélération angulaire, et ont développé des modèles expérimentaux de mise en accélération de la tête de rat.

C'est dans ce double contexte, d'investigation de l'accélération rotationnelle et de collaboration interuniversitaire, qu'il a été décidé de créer à l'IMFS un modèle à éléments finis du cerveau de rat. Le modèle en question, bâti sur la base d'acquisitions d'imagerie médicale, aura pour vocation de simuler les cas expérimentaux menés en Suède et aux Etats-Unis. Son but sera de permettre une comparaison entre les grandeurs mécaniques de la réponse du modèle, et les observations (anatomiques, histologiques, comportementales...) issues des protocoles expérimentaux sur animaux. Les corrélations qui en découleront pourront servir de base à la proposition de nouveaux critères de lésions et limites de tolérance. A plus long terme, les résultats pourront être adaptés à l'humain et à ses propres critères et limites.

Ce second chapitre va détailler les différentes étapes de la création du modèle, depuis l'acquisition de sa géométrie et la réalisation d'un maillage adapté, jusqu'à sa validation.

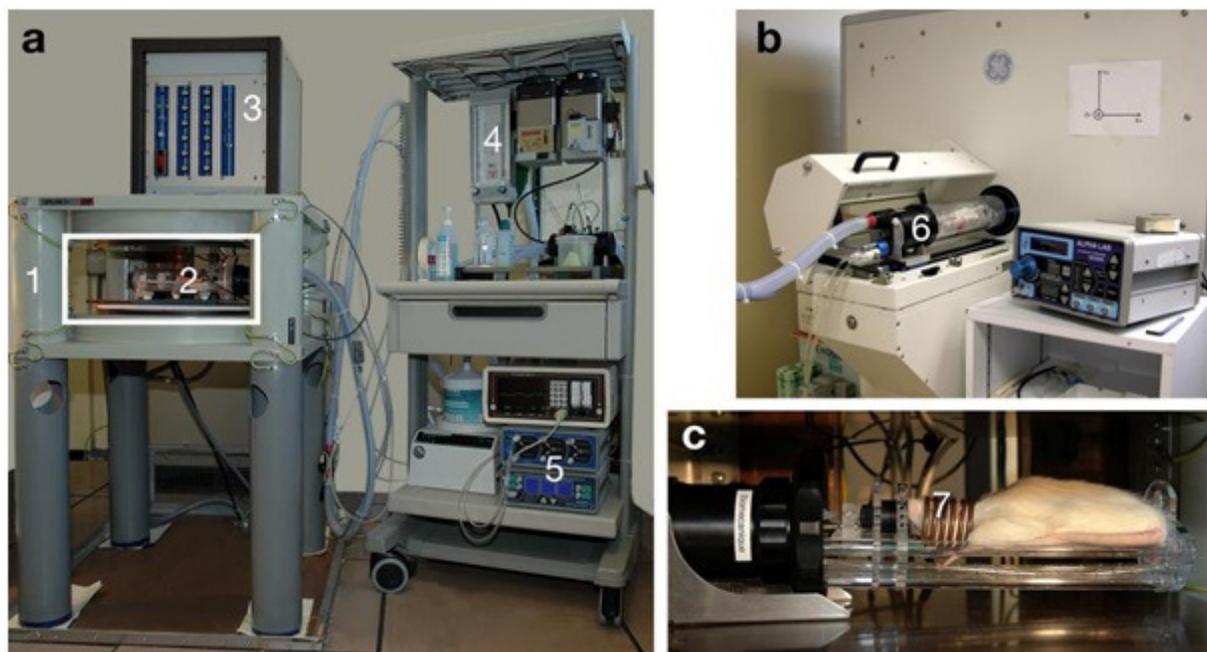
## **2 Acquisition de la géométrie du modèle**

### **2.1 Acquisition par imagerie médicale**

Lors de la création d'un modèle à éléments finis du cerveau ou de la tête de manière générale, deux approches principales existent pour la toute première phase, celle de création de la géométrie. La première approche consiste à utiliser des atlas anatomiques et à se servir de leurs informations (indications de formes, de longueurs, de positions...) pour reproduire la géométrie. Des méthodes de conception assistée par ordinateur existent et offrent la possibilité de générer plus ou moins automatiquement une représentation volumique à partir de numérisations de coupes anatomiques. Un des avantages de l'utilisation d'atlas est que la géométrie créée est une géométrie moyenne, donc représentative de l'organe pour l'espèce.

La seconde approche consiste à acquérir une géométrie réelle par la voie de l'imagerie médicale. L'utilisation de séquences 3D ou 2D multiplanaires permet de récupérer des géométries réalistes, qui sont ensuite traitées par des algorithmes adaptés pour faire ressortir les surfaces géométriques souhaitées. Contrairement à une méthode basée sur atlas, la géométrie ici acquise va être spécifique de l'individu placé dans l'imageur. Par contre, la géométrie est par certains aspects plus réaliste, étant obtenue dans des conditions *in vivo* ; dans le cas du cerveau, celui-ci est irrigué en sang et se trouve placé dans le confinement du crâne.

L'approche retenue ici a été celle de l'imagerie médicale. L'acquisition a été réalisée au sein du Service de Biophysique et Médecine Nucléaire de l'Hôpital de Hautepierre à Strasbourg. Elle a été menée sur des imageurs dédiés au petit animal : un dispositif d'imagerie à résonance magnétique à bas champ, et un scanner micro-CT.



**Figure 44 : Dispositifs d'imagerie médicale utilisés par le Service de Biophysique et Médecine Nucléaire de l'Hôpital de Hautepierre à Strasbourg pour l'acquisition des géométries cérébrales chez le rat.**  
 (a) Dispositif d'IRM. L'animal est placé dans une cellule dédiée (2) au centre de l'aimant résistif vertical de 0,1 T (1). Celui-ci est alimenté par un système électrique gérant le réglage du champ magnétique (3). La cellule est reliée à la machine d'anesthésie (4), ainsi qu'à un système de contrôle en température (5)  
 (b) Dispositif de scan micro-CT. La cellule utilisée dans l'IRM est également adaptée à cette modalité (6)  
 (c) Vue rapprochée de l'intérieur de la cellule dans l'IRM. La tête de l'animal est placée au niveau du masque d'anesthésie et entourée par un solénoïde conçu pour faire office de bobine radio-fréquence (7). Cette bobine est utilisée pour générer l'impulsion puis récupérer le signal de résonance magnétique.

## 2.2 Procédures d'acquisition

Afin de maintenir l'animal soumis aux imageurs dans des conditions homéostatiques, une cellule d'isolation (Minerve, Esternay, France) a été utilisée pour les deux modalités. Au sein de cette cellule, il a pu être anesthésié par masque avec de l'isofluorane. Une barre de fixation dentaire a permis son immobilisation. Enfin, la cellule permet un contrôle de température dans le voisinage de l'animal pour essayer de le maintenir à température aussi constante que possible.

Les données IRM ont été obtenues à l'aide d'un dispositif d'aimant résistif délivrant un bas champ de 0,1 T (Bouhnik, Vélizy-Villacoublay, France). La tête de l'animal s'est retrouvée placée au centre d'une bobine solénoïdale. Celle-ci a eu une double fonction : en premier lieu, la génération du pulse de radiofréquence nécessaire à l'excitation magnétique des tissus ; ensuite la récupération du signal de résonance magnétique résultant. La séquence

d'acquisition a été générée par un spectromètre SMIS (MRRS, Guildford, Royaume-Uni). Cette séquence s'est basée sur une séquence 3D pondérée en T1. Après l'acquisition, une reconstruction par transformée de Fourier 3D a conduit au résultat final, à savoir un volume global composé de voxels cubiques dont la longueur d'arête vaut 500  $\mu\text{m}$ .

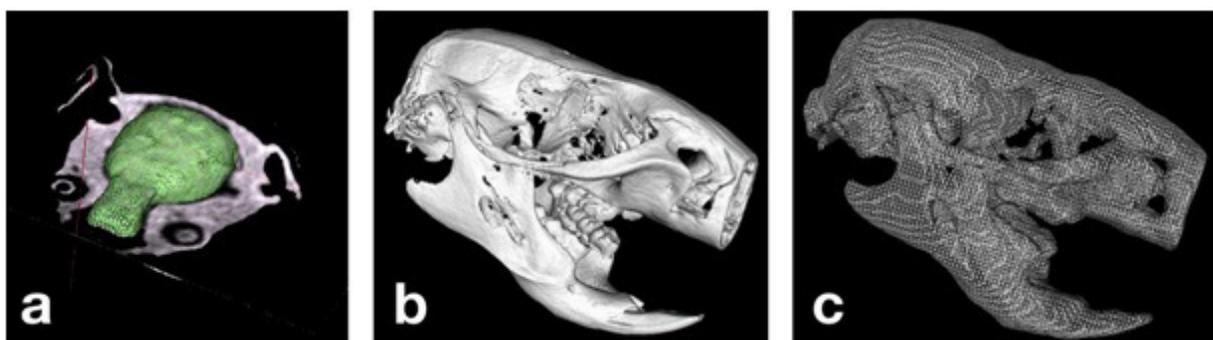
Les scans micro-CT ont été obtenus grâce à un système d'imagerie eXplore RS Locus (GE Healthcare, Waukesha, Etats-Unis). La séquence d'acquisition a utilisé les paramètres suivants :

- Prise de 400 vues réparties sur un angle de 360°
- Pour chaque vue, 3 images ont été obtenues puis moyennées
- Conditions du signal : 80 kV et 450  $\mu\text{A}$ .

Les données tomodensitométriques obtenues ont été soumises à une reconstruction, basée sur un algorithme de rétroprojection de Feldkamp. Le résultat de cette reconstruction a été un volume global constitué de voxels cubiques dont la longueur d'arête vaut 93  $\mu\text{m}$ .

Les deux volumes ont été mis à contribution pour générer le volume nécessaire au modèle. Un algorithme de segmentation appliqué aux données d'IRM a permis l'extraction de la surface externe du cerveau. Les données micro-CT ont quant à elles subi un seuillage ayant permis la sélection de la géométrie du crâne. La confrontation de la surface obtenue par IRM avec la surface interne du crâne a permis une définition du volume cérébral. Celui-ci a ensuite été transcrit en un maillage surfacique fait d'éléments triangulaires.

C'est ce maillage surfacique triangulaire qui a représenté la géométrie de base du modèle à éléments finis du cerveau de rat dont le développement est ici présenté.



**Figure 45 : Résultats des acquisitions. (a) Surface externe du cerveau obtenue, superposée à l'acquisition IRM. (b) et (c) Rendu surfacique et maillage du crâne obtenus par scan micro-CT.**

## 2.3 Etude du refroidissement d'antennes sur la qualité des images

La qualité de la géométrie fondatrice va être un des premiers facteurs influençant la qualité du modèle à éléments finis. Dans le cas présent, c'est donc la qualité des images acquises qui va jouer un rôle fondamental.

Dans un contexte clinique, il est généralement considéré que la qualité des images va dépendre de l'intensité du champ magnétique employé par l'imageur. Toutefois, vouloir utiliser un champ plus élevé requiert habituellement l'implémentation d'un nouveau système d'aimantation, et par voie de conséquence il est alors le plus souvent nécessaire que l'ensemble du dispositif d'imagerie se retrouve également changé. Ceci implique évidemment des coûts à la hauteur des performances envisagées du nouveau dispositif.

Dans un cadre de recherche, d'autres voies peuvent toutefois être explorées. En effet, la qualité des images est avant tout basée sur la qualité du signal de résonance magnétique recueilli. Celui-ci peut être amélioré par de nombreux facteurs :

- Une diminution des longueurs des câbles reliant l'aimant aux dispositifs d'alimentation, de génération de séquences et d'acquisition.
- Une isolation magnétique de l'aimant (cage de Faraday) pour limiter les signaux parasites.
- Une amélioration du système d'impulsion/réception des signaux de RMN.

Sur ce dernier point, la qualité des antennes est primordiale. Celle-ci est fixée une première fois à la conception même de l'antenne. Mais elle va aussi dépendre des conditions dans lesquelles l'antenne est employée. En particulier, au champ ici utilisé, les pertes résistives représentent une des sources principales de bruit. Il s'avère que ces pertes peuvent être atténuées en abaissant la température, et par conséquent la résistance, de l'antenne, améliorant ainsi le rapport signal à bruit.

Des études ont déjà été menées et des dispositifs conçus pour explorer les possibilités des antennes refroidies (Darasse et al., 2003 ; Ginefri et al., 2007 ; Kovacs et al., 2005 ; Kwok et You, 2006). Il a donc été décidé de s'intéresser aux possibilités de refroidissement

d'antennes, dans le but de contribuer à la qualité d'image du dispositif d'IRM, cette qualité pouvant ensuite contribuer à nouveau à améliorer les informations du modèle à éléments finis.

La voie qui avait été choisie a été celle d'un refroidissement de l'antenne RMN à la température de l'azote liquide. Pour montrer la viabilité de ce choix, différentes antennes de géométries variées (solénoïdes, spirales, cônes...) ont été développées et accordées à la fréquence de résonance de Larmor du proton dans un champ de 0,1 T. Pour chacune de ces antennes, des mesures du facteur de qualité, qui est inversement proportionnel à la résistance, ont été menées : d'abord à température ambiante, puis après que l'antenne ait été immergée dans de l'azote liquide et ait atteint l'équilibre thermique. Il s'avère que le refroidissement imposé permet de doubler le facteur de qualité (donc de diminuer la résistance de moitié).

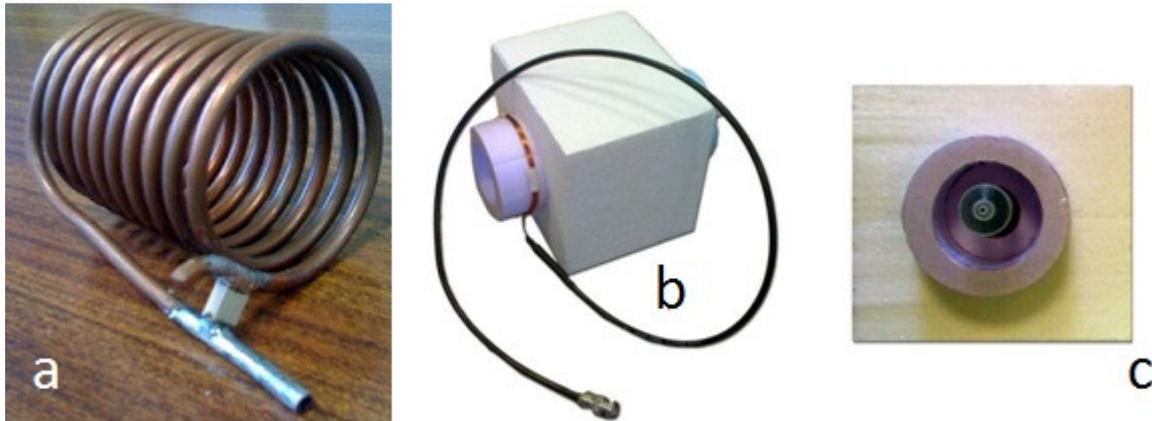
**Tableau II-1 : Améliorations des facteurs de qualité pour différents types d'antennes. Le facteur à température ambiante ( $Q_i$ ) est confronté au facteur à la température de l'azote liquide ( $Q_f$ ).**

Solénoïde	Spirale	« Chapeau »
$Q_i = 250$	$Q_i = 145$	$Q_i = 160$
$Q_f = 536$	$Q_f = 297$	$Q_f = 347$

L'étape suivante a consisté à mettre en œuvre le refroidissement tout en tenant compte des conditions d'acquisition d'une image en présence d'un animal. En particulier, il est nécessaire d'isoler thermiquement la zone à basse température de l'espace dans lequel est placé l'animal. Dans cette optique, un prototype simple a été développé.

Le premier élément du dispositif est son antenne. Pour le prototype, un solénoïde a été réalisé à partir d'un fil de cuivre épais creux en son centre. La longueur du solénoïde a été de 7,5 cm, son diamètre de 5,8 cm ; il présentait neuf spires. Son inductance a été estimée par des formules empiriques, et un condensateur lui a été ajouté pour en faire un circuit RLC. La valeur de la capacité a été choisie de manière adaptée pour que la fréquence de résonance de la bobine solénoïdale soit aussi proche que possible de la fréquence de Larmor, à savoir 4,258 MHz dans le champ de 0,1 T. Le choix d'un fil creux a été fait pour assurer un premier confinement, l'azote liquide étant ainsi prévu pour circuler dans le fil de cuivre.

Le deuxième élément du dispositif concerne son isolation. Une enceinte de polystyrène extrudé a été conçue, constituée d'un cylindre central et d'un caisson périphérique. L'animal peut être placé au centre du cylindre, tandis que l'antenne est enroulée autour de ce même cylindre tout en étant confinée à l'intérieur du caisson périphérique, pour limiter ses échanges thermiques avec l'air ambiant.



**Figure 46 : Prototype pour le refroidissement. (a) Antenne. (b) Enceinte de confinement en vue latérale. (c) Vue frontale de l'enceinte. L'échantillon est placé dans le cylindre central (en polystyrène violet sur l'image) autour duquel est enroulée l'antenne (cachée dans l'enceinte de polystyrène).**

De premiers essais ont été menés sur ce prototype avec un fantôme (solution d'eau et de sulfate de cuivre) à la place de l'animal. L'enceinte a été placée dans l'aimant résistif, tandis que l'antenne était alimentée en azote liquide. La circulation de l'azote était favorisée par une pompe également reliée à l'antenne.

Deux résultats attendus ont été obtenus. Tout d'abord, la température au centre du dispositif est restée très proche de celle de l'air ambiant. Ensuite, le facteur de qualité mesuré a été doublé au terme du refroidissement. En dépit de cela, un gain similaire n'a pu être obtenu sur les images. Un des facteurs mis en cause a été l'isolation de l'antenne dans l'enceinte : bien que le froid ait été assez correctement confiné, des fuites ont subsisté entre les différentes pièces de polystyrène, par conséquent l'antenne a conservé un minimum d'échange thermique avec l'air ambiant. En particulier, du givre s'est formé sur l'antenne. Un dispositif plus complexe et mieux isolé (par exemple par la présence de chambres de vide), qui n'a pu être ici achevé, aurait donc été nécessaire.

## 3 Création du maillage

### 3.1 Rappels sur les entités de base du maillage

Les entités les plus simples dans la création d'un maillage sont les points et les nœuds. Le point est un point au sens mathématique : un ensemble de trois coordonnées d'espace. Il faut donc bien le distinguer du nœud, qui est une entité possédant des caractéristiques propres en plus de ses coordonnées d'espace. Ainsi, pour un triplet de coordonnées donné, il n'existe qu'un seul point, mais il peut y avoir en ce même point plusieurs nœuds avec des propriétés différentes.

L'entité qui suit est celle qui relie les nœuds deux à deux : la ligne. Elle est généralement droite si établie entre deux points uniquement. Mais lorsque toute une suite de points doit être reliée, la ligne peut être définie comme une courbe interpolée à partir des points.

Lorsque plusieurs lignes forment ensemble un arc fermé, elles peuvent définir le périmètre d'une surface. Si la surface n'est pas un plan, elle est interpolée par le logiciel.

Enfin, en plus de ces premières entités qui définissent des géométries, on trouve le constituant principal du maillage : l'élément. Un élément est défini comme un ensemble de nœuds. Ce sont les sommets de l'élément.

On distingue les éléments par leur nombre de sommets. Tout d'abord, les éléments surfaciques, qui ont trois ou quatre sommets et sont respectivement dits triangulaires et rectangulaires (ceci est un abus de langage : il s'agit plus souvent d'un simple polygone à quatre côtés, dont les angles ne sont pas nécessairement droits). Ensuite, les éléments volumiques, qui sont appelés des tétraèdres, des pyramides, des pentaèdres ou bien des hexaèdres lorsqu'ils possèdent respectivement quatre, cinq, six ou huit sommets. On notera qu'un rectangle et un tétraèdre ont le même nombre de sommets : la distinction se fait alors au nombre d'arêtes (quatre pour le rectangle, six pour le tétraèdre).

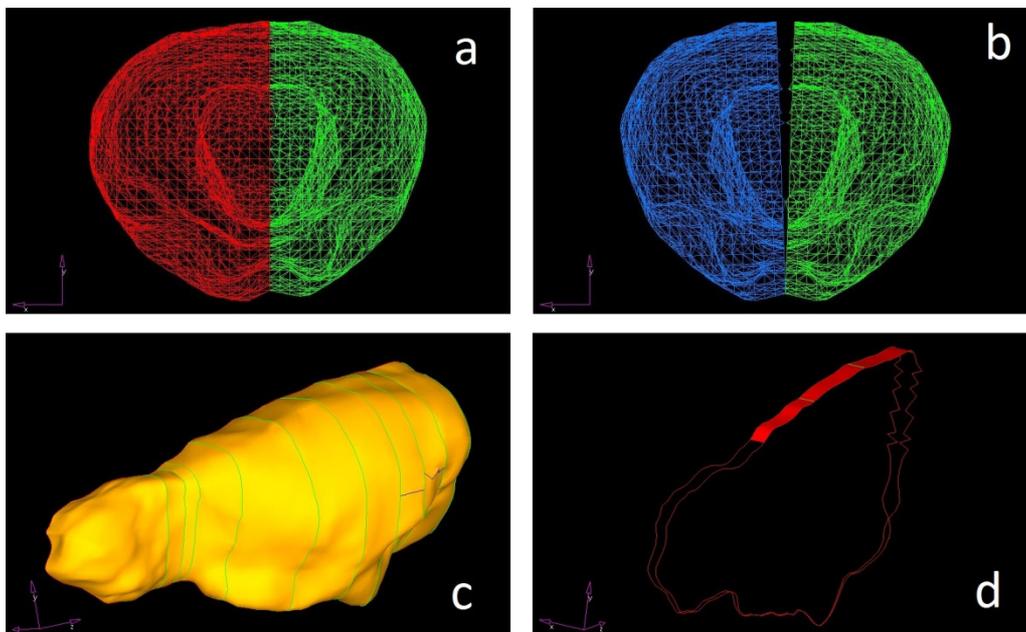
Bien que tous ces constituants entrent dans la création du maillage, le maillage final ne contient en lui-même que des nœuds et des éléments, les constituants géométriques (lignes, surfaces...) étant éliminés du modèle.

## 3.2 Définition du volume représentant le cerveau

L'étape d'imagerie a permis l'obtention d'une première surface du cerveau. Celle-ci se présente sous la forme d'un maillage surfacique fait d'éléments triangulaires.

Ledit maillage surfacique a été exploité à l'aide du logiciel *Hypermesh* de la suite *Hyperworks* (Altair Engineering ©), logiciel utilisé pour l'ensemble du processus de création du maillage du modèle de cerveau de rat.

La première hypothèse de simplification du modèle a consisté à faire le choix d'un modèle symétrique, le cerveau étant constitué de deux hémisphères en théorie identiques. Dans la pratique, le maillage surfacique triangulaire initial s'avère non parfaitement symétrique, aussi seule la moitié du maillage correspondant à l'hémisphère gauche a été conservée. Cette moitié a été dupliquée, puis la copie a subi une réflexion pour obtenir les deux hémisphères. Par interpolation à partir des nœuds, une surface a été obtenue pour chaque hémisphère. Toutefois, ces deux surfaces n'étant pas jointives, une dernière surface, centrée sur le plan de symétrie, a été ajoutée manuellement afin de les relier. La figure 47 illustre ces différentes étapes, tandis que la surface finale est présentée sur la figure 48.



**Figure 47 : Création de la surface du modèle. (a) Le maillage surfacique initial présente une faible asymétrie. Seule l'hémisphère gauche sera gardé. (b) Sa copie symétrique est créée. (c) Les surfaces correspondantes sont extrapolées, ici pour l'hémisphère gauche. (d) Une surface centrale est ajoutée pour lier les deux hémisphères.**

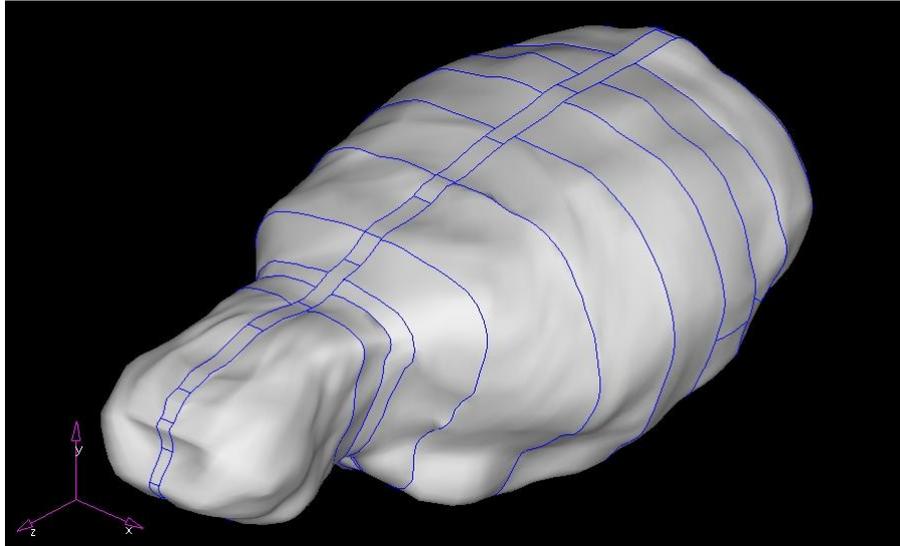


Figure 48 : Surface délimitant le volume à mailler

### 3.3 Principales étapes du maillage du cerveau

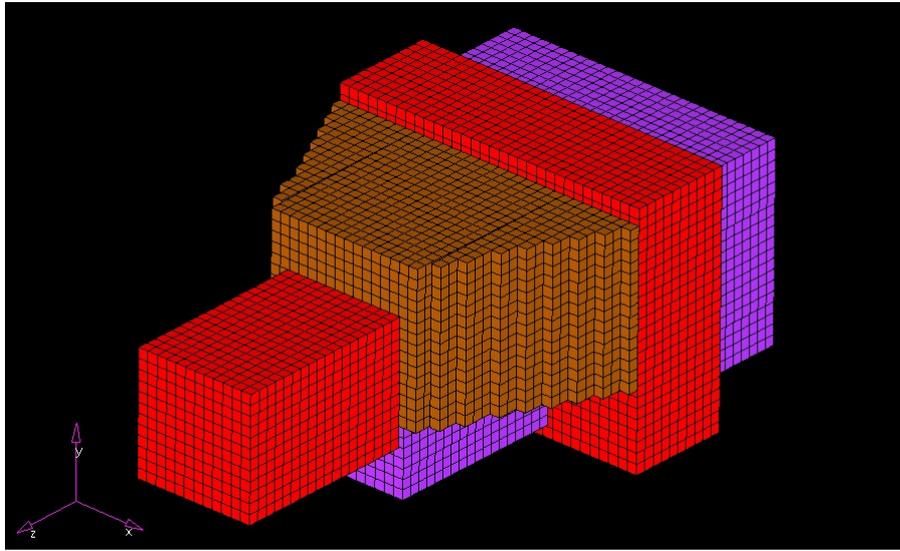
#### 3.3.1 Définition de critères pour le maillage

La qualité des résultats obtenus par une modélisation à éléments finis est tributaire, avant même le moindre calcul, de la qualité du maillage qui a été généré pour représenter le système étudié. Il est donc fondamental de définir un certain nombre de critères pour le maillage.

Le premier de ces critères concerne la taille moyenne minimale des éléments du modèle. Cette taille doit être adaptée aux phénomènes simulés ; mais elle doit aussi être choisie en fonction du niveau de discrétisation voulu. La discrétisation va elle-même se répercuter à la fois sur la précision des distributions des grandeurs physiques estimées au sein du modèle, et sur les temps de calcul qui seront nécessaires pour l'obtention de la réponse du modèle.

Pour le modèle de cerveau de rat, il a été décidé de générer un maillage fait d'environ 20000 éléments hexaédriques (i.e. à 8 nœuds), afin d'obtenir un compromis entre performance et précision. A partir de là, le volume du cerveau a été approximé par des formes simples : en considérant que ce volume devrait être occupé par environ 20000 hexaèdres parfaits (c'est-

à-dire des cubes), un volume élémentaire, et donc une taille d'arête, ont pu être estimés. La figure 49 présente la géométrie simplifiée employée.



**Figure 49 : Approximation du volume cérébral par des formes géométriques simples et des éléments cubiques parfaits.**

Ces estimations ont permis de définir la taille d'arête la plus appropriée pour obtenir le résultat escompté :

- *Minimum Length* (Longueur d'arête) : 0,45mm

Les autres critères retenus se sont vus attribuer des valeurs usuellement sélectionnées pour le maillage sous le logiciel *Hypermesh*. Les différents critères sont (désignés par leurs appellations anglophones dans le logiciel *Hypermesh*) :

- le *Warpage*. Il s'agit d'un indicateur de la distorsion des faces de l'élément, c'est-à-dire de la proportion avec laquelle ces faces s'éloignent d'une surface plane. Pour le modèle, son seuil a été fixé à 40°.
- l'*Aspect Ratio*, rapport de taille entre la plus grande arête et la plus petite arête d'un élément, dont la valeur limite a été fixée à 5.
- le *Skew*. Pour une face à quatre sommets, l'angle minimal entre les lignes joignant les milieux des arêtes opposées est mesuré. La valeur du *skew* est calculée en degrés comme étant l'angle complémentaire de l'angle mesuré. Pour le modèle, le seuil fixé pour le *skew* est de 60°

- le *Jacobian*, jacobien de l'élément qui donne une indication sur la façon dont il dévie d'un élément à forme parfaite, c'est-à-dire un pavé dont tous les angles sont droits. Le jacobien vaut entre 0 et 1, la valeur 1 correspondant à un pavé. Pour le modèle, le critère de jacobien a été fixé à 0,7.

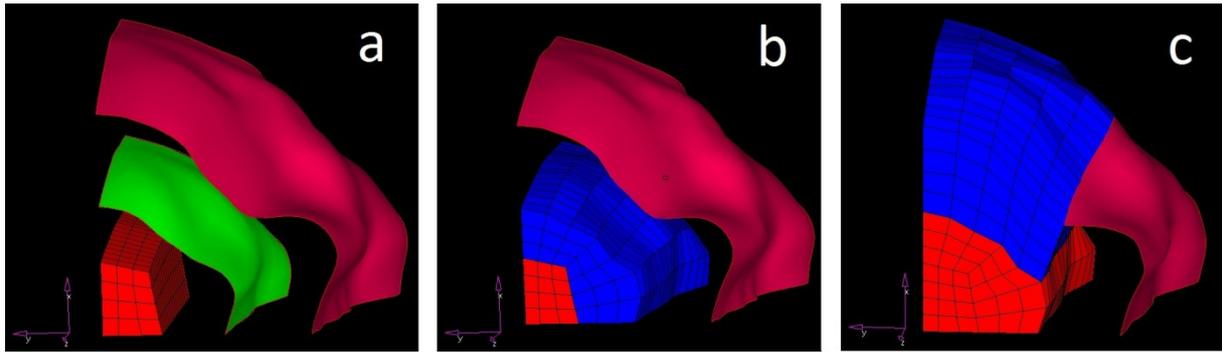
A noter que ces critères sont des extrema : il s'agit de valeurs minimales pour les critères *Length* et *Jacobian*, et de valeurs maximales pour les trois autres critères.

### 3.3.2 Maillage initial

Lors de la création de la surface externe du modèle, l'hémisphère retenu a été symétrisé principalement pour pouvoir ajouter la surface qui manquait pour la jonction entre les deux moitiés. Une fois la surface terminée, il a été décidé de n'en garder à nouveau qu'une seule moitié, désormais complète. En l'occurrence, l'hémisphère choisi a été le gauche.

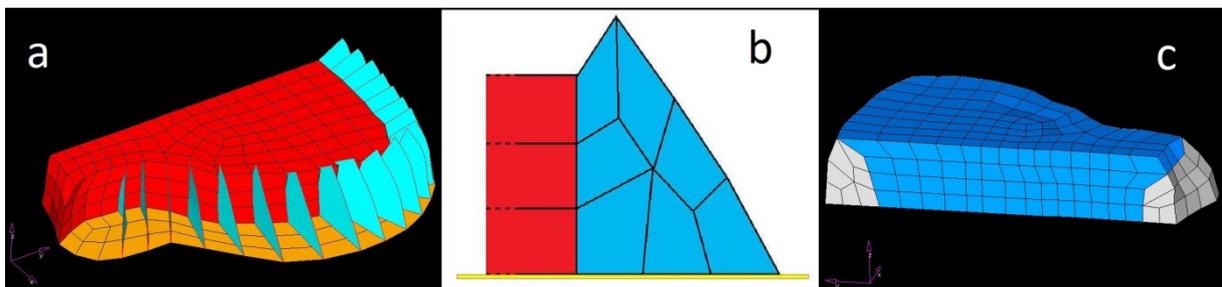
Plusieurs phases principales peuvent être identifiées dans l'élaboration du maillage. Afin d'amorcer sa création, le maillage a été démarré dans la partie centrale du cortex. Le centre du modèle n'étant pas véritablement influencé par la condition de bord qu'est la surface externe, une forme simple a été retenue : un parallélépipède aux faces légèrement déformées a donc servi de noyau pour le maillage. De plus, au niveau des parties centrales (selon l'axe antéropostérieur) du volume cérébral, la surface externe ne présente que de faibles variations de courbures. La méthodologie illustrée sur la figure 50 a donc été appliquée dans ces zones. Son principe a été de placer une copie homothétique de la surface externe entre cette dernière et le parallélépipède central. La surface intermédiaire a ensuite été reliée au pavé par de nouveaux éléments. La liaison peut être obtenue par extrusion du motif de maillage des faces du pavé et projection de ce motif sur la surface cible.

L'un des avantages de cette méthodologie est de créer en l'état final des couches successives d'éléments suivant l'axe antéropostérieur. Lors de l'utilisation du modèle pour des simulations, ceci permettra une observation optimisée des plans coronaux dans ces zones de maillage. Malheureusement, cette méthode devient inapplicable pour la création du maillage à l'avant du volume en direction des bulbes olfactifs, ainsi que dans la partie arrière basse du cortex, ces deux zones présentant de fortes variations de courbures. La courbure rend alors défavorable une projection du motif de maillage sur ces surfaces.



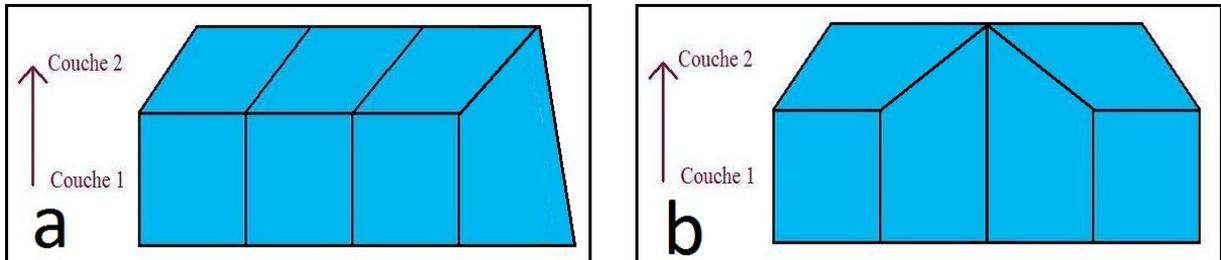
**Figure 50 : Etapes de maillage au centre du modèle. (a) Initialement, un parallélépipède central a été créé et est entouré par la surface externe et une surface intermédiaire. (b) Après avoir projeté le motif des faces du parallélépipède sur la surface intermédiaire, il devient possible de créer des éléments entre le maillage surfacique et le parallélépipède. (c) Le maillage ainsi créé sert de « noyau », et le même procédé de projection, cette fois-ci sur la surface externe, permet d’aboutir à un maillage dans l’ensemble du volume local.**

Dans la partie avant du maillage, le maillage est devenu beaucoup plus spécifique aux zones en cours. Bien qu’une progression globale par « couches » ait été continuée autant que possible, le fort étrécissement du volume vers les bulbes ne permet une propagation que des éléments centraux d’une couche. Les parties plus périphériques nécessitent d’être traitées individuellement. Pour ce faire, des couronnes d’étrécissement ont donc été maillées. Le principe de ces couronnes est détaillé sur la figure 51.



**Figure 51 : Etablissement d'une couronne dans une zone d'étrécissement. (a) Les couches déjà maillées fournissent un motif de maillage de base, en orangé sur l'image. Il est possible d'extruder la partie centrale du maillage, ce qui génère les éléments rouges. Par contre, la partie périphérique nécessite un traitement manuel personnalisé. Celui-ci commence par la création de plusieurs surfaces individuelles pour relier les éléments centraux avec la surface externe du volume. (b) Plusieurs nœuds sont alors placés arbitrairement sur chacune des surfaces individuelles pour définir le motif de maillage de la couronne. Ce schéma de principe illustre un motif typique. (c) Les nœuds étant distribués sur les surfaces individuelles suivant des motifs similaires, il devient possible de mailler la couronne (visible en grisé sur cette dernière image autour des éléments centraux désormais en bleu).**

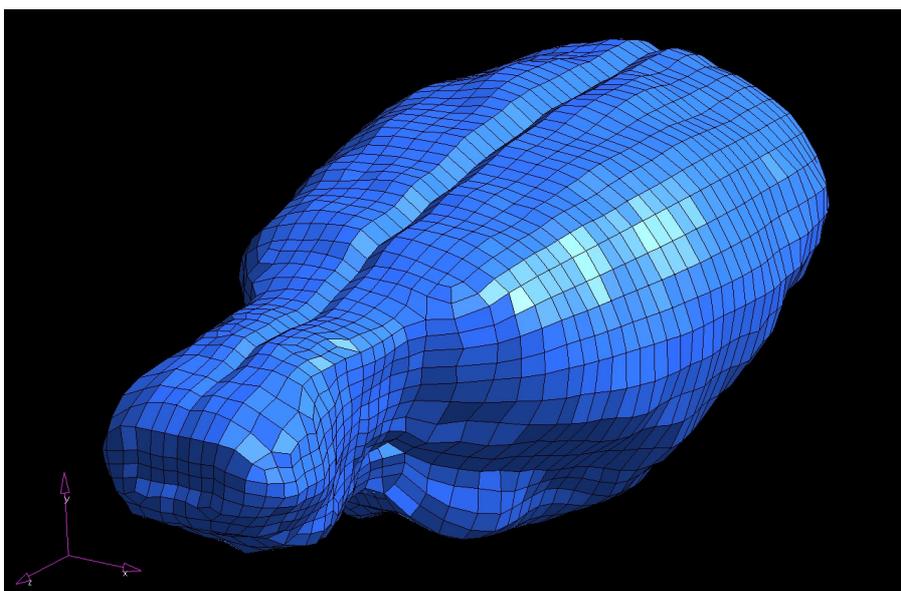
Une autre voie possible pour contrer l'effet d'étrécissement consiste en une déformation de certains éléments afin de les faire pénétrer dans la couche adjacente. La figure 52 présente deux exemples de mise en œuvre de cette stratégie.



**Figure 52 : Diminution du nombre d'éléments dans un plan par déformation et pénétration d'éléments dans la couche suivante. (a) Mise en œuvre adaptée aux parties périphériques. (b) Utilisation dans les parties centrales de maillage.**

En mettant en application ces différentes méthodes, le maillage a pu être complété dans les zones des bulbes olfactifs et de la section arrière basse du cortex, donnant un hémisphère gauche entier. Celui-ci a été copié puis symétrisé par rapport au plan sagittal. Une équivalence des nœuds du plan de symétrie a été achevée afin d'obtenir un maillage continu des deux hémisphères.

Enfin, les nœuds de la surface supérieure du maillage présents dans le plan de symétrie ont subi une légère translation vers le bas, afin d'obtenir un sillon un peu plus visible entre les deux latéralités. Le maillage final est présenté en figure 53.



**Figure 53 : Maillage final du "cerveau" (cortex et bulbes olfactifs à cette étape)**

### 3.3.3 Extension du maillage de l'encéphale

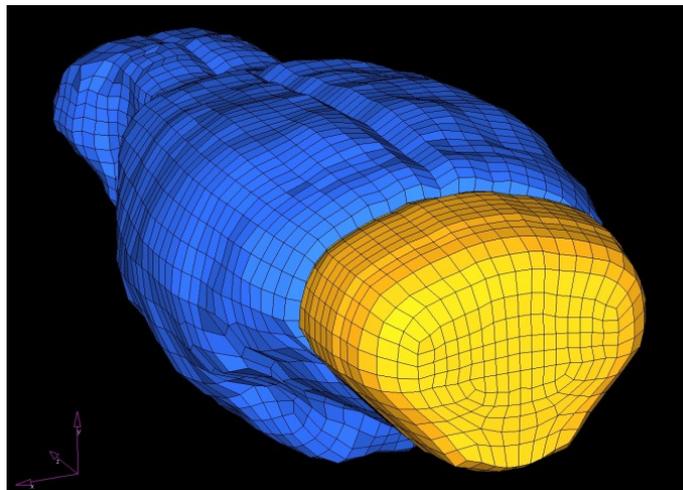
Le maillage « final » obtenu correspond au volume délimité lors de l'acquisition des géométries par imagerie médicale. Or, l'acquisition par IRM qui a fait office de point de départ pour le modèle ne représentait *a priori* que le cortex cérébral et les bulbes olfactifs. Afin de poursuivre le maillage au-delà de la géométrie offerte par l'acquisition initiale, et d'obtenir un encéphale complet, le cervelet et le bulbe rachidien ont été rajoutés de manière autonome.

- Le cervelet

La face arrière du maillage du cortex a fait office de référence, et cela de deux façons différentes. En premier lieu, une ligne a été tracée sur son pourtour. Plusieurs copies de cette ligne ont été faites, puis translatées vers l'arrière, de manière à ce que la distance suivant l'axe z entre deux lignes successives soit légèrement supérieure au critère de taille minimale. Par la suite, certaines lignes ont été plus ou moins déformées, par exemple afin de faire disparaître le sillon central hérité de la géométrie du cortex. Enfin, les lignes ont servi à définir des surfaces dont elles représentent les périmètres respectifs.

Le maillage du cervelet a ensuite été réalisé, par propagation du motif de maillage d'une surface vers la suivante, et en utilisant les méthodes détaillées en 3.3.2 pour gérer les zones à courbure externe plus prononcée.

La figure 54 présente l'aspect final du cervelet dans le modèle.



**Figure 54 : Ajout d'un cervelet sur la partie arrière du modèle**

- Le bulbe rachidien

Le bulbe rachidien a été construit comme une représentation simplifiée de la géométrie réelle qu'il devrait avoir. Il a été obtenu principalement par extrusion à partir des éléments présents dans les parties basses du cortex et du cervelet autour du plan de symétrie.

La figure 55 présente le bulbe rachidien tel qu'il apparaît dans le modèle.

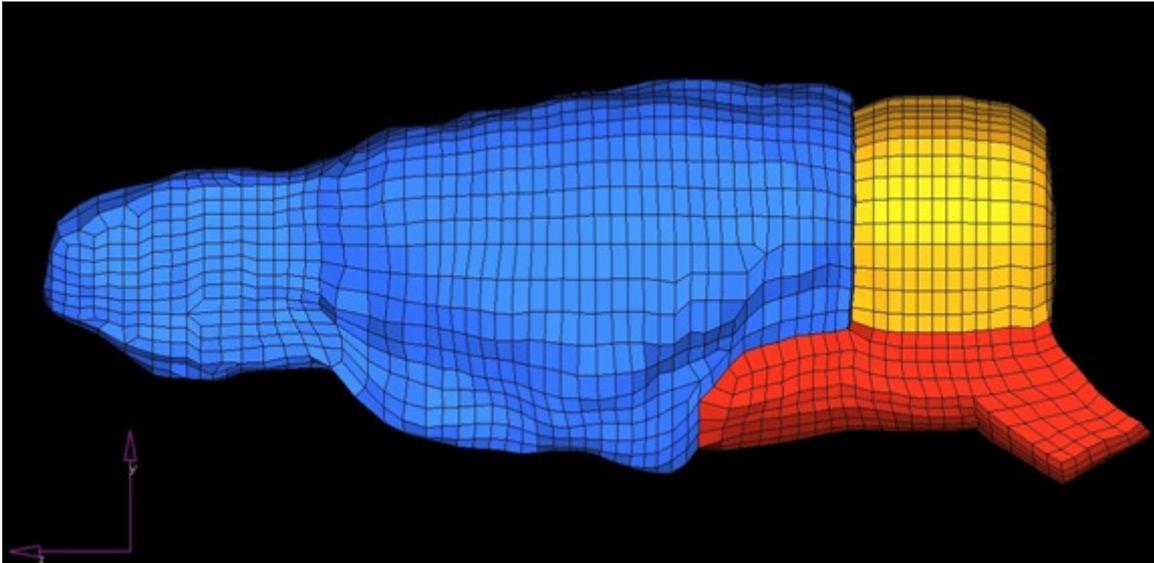


Figure 55 : Maillage incluant le bulbe rachidien (en bas à droite)

### 3.3.4 Ajout des couches entourant l'encéphale.

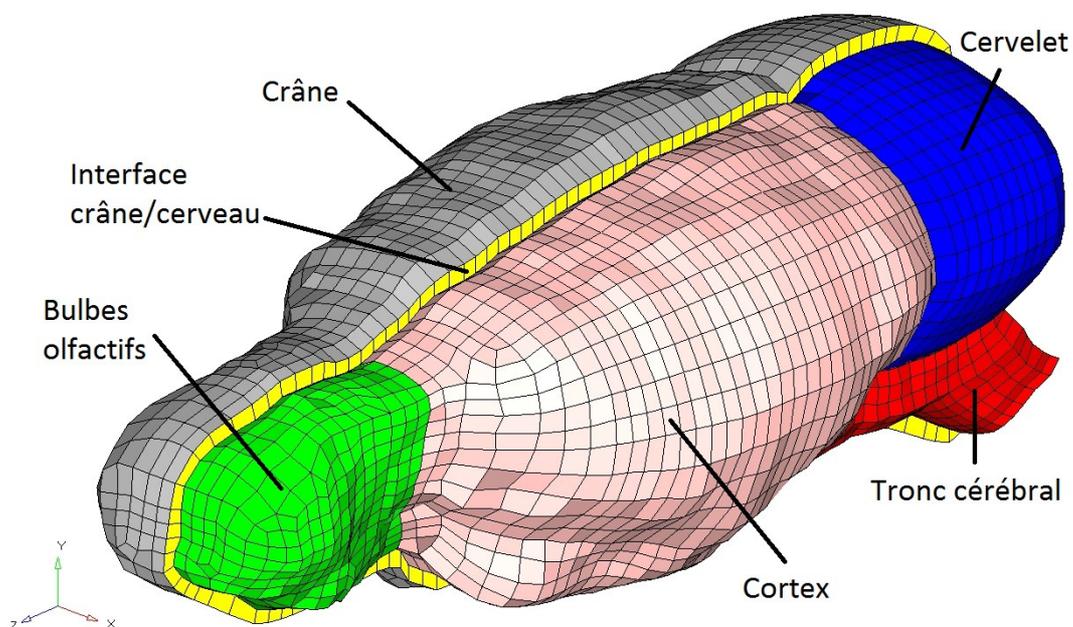
Plusieurs derniers composants ont été ajoutés afin de finaliser le modèle. Le premier d'entre eux devait remplir le rôle du crâne. Les autres avaient pour vocation de figurer les méninges enveloppant l'encéphale, et le liquide céphalo-rachidien présent.

Pour ses premières exploitations, le modèle a été conçu dans l'optique de sollicitations principalement inertielles, avec mise en accélération de la tête sans impact direct. Par conséquent, il n'a pas été souhaité de modéliser la géométrie exacte du crâne. En l'absence de possibilités de fractures, une représentation simplifiée figurant le confinement de l'encéphale par le crâne a été jugée suffisante. De plus, le crâne ne doit pas subir de déformations, et il est l'élément du système tête qui subit directement le mouvement de mise en accélération (se reporter aux descriptions des protocoles de mise en accélération

présentés au chapitre 1). Par conséquent, le maillage qui va le représenter dans le modèle sera défini comme un corps rigide lors des simulations.

Entre le crâne et l'encéphale, une zone d'interface est présente. Celle-ci contient dans la réalité les différentes couches méningées, et les espaces restants sont remplis par le liquide céphalo-rachidien. La modélisation idéale pour représenter les méninges passerait par l'utilisation d'éléments coques à quatre nœuds, afin de véritablement avoir des feuilletés. Toutefois, la présence de ce type d'éléments poserait des problèmes dans les relations avec les composants les entourant. En particulier, une dure-mère sous forme de maillage surfacique se retrouverait jointe au crâne ; mais celui-ci étant prévu comme corps rigide, l'influence de la dure-mère disparaîtrait. De plus, inclure le liquide céphalo-rachidien autour de l'encéphale implique le rajout de nouveaux éléments. Afin de limiter les problèmes d'épaisseur et de résoudre la question de l'interface entre crâne et encéphale, il a été décidé qu'une couche d'éléments hexaédriques serait ajoutée autour de l'encéphale, et qu'elle modéliserait l'ensemble des méninges et du LCR en un unique composant d'interface.

Dans la pratique, ce composant a été obtenu par extrusion d'éléments autour du maillage de l'encéphale. Le crâne a ensuite été créé comme étant le maillage surfacique sur la face externe du composant d'interface.



**Figure 56 : Maillage complet final. Le "cerveau" initial a été séparé en cortex et bulbes olfactifs. La figure illustre le composant d'interface crâne/cerveau (éléments hexaédriques en jaune) et le crâne (maillage surfacique gris sur la face externe du modèle) uniquement au niveau de l'hémisphère droit afin de laisser les autres composants visibles.**

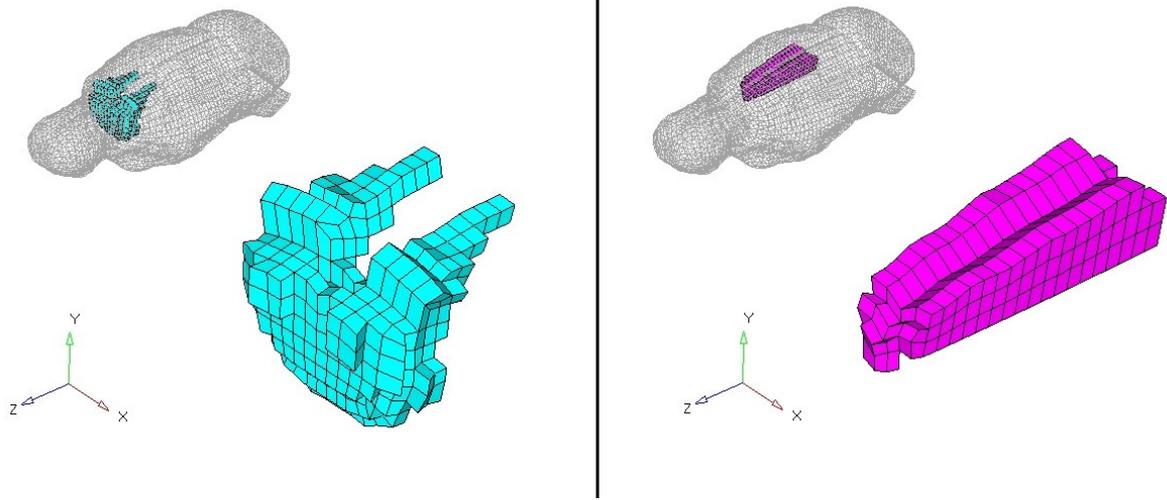
## 3.4 Subdivisions du modèle

A l'issue de l'étape de construction du maillage, ce dernier était déjà divisé en six composants clairement distincts : quatre composants pour l'encéphale, à savoir le cortex, les bulbes olfactifs, le cervelet et le tronc cérébral ; un composant pour figurer la zone d'interface entre le crâne et l'encéphale ; et enfin un composant surfacique en périphérie pour le crâne.

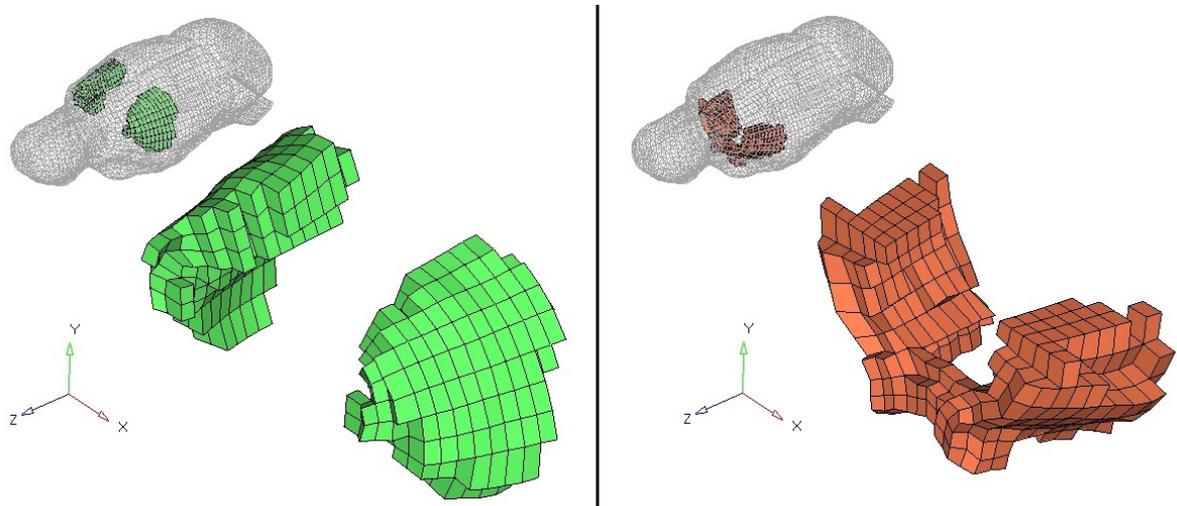
Une autre étape de classification des éléments du maillage a par la suite été menée au niveau du cortex, afin de lui définir différents sous-composants. Plusieurs raisons ont motivé ce choix :

- Tout d'abord des raisons pratiques. En effet, la présence de différentes régions dans le maillage permet une meilleure localisation, un meilleur ciblage des paramètres du modèle et des observations auxquelles il conduira. En fonction des données expérimentales, il devient possible de focaliser sur certaines régions d'intérêt les investigations des résultats de simulation.
- Une seconde raison non immédiate porte sur les perspectives d'évolution pour le modèle. La présence de subdivisions sera un atout considérable pour des projets d'amélioration de la caractérisation du modèle, sous réserve de la disponibilité des données expérimentales nécessaires. En particulier, les subdivisions pourront être mises à contribution pour gérer la question de la différenciation entre substance blanche et substance grise.

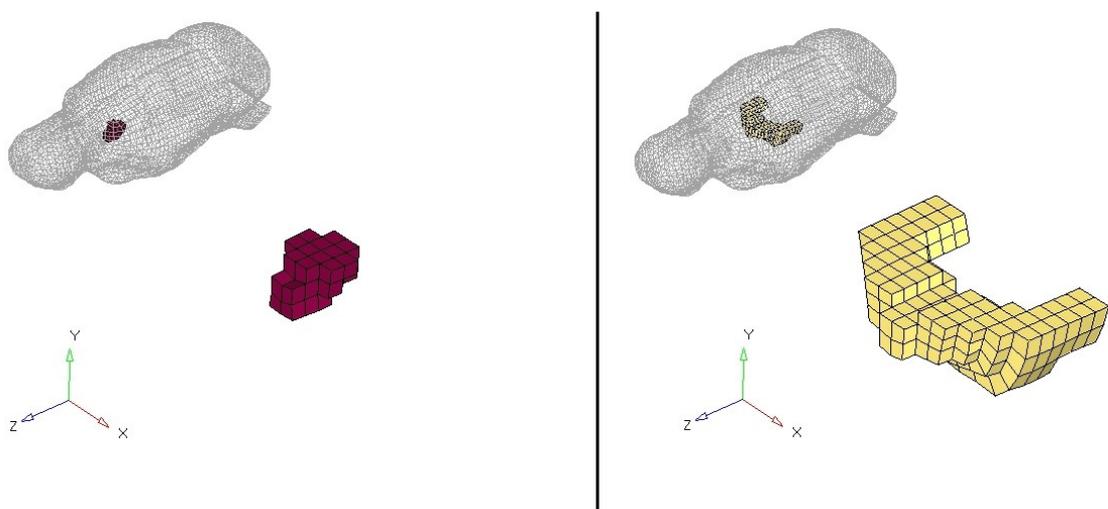
La création des subdivisions a été menée avec la collaboration du *Medical College of Wisconsin*. Le maillage du cortex, comme cela a déjà été souligné, possède globalement une organisation en couches selon l'axe antéropostérieur. Des illustrations de ces plans ont été extraites du modèle. Elles ont ensuite été comparées à des atlas anatomiques pour définir l'appartenance des éléments visibles à une des subdivisions cérébrales recherchées. Enfin, les subdivisions ont été répercutées sur le modèle lui-même. Les figures 57 à 65 illustrent les dix-huit sous-composants qui ont été finalement créés dans le maillage.



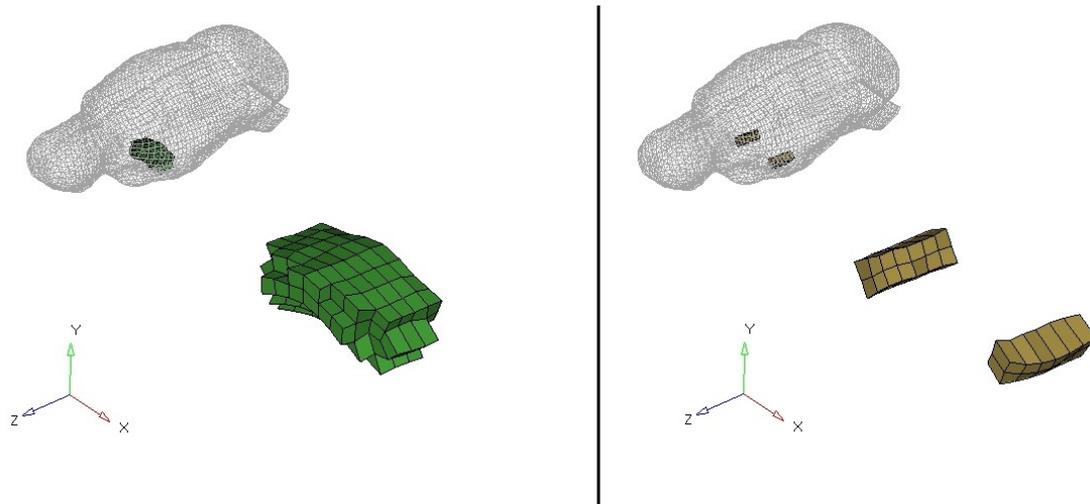
**Figure 57 : Cortex orbitofrontal (à gauche) et cortex cingulaire (à droite)**



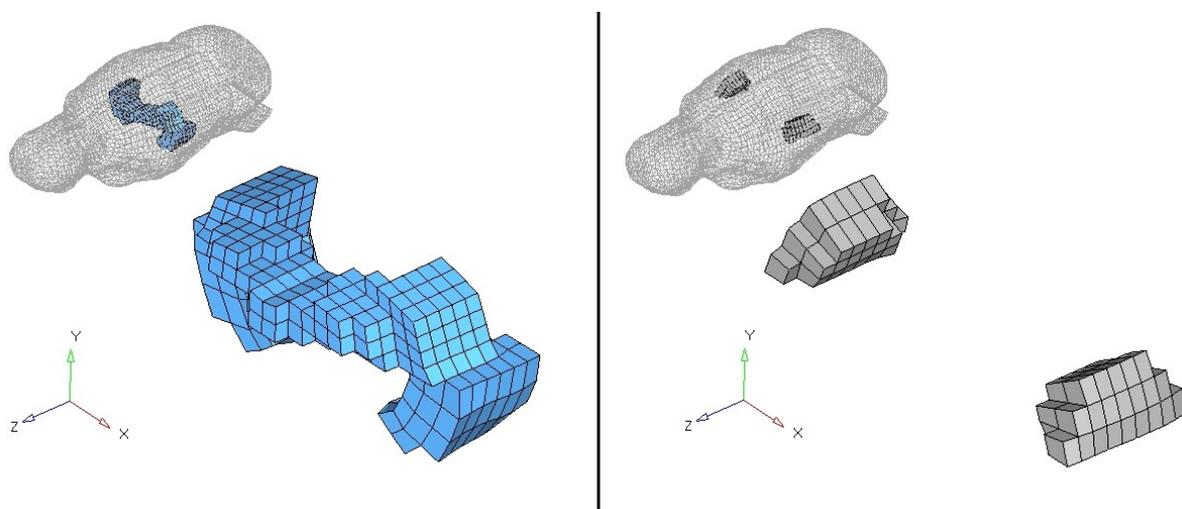
**Figure 58 : Cortex pariétal (à gauche) et striatum (à droite)**



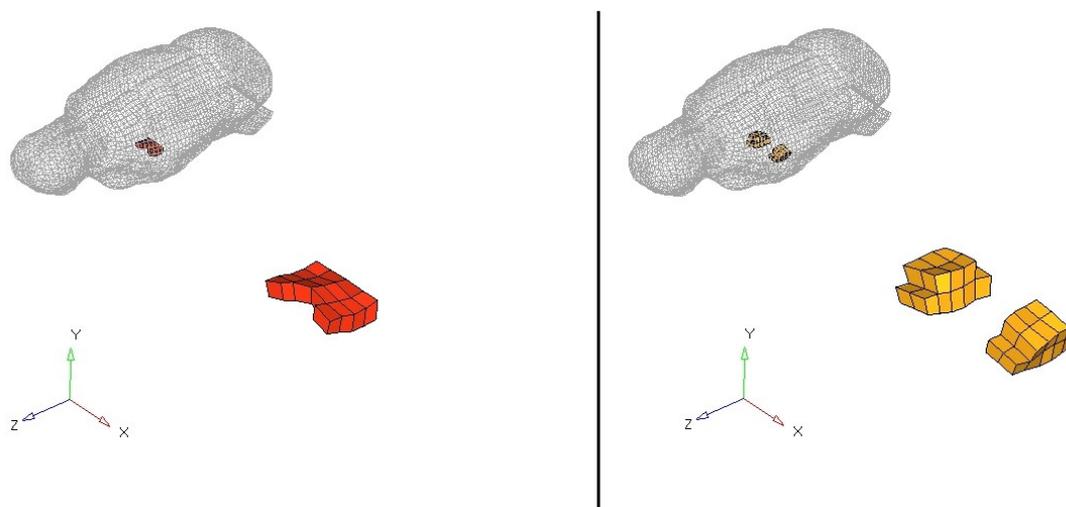
**Figure 59 : Septum (à gauche) et thalamus (à droite)**



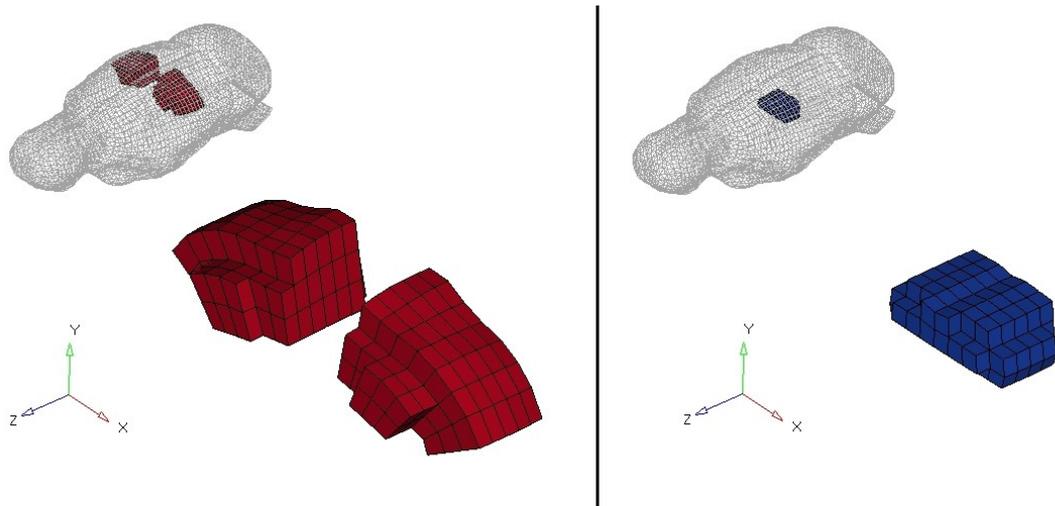
**Figure 60 : Hypothalamus (à gauche) et amygdales (à droite)**



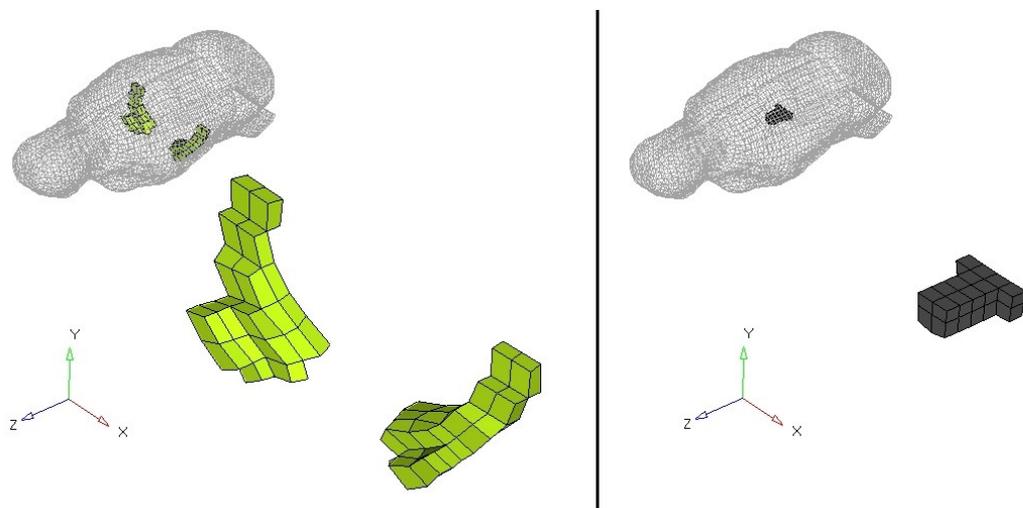
**Figure 61 : Hippocampe (à gauche) et cortex temporal (à droite)**



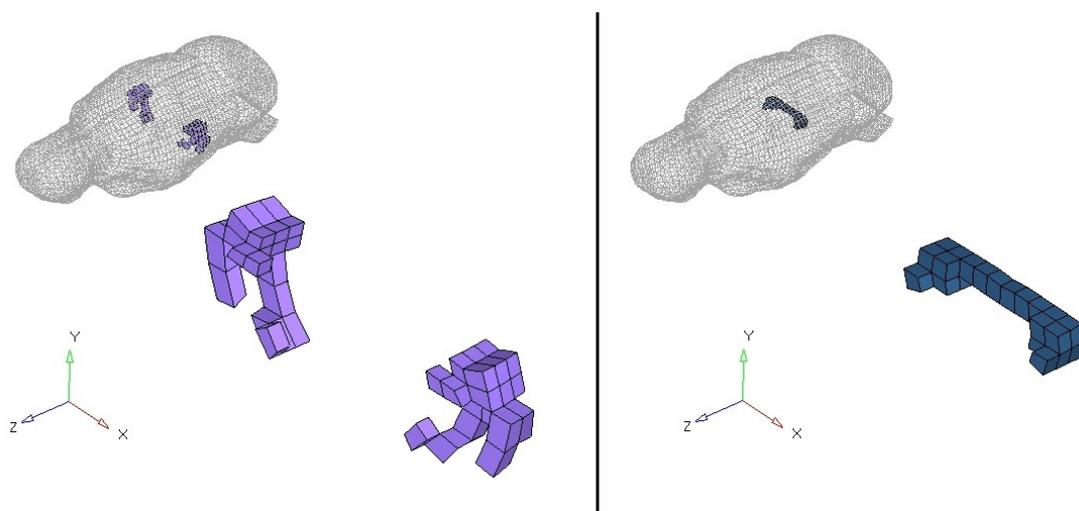
**Figure 62 : Aire tegmentale ventrale (à gauche) et tegmentum mésencéphalique (à droite)**



**Figure 63 : Cortex occipital (à gauche) et collicule supérieur (à droite)**



**Figure 64 : Cortex entorhinal (à gauche) et aqueduc (à droite)**



**Figure 65 : Subiculum (à gauche) et collicule inférieur (à droite)**

# 4 Caractérisation mécanique des tissus

## 4.1 Encéphale

Plusieurs hypothèses ont été retenues pour la caractérisation du tissu cérébral au sein du modèle :

- Le matériau a été approximé par un milieu homogène et isotrope. La notion d'homogénéité se traduit entre autres par l'absence de distinction entre substance grise et substance blanche dans le modèle.
- Le comportement mécanique de l'encéphale du modèle est de type viscoélastique linéaire, décrit par une loi de Boltzmann.
- L'encéphale est considéré comme un milieu continu.

Ces hypothèses apparaissent pour la plupart comme étant assez fortes, toutefois elles traduisent des contraintes inhérentes à la modélisation.

Le cerveau est inhomogène, en particulier du fait de la présence de deux substances différentes. Toutefois, modéliser cette distinction impliquerait déjà de pouvoir la quantifier. Or, comme cela a déjà été évoqué, il n'existe pas de consensus concernant les valeurs des caractéristiques viscoélastiques du cerveau. Cette observation tend à exacerber le problème de la représentation de l'inhomogénéité, car la caractérisation respective des deux substances grise et blanche présente elle-même des contradictions. Alors que certaines études considèrent la substance grise comme étant moins rigide que la substance blanche (Fijalkowski et al., 2009), d'autres tendent à affirmer le constat contraire (Prange et Margulies, 2002 ; Mao et al., 2006). Par conséquent, le choix de l'homogénéité du modèle a déjà été fait afin de ne pas multiplier les choix nécessaires de valeurs de caractérisation. De plus, au-delà de la question de l'homogénéité des composants matériels, il se pose également la question de l'homogénéité et de la continuité de la distribution des propriétés mécaniques. Même si à l'échelle microscopique les composants de la matière cérébrale sont identiques en toute région de l'encéphale, et même si la notion d'homogénéité peut avoir un sens à l'échelle macroscopique (Prange et Margulies, 2002), envisager de prendre en compte les disparités locales du matériau n'est pas une idée absurde. Néanmoins, et bien

que des voies soient explorées (Colgan et al., 2010 ; Chatelin et al., 2011), il n'existe actuellement pas ou peu de caractérisations distribuées volumiquement, en particulier pour le rat. Par conséquent, le recours à une homogénéité globale dans la caractérisation demeure.

L'autre point de discussion pour la caractérisation du modèle concerne la loi de comportement. Une loi purement élastique serait trop simpliste. A l'opposé, utiliser une loi viscoélastique non linéaire avec de nombreux modes pourrait être envisagé (Brands et al., 2002) ; mais là encore, le manque de données utilisables limite la mise en place d'une loi aussi élaborée. Dans ces conditions, la caractérisation viscoélastique linéaire représente un compromis acceptable. La question du comportement en rupture pourrait aussi se poser ; toutefois, le modèle n'étant pas prévu pour simuler des sollicitations d'impact incorporant un objet pénétrant, la notion de rupture a été jugée inutile pour la présente caractérisation.

Avec les hypothèses émises pour le modèle, et dans le cadre d'une caractérisation par une loi de comportement viscoélastique, il reste à définir les paramètres mécaniques utilisés par la loi en question. Pour le modèle à éléments finis du cerveau de rat, le choix a été fait de procéder au final à la mise en place de trois jeux de caractéristiques légèrement différents.

Le premier ensemble de paramètres retenu s'est principalement inspiré des travaux de modélisation menés au sein de la *Wayne State University* (Mao et al., 2006). Dans ceux-ci, la caractérisation prend pour base des données issues d'expériences d'indentation du cerveau de rat *in vivo* (Gefen et al., 2003). Ce premier ensemble de paramètres, caractérisant ce qui pourra être dénommé un cerveau « mou », a été utilisé principalement lors des premiers tests sur le modèle, dont des études paramétriques.

**Tableau II-2 : Caractéristiques du cerveau dit « mou »**

Module de cisaillement à court terme (Gefen,2003)	Module de cisaillement à long terme (Gefen, 2003)	Constante de décroissance (Levchakov,2006)	Densité du tissu (Mao,2006) (Zhang,2001)	Module d'incompressibilité (Mao,2006) (Zhang,2001)
1721 Pa	508 Pa	$1,25 \cdot 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$	1040 kg/m <sup>3</sup>	2,19 GPa

Un second ensemble de paramètres a été mis en place pour représenter un cerveau qualifié de « moyen ». Il diffère du premier ensemble par les valeurs des modules de cisaillement à court et long termes. Celles-ci sont désormais inspirées des travaux de modélisation menés au *Medical College of Wisconsin* (Fijalkowski et al., 2009). Ces données sont de plus en adéquation avec des valeurs récemment proposées par MRE (Vappou et al., 2008), dans le cadre des conditions de sollicitations qui seront mises en œuvre par les protocoles de mise en accélération rotationnelle.

**Tableau II-3 : Caractéristiques du cerveau dit « moyen »**

Module de cisaillement à court terme (Fijalkowski,2009)	Module de cisaillement à long terme (Fijalkowski, 2009)	Constante de décroissance (Levchakov,2006)	Densité du tissu (Mao,2006) (Zhang,2001)	Module d'incompressibilité (Mao,2006) (Zhang,2001)
10 kPa	2 kPa	$1,25 \cdot 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$	$1040 \text{ kg/m}^3$	2,19 GPa

Enfin, le troisième et dernier ensemble de paramètres, conçu pour modéliser un cerveau portant le label de « dur », diffère lui aussi par les valeurs des modules de cisaillement. Ici, ces modules possèdent les valeurs attribuées à la loi de comportement du cerveau dans le modèle de tête humaine de l'Université de Strasbourg, le SUFEHM.

**Tableau II-4 : Caractéristiques du cerveau dit « dur »**

Module de cisaillement à court terme (Deck,2008)	Module de cisaillement à long terme (Deck,2008)	Constante de décroissance (Levchakov,2006)	Densité du tissu (Mao,2006) (Zhang,2001)	Module d'incompressibilité (Mao,2006) (Zhang,2001)
49 kPa	16,2 kPa	$1,25 \cdot 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$	$1040 \text{ kg/m}^3$	2,19 GPa

## 4.2 Ensemble méninges/LCR

Dans le modèle, un unique composant figure à la fois les méninges et le liquide céphalo-rachidien. Le comportement dominant retenu pour le composant est celui des méninges, comme étant régi par une loi élastique linéaire idéale.

Les valeurs retenues sont celles proposées par le modèle à éléments finis de la *Wayne State University* (Mao et al., 2006). Toutefois, pour le module d'Young E, ce modèle distinguait la dure-mère (E = 31,5 MPa) et le complexe pie-arachnoïde (E = 12,5 MPa). Puisque le présent modèle ne présente pas une telle séparation, un compromis a été fait ; le module d'Young a été fixé à 20 MPa, entre les deux valeurs qui viennent d'être citées.

**Tableau II-5 : Caractéristiques de l'interface méninges/LCR entre le crâne et le cerveau**

Module d'Young (Mao,2006)	Coefficient de Poisson (Mao,2006)	Densité du tissu (Mao,2006)
20 MPa	0,45	1130 kg/m <sup>3</sup>

### 4.3 Crâne

Le crâne fait surtout office dans le modèle de conteneur vis-à-vis du reste des composants. Il a été décidé de le déclarer comme corps rigide lors des simulations ; cela veut dire que ses nœuds restent dans des positions invariantes les uns par rapport aux autres, autrement dit que le corps est indéformable.

Une caractérisation matérielle réaliste lui a malgré tout été attribuée, basée sur des données issues de notre laboratoire.

**Tableau II-6 : Caractéristiques du crâne**

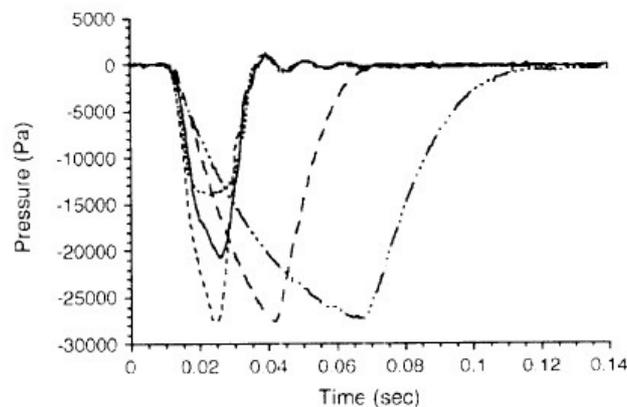
Module d'Young (Baumgartner, 2004)	Coefficient de Poisson (Baumgartner,2004)	Densité du tissu (Baumgartner,2004)
15 GPa	0,21	1800 kg/m <sup>3</sup>

# 5 Validation du modèle : reproduction du protocole de déformations corticales dynamiques (Shreiber, 1997)

## 5.1 Description du protocole

Le protocole choisi pour mener une première étape de validation du modèle est le protocole issu du modèle expérimental animal de déformations corticales dynamiques, proposé par Shreiber et al. en 1997 (modèle présenté au chapitre I).

Les données expérimentales sont séparées en neuf groupes. Ceux-ci se distinguent par les caractéristiques des pulses de pression appliqués à l'encéphale lors du protocole. Les différents pulses sont issus de l'ensemble des combinaisons possibles de trois amplitudes (2, 3 ou 4 psi, avec 1 psi = 6,895 kPa) et trois durées d'application du pulse (25, 50 ou 100 ms).

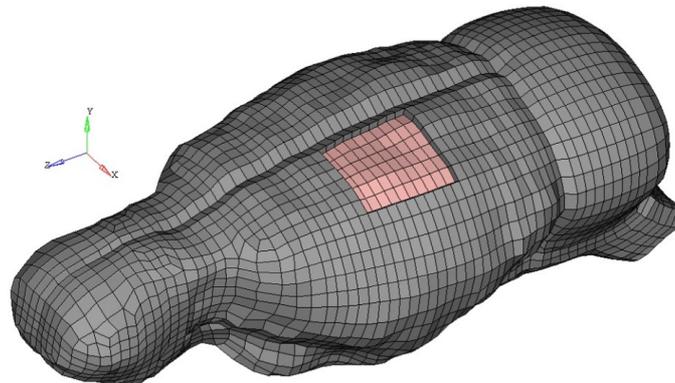


**Figure 66 : Pulses de pression expérimentaux (Shreiber et al., 1997). La figure présente les trois pulses d'une durée de 25 ms, ainsi que les trois pulses d'une amplitude de 4 psi.**

## 5.2 Application au modèle

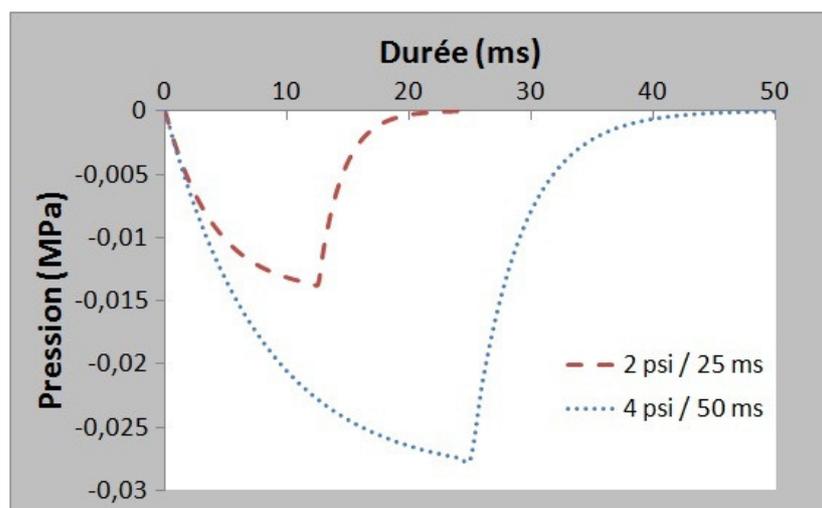
Afin de reproduire le protocole de déformation corticale dynamique, une ouverture a été pratiquée sur le modèle. 60 éléments du crâne, de type coque, ont été supprimés sur la partie supérieure de l'hémisphère gauche, au niveau de la craniectomie pratiquée dans le

protocole expérimental. Les 60 éléments hexaédriques du composant « méninges/LCR » sous-jacents ont également été retirés du modèle, exposant ainsi l'encéphale.



**Figure 67 : Ouverture pratiquée dans le modèle pour figurer une craniectomie sur l'hémisphère gauche**

Les 9 pulses de pression négative de l'expérience ont tous été approximés mathématiquement. La phase d'aspiration (augmentation en valeur absolue de la pression) et celle de retour à pression atmosphérique ont toutes deux été figurées par des fonctions exponentielles. La constante de décroissance de la seconde exponentielle a été choisie supérieure à celle de la première exponentielle, en cohérence avec les courbes expérimentales. Les deux phases exponentielles ont lieu sur une durée égale à la moitié de la durée totale du pulse. Enfin, la valeur minimale atteinte par la première phase exponentielle correspond à la valeur du pulse de pression.

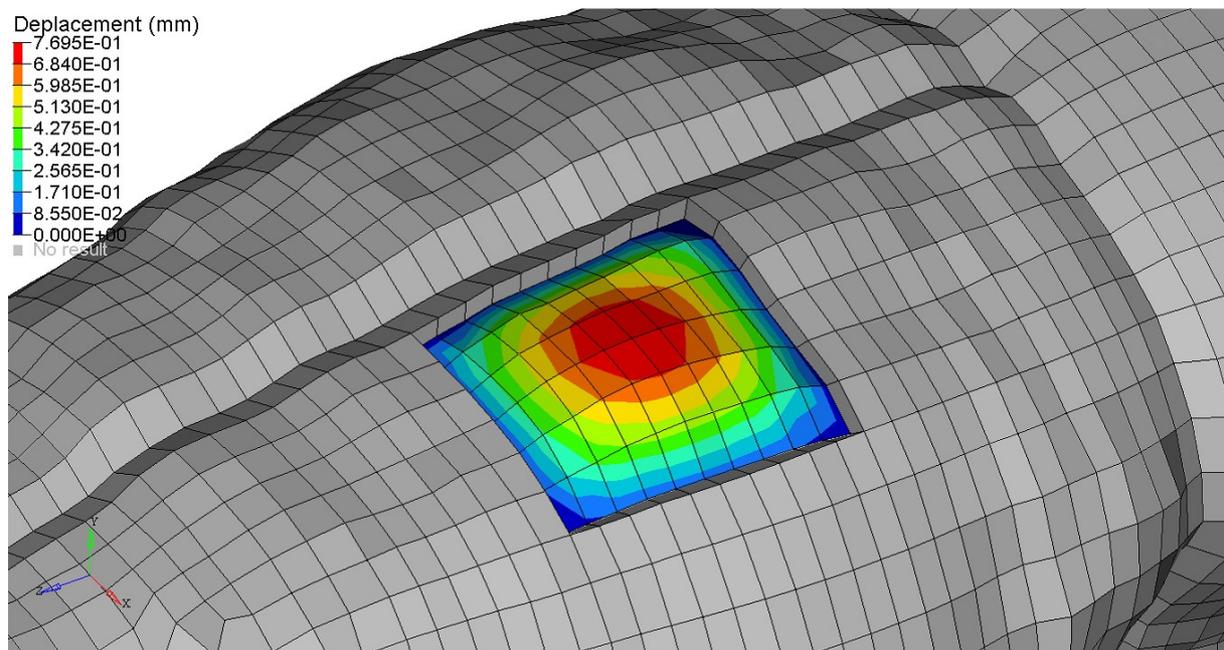


**Figure 68 : Représentation de deux des pulses de pression appliqués au modèle**

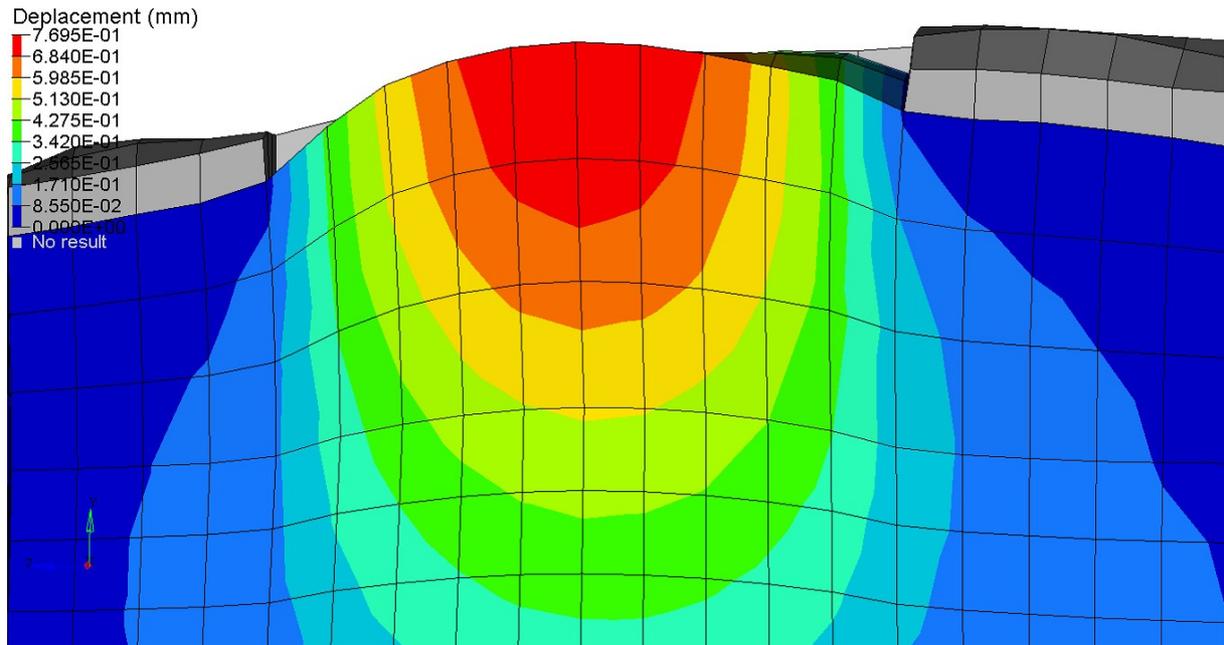
Lors de chaque simulation, la fonction de pression a été appliquée à l'ensemble des 60 éléments exposés de l'encéphale. Dans le même temps, le crâne s'est vu retirer tous ses degrés de liberté. L'exploitation des résultats a porté sur l'observation et la mesure des déplacements corticaux dans la zone exposée par la craniectomie.

### 5.3 Résultats obtenus

Une première observation quantitative des résultats permet déjà de souligner que les déplacements globaux de l'encéphale obtenus présentent tous des courbures régulières dessinant une forme bossue. Il est également intéressant de noter que le profil de déplacement présente une symétrie axiale autour de la direction d'aspiration, en dépit du fait que le maillage du modèle ne permettait qu'une ouverture rectangulaire pour figurer la craniectomie circulaire de l'expérience. Ces profils sont illustrés sur les figures 69 et 70.



**Figure 69 : Profil de déplacement obtenu pour un pulse de 4 psi sur une durée de 50 ms (vue isométrique de la partie supérieure du modèle)**

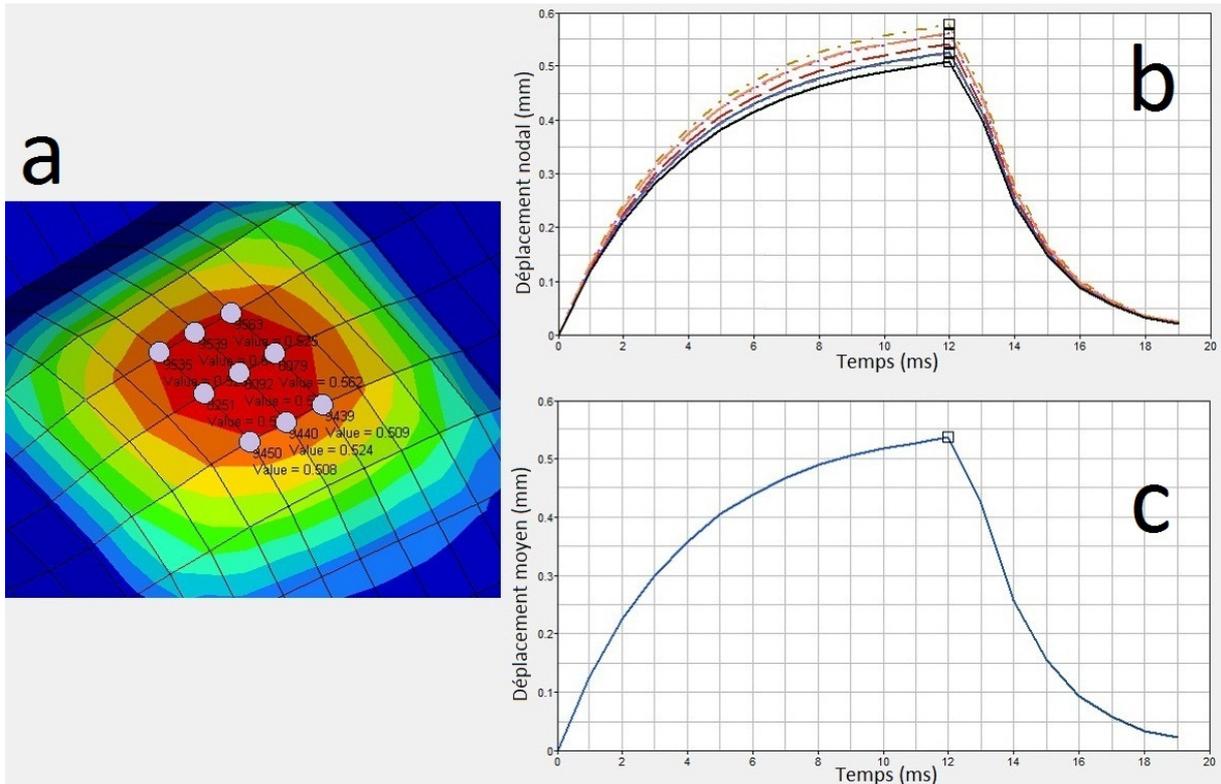


**Figure 70 : Profil de déplacement obtenu pour un pulse de 4 psi sur une durée de 50 ms (vue en coupe)**

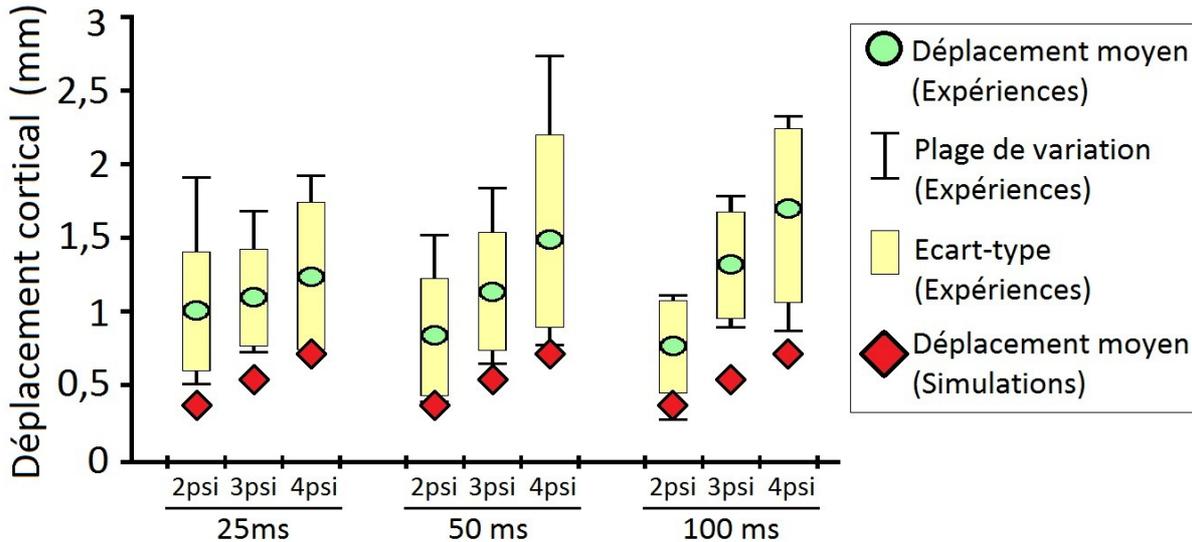
Le protocole expérimental d'origine reportait les déplacements moyens mesurés pour la surface corticale. Par conséquent, il a été décidé de reporter pour chaque simulation une valeur moyenne des déplacements calculés dans la zone soumise à succion. Pour y parvenir, les 9 nœuds présents au centre de l'ouverture, là où la déformation est la plus ample, ont été pris en compte. Leurs courbes temporelles de déplacement ont été extraites, puis une moyenne arithmétique de ces courbes a été calculée. La valeur du déplacement cortical estimé par le modèle numérique est alors définie comme étant le maximum affiché par la courbe moyenne.

Le procédé a été effectué pour l'ensemble des simulations. Les résultats numériques ont ensuite pu être confrontés aux données expérimentales. Il est alors devenu possible d'observer les influences séparées des deux paramètres de sollicitation, amplitude et durée du pulse appliqué, ainsi que la fidélité des résultats du modèle par rapport à l'expérience.

La figure 71 illustre le processus de mesure, tandis que la figure 72 présente l'intégralité des résultats, pour permettre la comparaison entre valeurs numériques et valeurs réelles.



**Figure 71 : Présentation du processus de mesure des déplacements moyens de la surface corticale lors des simulations de déformations corticales dynamiques. La simulation illustrée sur cette figure correspond à un pulse de pression de 3 psi appliqué pendant 25 ms. (a) Neuf nœuds sont sélectionnés au centre de la zone de déformation. (b) Pour chacun de ces nœuds, la courbe de déplacement est extraite. (c) La moyenne arithmétique temporelle des courbes est calculée. Le déplacement moyen est alors défini comme étant le maximum de cette courbe moyennée.**



**Figure 72 : Présentation des différents déplacements moyens. Les données numériques et expérimentales sont confrontées pour l'ensemble des conditions de pressions appliquées.**

## 5.4 Conclusions

Les résultats numériques ont montré les tendances suivantes :

- Pour une valeur du pulse de pression donnée (2, 3 ou 4 psi), aucune influence de la durée du pulse n'est observable.
- Pour une durée du pulse donnée (25, 50 ou 100 ms), une augmentation linéaire du déplacement simulé avec l'amplitude de la pression appliquée est observée. L'évolution est identique pour les trois durées, et est cohérente avec les augmentations des déplacements observés dans les expériences.
- Pour l'ensemble des simulations, le déplacement simulé numériquement est situé dans le même ordre de grandeur (millimétrique) que le déplacement expérimental. Valeurs numériques et expérimentales présentent un rapport relativement stable (la valeur numérique est environ moitié moindre que la valeur expérimentale).

Le paramètre mécanique numérique de déplacement s'avère donc cohérent avec les résultats expérimentaux, à la fois dans son amplitude et ses variations.

La question de l'adéquation entre le protocole choisi pour mener la validation et les protocoles qui seront menés lors des utilisations subséquentes du modèle peut se poser. En effet, les déformations corticales dynamiques et les protocoles de mise en accélération de la tête sont par nature très différents. Toutefois, il n'existe pas actuellement de données mécaniques sur le petit animal pour les situations de sollicitations inertielles. Le protocole de déformations corticales dynamiques est un des rares à proposer des mesures mécaniques, et a déjà été mis à contribution pour différents modèles à éléments finis de la tête de rat (modèles de l'*University of Pennsylvania* et de la *Wayne State University*, cf. chapitre I).

En partant de ce constat, et en vertu des résultats présentés par les simulations numériques, il a été considéré que cette étape constituait une première validation du modèle à éléments finis développé.

## 6 Etude paramétrique

### 6.1 Description de la sollicitation de référence

Pour l'étape d'études paramétriques, la caractérisation de référence retenue pour l'encéphale a été celle du cerveau dit « mou », avec des modules de cisaillement à court et long termes respectifs de 1,721 et 0,508 kPa.

La sollicitation de référence choisie est une courbe d'accélération rotationnelle issue des protocoles expérimentaux de la *Chalmers University*. L'accélération ici utilisée est de très forte amplitude (environ 1,5 Mrad/s<sup>2</sup>) et de très courte durée (0,5 ms), ce qui chez le rat correspond à des conditions amenant à des lésions jugées sévères. Cette sollicitation a été choisie pour être représentative, par sa nature, des cas qui seront simulés par le modèle ; elle a aussi été choisie car elle peut être considérée comme un cas déjà extrême en termes de violence du choc, ce qui permet de tester un peu plus la robustesse du modèle. Pour être conforme au modèle expérimental, l'accélération a été appliquée au crâne rigide du modèle numérique (dans le modèle animal, le crâne était solidaire du dispositif balistique engendrant la rotation).

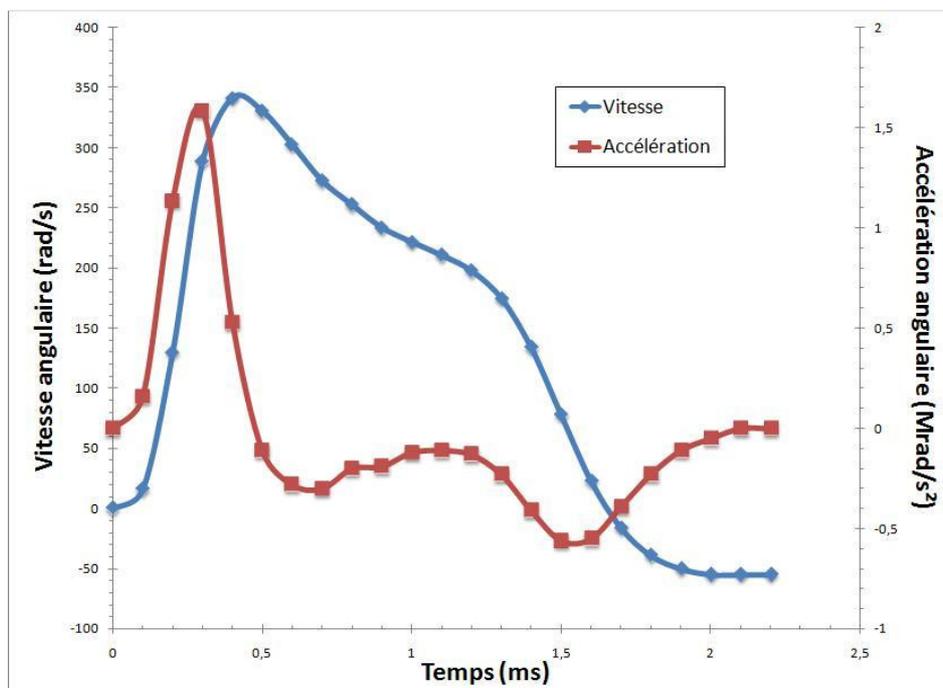


Figure 73 : Accélération angulaire de référence des simulations de l'étude paramétrique. Le profil de vitesse angulaire correspondant est également illustré. (Adapté de Baumgartner et al., 2009).

Les paramètres mécaniques ayant fait l'objet des tests paramétriques sont les principales grandeurs de la caractérisation viscoélastique, à savoir les modules de cisaillement à court et long termes, le module d'incompressibilité et la constante de décroissance. La densité du tissu, bien que pouvant potentiellement être soumise à de faibles variations locales du fait de la complexité du système encéphalique, est considérée néanmoins comme une donnée connue et fiable pour l'encéphale pris dans son ensemble. Aussi n'a-t-elle pas été testée outre mesure. Enfin, un dernier test a porté non pas sur l'encéphale même mais sur l'interface entre le crâne et l'encéphale, plus précisément sur le module d'Young du composant figurant cette interface dans le modèle. Le crâne, défini comme corps rigide, n'a subi aucun test paramétrique.

Dans chaque cas, le modèle à éléments finis a été employé pour simuler les cinq premières millisecondes faisant suite au début de l'application de l'accélération rotationnelle. Quelques calculs préalables sur des durées plus longues ont aussi été menés ; mais aucun phénomène significatif n'est apparu au-delà de ces cinq premières millisecondes.

Les grandeurs physiques ayant été étudiées lors de l'analyse des résultats ont été les contraintes de Von Mises ainsi que les pressions. Elles ont été évaluées en fonction de leurs amplitudes au cours du temps, et de leurs distributions dans le volume du modèle.

Les simulations ont été réalisées sur un ordinateur personnel équipé d'un processeur INTEL CENTRINO DUO © de 2 GHz. Le pas de temps moyen de calcul a été de l'ordre de  $10^{-5}$  ms. L'énergie d'hourglass du modèle a été maintenue sous la barre de 5% de l'énergie totale par l'utilisation d'une formulation HEPH pour les éléments du modèle.

## 6.2 Résultats de référence

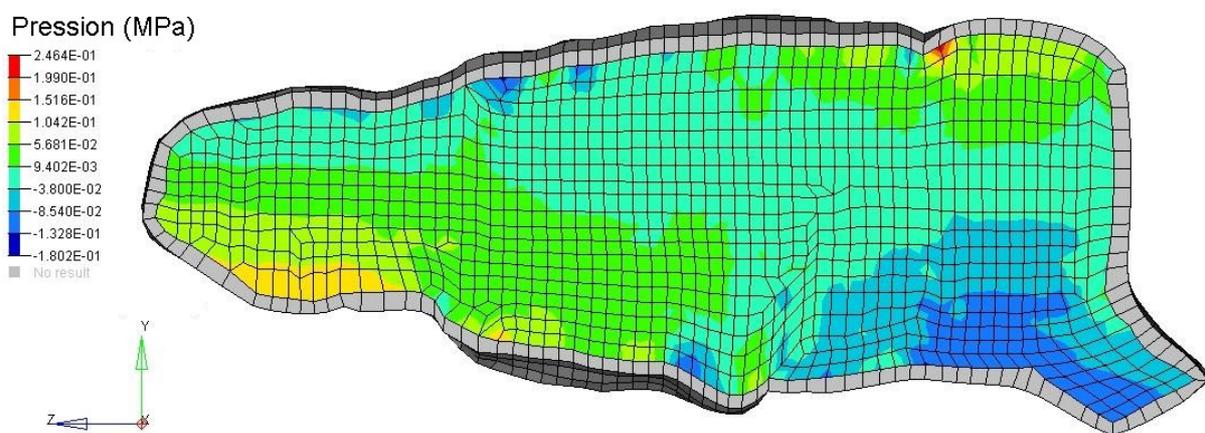
- Résultats concernant les pressions :

La pression calculée atteint une valeur maximale globale de 120 kPa. Cette valeur est atteinte environ 0,3 ms après le début de la sollicitation. Elle est observée dans la partie inférieure des bulbes olfactifs; une zone de maximum secondaire est observée au niveau de la surface supérieure du cervelet. Chacune de ces deux zones correspond aux régions du

cerveau les plus éloignées du centre de rotation, pour lesquelles le crâne mis en rotation vient appuyer sur l'encéphale initialement immobile.

A l'opposé, une valeur minimale de pression de l'ordre de -120 kPa est observée au niveau de la face inférieure du tronc cérébral. Ceci correspond également à une des régions les plus éloignées du centre de rotation, mais dans ce cas il s'agit d'une région où le crâne en rotation tend à « s'écarter » de l'encéphale qu'il contient.

La figure 74 présente cette distribution typique illustrée dans le plan sagittal médian, lorsque les pressions maximales sont observées.

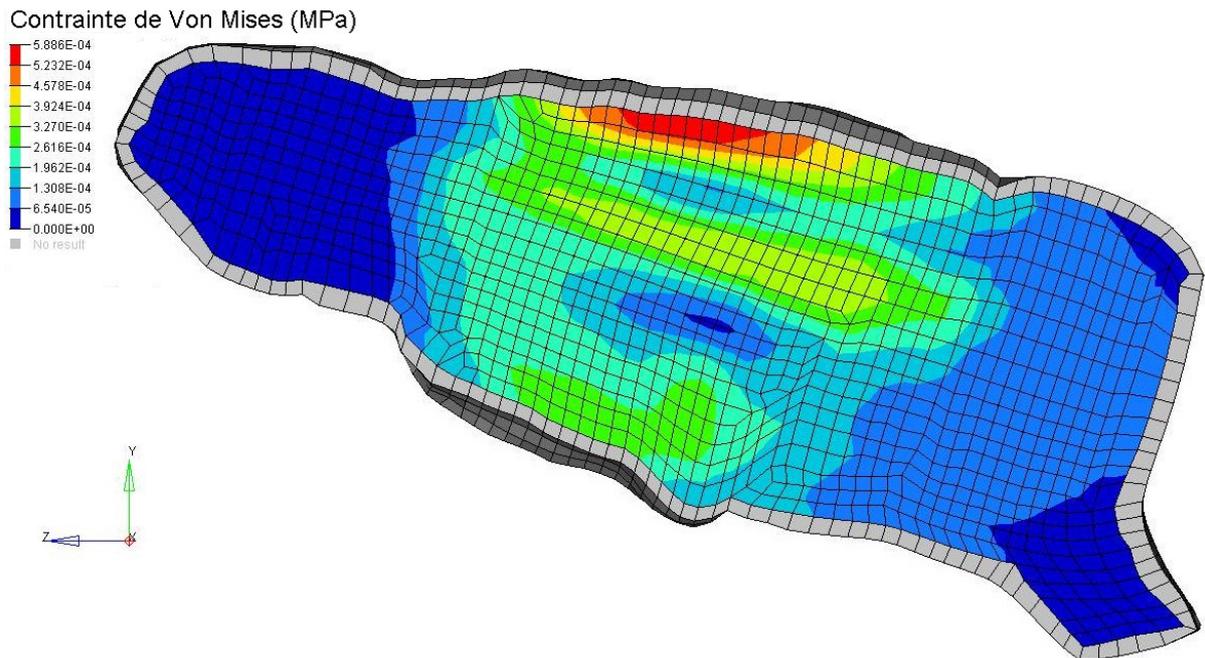


**Figure 74 : Distribution des pressions dans le plan sagittal médian à 0,3ms**

- Résultats sur les contraintes de Von Mises :

Les contraintes des Von Mises calculées par le modèle présentent une distribution principalement concentrée dans le cortex cérébral. Elles atteignent un maximum global d'environ 0,6 kPa dans la partie supérieure du cortex, au niveau du cortex cingulaire. Cette valeur maximale est atteinte 1,4 ms après le début de l'application de la sollicitation. Un second foyer de contraintes maximales locales est noté plus au centre du modèle, dans le voisinage du corps calleux et de l'hippocampe. Un dernier foyer peut enfin être considéré dans la partie inférieure du cortex, dans le voisinage de l'hypothalamus.

La figure 75 présente la distribution typique des contraintes de Von Mises, illustrée dans le plan sagittal médian, à l'instant d'apparition de la contrainte maximale.



**Figure 75 : Distribution des contraintes de Von Mises dans le plan sagittal médian à 1,4ms**

Il est intéressant de noter que les régions où les fortes contraintes de Von Mises sont observées correspondent à des régions où le modèle expérimental animal rapporte des lésions cérébrales, à savoir des hémorragies méningées pour la partie supérieure du cortex et des lésions axonales diffuses dans le voisinage du corps calleux (ces points seront plus longuement abordés au chapitre IV).

### 6.3 Influence du module de cisaillement à court terme

Lors de ce test, les simulations effectuées ont été en tous points identiques les unes aux autres (solicitation et caractérisation mécanique similaires à la simulation de référence), si ce n'est pour le module de cisaillement à court terme  $G_0$  qui a été changé entre chaque simulation. Le module de cisaillement à court terme a pris les valeurs suivantes : 0,17 kPa, 0,68 kPa, 1,721 kPa (valeur de référence), 3,44 kPa, 10 kPa, 17 kPa et 49 kPa.

Quelle que soit la valeur attribuée à ce module, aucune influence n'a pu être observée concernant les pressions. Celles-ci présentent à la fois les mêmes valeurs et le même motif de distribution volumique que lors de la simulation de référence.

Trois résultats sont obtenus pour les contraintes de Von Mises. En premier lieu, les distributions volumiques de ces contraintes présentent globalement les mêmes motifs que lors de la simulation de référence. Ensuite, les évolutions temporelles de ces distributions demeurent semblables à celle de la référence. Enfin, le dernier résultat porte sur les amplitudes des contraintes : même si les distributions sont identiques, une influence du module de cisaillement à court terme apparaît clairement. En effet, ainsi que l'illustre la figure 76, les contraintes de Von Mises évoluent linéairement avec le module de cisaillement à court terme.

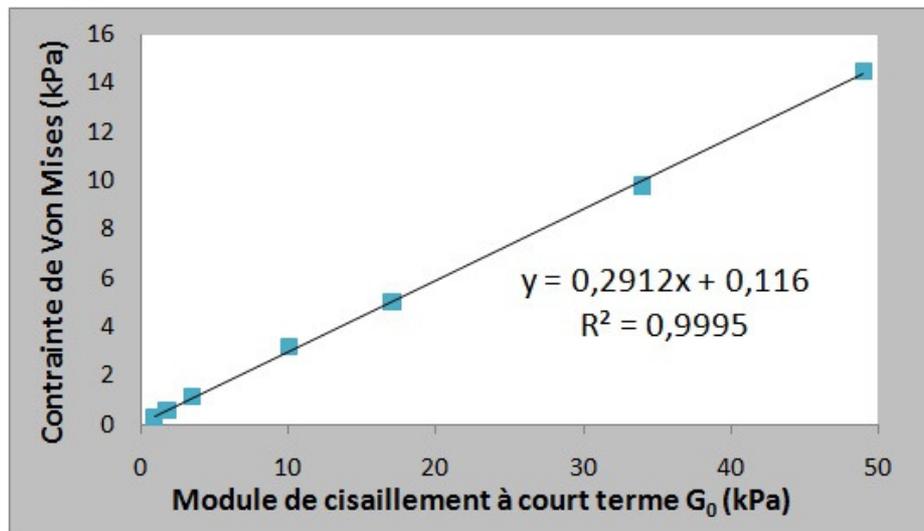


Figure 76 : Influence du module de cisaillement à court terme sur les contraintes de Von Mises du modèle

## 6.4 Influence du module de cisaillement à long terme

Pour ce deuxième test, seul le module de cisaillement à long terme  $G_\infty$  a été changé entre chaque simulation, les autres conditions (solicitation et caractérisation mécanique) étant toujours maintenues identiques à la simulation de référence. Le module de cisaillement à long terme s'est vu attribuer les valeurs suivantes : 0,05 kPa, 0,508 kPa (valeur de référence), 3 kPa, 5 kPa, et 10 kPa.

A nouveau, et indépendamment de la valeur attribuée à ce module, aucune influence n'a pu être observée concernant les pressions. Celles-ci présentent toujours les mêmes valeurs et le même motif de distribution volumique que pour la simulation de référence.

Concernant les contraintes de Von Mises, les distributions volumiques présentent globalement les mêmes motifs que pour la simulation de référence ; de plus, leurs évolutions temporelles demeurent conformes à celle de la référence. Cependant, contrairement au module de cisaillement à court terme, le module à long terme n'a pour sa part aucune influence sur les amplitudes des contraintes estimées (figure 77).

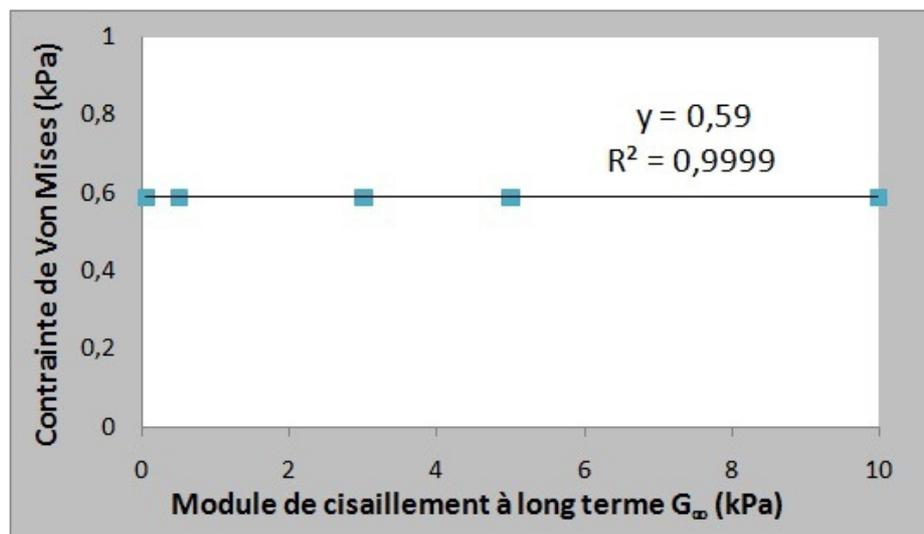


Figure 77 : Influence du module de cisaillement à long terme sur les contraintes de Von Mises du modèle

## 6.5 Influence du module d'incompressibilité

Au cours de ce test, les conditions de sollicitation et caractérisation mécanique ont été en tous points identiques à la simulation de référence, si ce n'est que le module d'incompressibilité  $K$  a été changé entre chaque simulation. Le module de cisaillement d'incompressibilité a pris les valeurs suivantes : 0,219 GPa, 1,125 GPa, 2,19 GPa (valeur de référence), 4,5 GPa et 21,9 GPa.

Pour toutes les valeurs attribuées à ce module, aucune influence significative n'a été observée vis-à-vis des pressions. Celles-ci présentent à la fois les mêmes valeurs et le même motif de distribution volumique que lors de la simulation de référence.

Comme pour les modules testés précédemment, les distributions volumiques et évolutions temporelles des contraintes de Von Mises demeurent similaires à celles de la simulation de référence. Par contre, le module d'incompressibilité possède une influence propre sur les amplitudes de ces contraintes. Comme le montre la figure 78, les contraintes de Von Mises évoluent avec le module d'incompressibilité en suivant une fonction de type puissance.

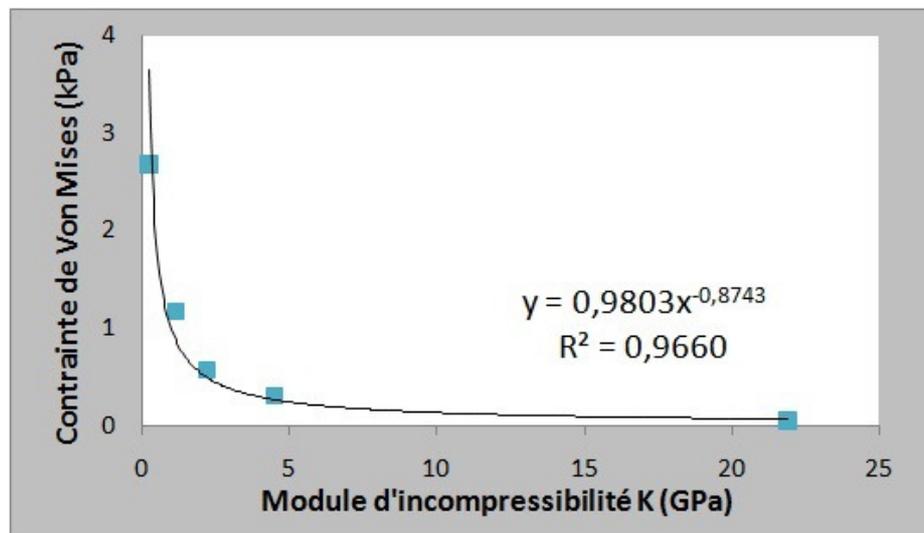


Figure 78 : Influence du module d'incompressibilité sur les contraintes de Von Mises du modèle

## 6.6 Influence de la constante de décroissance

Pour ce dernier test sur les paramètres de caractérisation mécanique de l'encéphale, le paramètre modifié entre chaque simulation est la constante de décroissance  $\beta$ , les autres conditions (solicitation et caractérisation mécanique) étant toujours maintenues identiques à la simulation de référence. La constante de décroissance a reçu les valeurs suivantes :  $1,25 \cdot 10^{-6} \text{ ms}^{-1}$ ,  $1,25 \cdot 10^{-5} \text{ ms}^{-1}$ ,  $1,25 \cdot 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$  (valeur de référence),  $1,25 \cdot 10^{-3} \text{ ms}^{-1}$ ,  $1,25 \cdot 10^{-2} \text{ ms}^{-1}$ ,  $0,125 \text{ ms}^{-1}$  et  $1,25 \text{ ms}^{-1}$ .

Comme les autres paramètres testés, la constante de décroissance ne montre aucune influence sur les pressions estimées. Celles-ci présentent toujours les mêmes valeurs et le même motif de distribution volumique que pour la simulation de référence.

De plus, et en dépit de la forte plage de variation attribuée à la constante de décroissance, il apparaît que celle-ci n'exerce aucune influence sur les contraintes de Von Mises, à l'instar du

module de cisaillement à long terme. Distribution, évolution temporelle et amplitudes des contraintes ne présentent pas de différence significative entre les simulations.

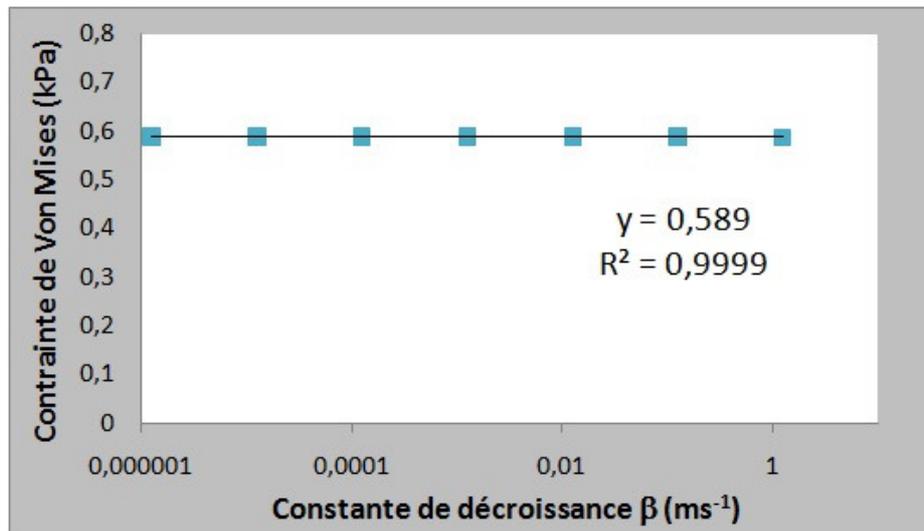


Figure 79 : Influence de la constante de décroissance sur les contraintes de Von Mises du modèle

## 6.7 Influence du module d'élasticité de l'ensemble méninges/LCR

Le dernier test a porté sur le module d'Young  $E$  du composant d'interface entre le crâne et le cerveau. La caractérisation de l'encéphale est toujours la même d'une simulation à l'autre. Le coefficient de Poisson de l'interface, ainsi que sa densité, sont conservés entre chaque simulation. Les valeurs testées pour le module d'Young sont : 2 MPa, 10 MPa, 20 MPa (valeur de référence), 100 MPa et 200 MPa.

En termes de conséquences sur la réponse mécanique du modèle, le module d'Young de l'interface s'avère avoir des influences proches de celles du module d'incompressibilité. Les pressions ne sont pas affectées par son changement. Il n'influe pas non plus sur les distributions et évolutions temporelles des contraintes de Von Mises ; par contre, il s'avère que leurs amplitudes varient avec ce module selon une loi de type puissance.

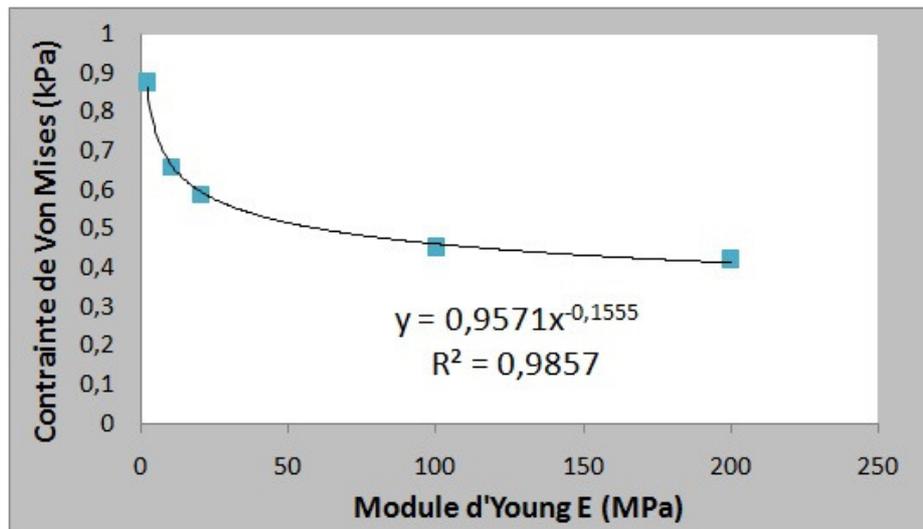


Figure 80 : Influence du module d'Young de l'interface crâne/cerveau sur les contraintes de Von Mises

## 6.8 Discussion

Le premier résultat positif de ces tests vient de la consistance des résultats. Les modifications de paramètres ne montrent en effet pas de conséquences sur les distributions des grandeurs de la réponse mécanique, pour une sollicitation donnée.

Le second résultat concerne les paramètres influents : module de cisaillement à court terme du cerveau, module d'incompressibilité du cerveau et module d'Young de l'interface.

- Le module de cisaillement à court terme peut apparaître comme critique étant donnée les fortes disparités dans la littérature sur sa valeur. Cependant, l'étude paramétrique montre qu'un changement de sa valeur reviendrait finalement à effectuer une mise à l'échelle multiplicative des contraintes.
- La loi puissance du module d'incompressibilité est problématique ; cependant, il existe un meilleur consensus pour lui, les valeurs 1,125 GPa et 2,19 GPa lui étant communément attribuées.
- Enfin, le module d'Young de l'interface possède également une influence problématique. Mais le manque de données le concernant limite les solutions à ce problème.

## 7 Conclusions

Au cours de ce chapitre, les différentes étapes du processus de création du modèle à éléments finis du cerveau de rat ont été abordées. Les phases d'acquisition et de maillage ont été menées pour conduire à un modèle le plus fidèle possible à la réalité, tout en offrant un compromis acceptable en termes de performances. La caractérisation des composants matériels du modèle s'est basée sur les données expérimentales disponibles dans la littérature.

Afin de pouvoir tester la fiabilité du modèle, plusieurs phases de tests ont eu lieu. Une confrontation avec un protocole expérimental de déformations corticales dynamiques a constitué une première étape de validation, les simulations ayant présenté un comportement cohérent dans leurs réponses mécaniques. De plus, des études paramétriques ont été menées sur le modèle, et leurs résultats ont affirmé sa consistance.

Aussi, le modèle développé a-t-il été jugé apte à être utilisé pour simuler des sollicitations mécaniques, et a été mis à contribution pour reproduire numériquement plusieurs protocoles de mise en accélération rotationnelle, ainsi que vont le montrer les prochains chapitres.

**Chapitre III**  
**Protocole d'accélération**  
**angulaire en plan coronal -**  
**Etude de lésions cérébrales**  
**légères**

# **1 Introduction**

L'accélération subie par la tête en situation de choc est considérée comme un facteur déterminant dans l'apparition de lésions sévères. Parmi ses deux composantes, il a été postulé de longue date que la partie angulaire pouvait être celle présentant le plus de risques (Holbourn, 1943 ; Ommaya et al., 1967 ; Gennarelli et al., 1982). Pourtant, les normes actuelles de validation de systèmes préventifs, ayant pour vocation la protection de la tête, sont principalement basées sur la notion d'accélération linéaire.

Aussi, de nombreuses études sont menées sur la composante rotationnelle. Du fait du risque lié à ces sollicitations, une expérimentation sur sujets humains ne peut se limiter qu'à des sollicitations extrêmement modérées. Les modèles animaux sont donc une voie possible.

Le *Medical College of Wisconsin* a développé un protocole expérimental de mise en accélération angulaire de la tête de rat dans un plan coronal. Dans le cadre d'une collaboration avec l'IMFS, les données d'accélération des protocoles ainsi que les résultats obtenus lors de ces derniers ont été échangés entre les deux laboratoires.

Le présent chapitre se propose de décrire le processus de simulation des protocoles expérimentaux par le modèle à éléments finis développé au sein du laboratoire. Les résultats présentés seront confrontés aux données expérimentales afin de donner un nouveau regard sur l'analyse mécanique des processus de lésions.

Par la suite, et dans la même optique, le chapitre IV présentera les travaux de simulations issus d'une autre collaboration avec la *Chalmers University of Technology*.

## **2 Expériences du Medical College of Wisconsin**

### **2.1 But des expériences**

Le protocole mis en jeu dans ce chapitre est un protocole d'induction d'une rotation violente de la tête de rat grâce à un dispositif dédié développé au *Medical College of Wisconsin*. Le protocole se propose d'étudier l'influence de la composante angulaire d'accélération sur les phénomènes lésionnels. La particularité de l'étude est de se focaliser sur des lésions dites mineures, alors que celles-ci sont rarement au centre des études, plutôt portées sur les lésions modérées et sévères.

Les lésions sont estimées principalement par des tests comportementaux, ainsi que par plusieurs analyses histologiques.

### **2.2 Protocole expérimental**

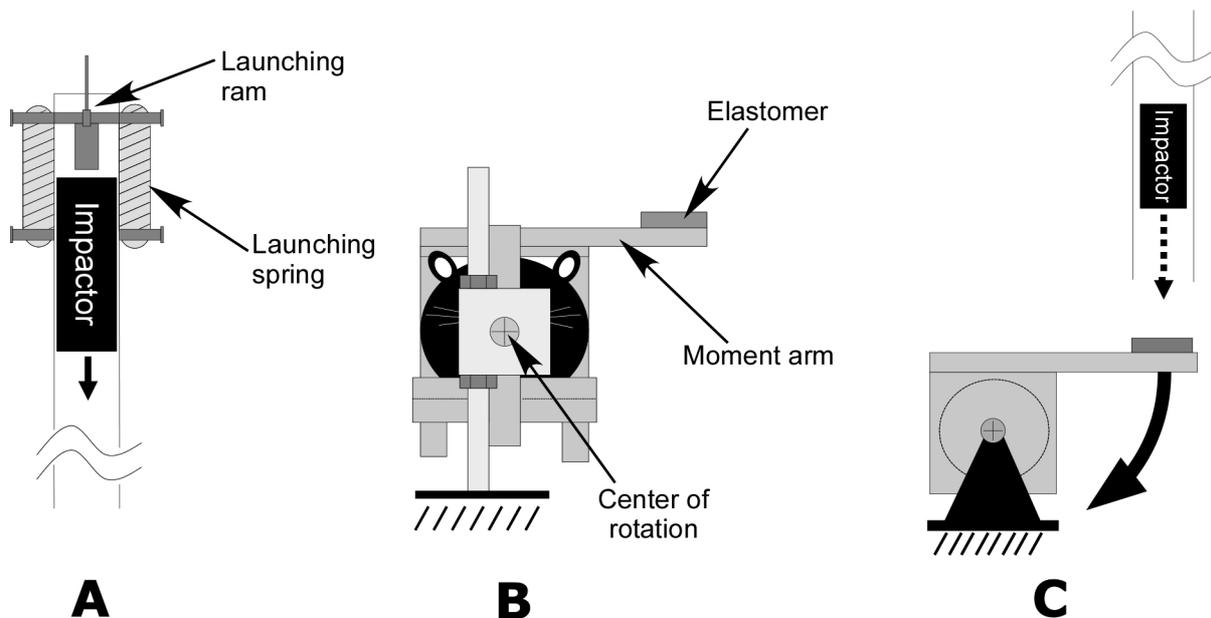
#### **2.2.1 Dispositif matériel**

Le dispositif mis en jeu est basé sur le modèle originellement proposé par Ellingson en 2005. Celui-ci se compose de deux éléments principaux (illustrés sur la figure 81) :

- Un cadre dans lequel la tête de l'animal va pouvoir être fixée. Il possède un degré de liberté en rotation. La tête de l'animal est fixée dans ce cadre de manière à ce que ses plans coronaux soient perpendiculaires à l'axe de rotation libre du cadre. Sur le côté du cadre s'étend un bras de levier.
- Un système d'impact constitué de masses en chute semi-libre, leur mouvement étant initié par un système de ressorts.

La rotation forcée du cadre est engendrée lorsque le système d'impact vient entrer en contact avec le bras de levier.

La version utilisée pour les protocoles décrits ici induit une modification simple du dispositif : l'impacteur n'est plus propulsé par des ressorts, mais chute d'une plus grande hauteur en étant uniquement soumis à l'accélération de pesanteur. Cette modification a été apportée dans le but d'améliorer la répétabilité des vitesses générées.



**Figure 81 : Dispositif matériel original d'induction de rotation de la tête chez le rat. (A) L'impacteur fournissant l'énergie du mouvement est une masse dont la chute est initiée par un système de ressorts. (B) La tête du rat est placée dans un cadre dédié. Ce cadre peut effectuer une rotation autour de l'axe antéropostérieur de la tête de rat, c'est-à-dire dans un plan coronal. (C) La rotation est créée par la collision de l'impacteur sur un bras de levier relié au cadre. (Stemper et al., 2011)**

Les caractéristiques de l'impact, et donc de l'accélération angulaire induite, sont contrôlées par la hauteur de chute initiale de l'impacteur, ainsi que par un élastomère placé sur la surface d'impact du bras de levier (Fijalkowski et al., 2006).

La cinématique du mouvement a été enregistrée par un système de capture vidéo à haute fréquence à 13500 Hz (Redlake Inc, San Diego, CA). Des cibles ont été placées sur le cadre, et leurs mouvements ont été suivis en utilisant un logiciel d'analyse du mouvement (Image Express, Cheshire, CT), puis filtrés en utilisant une technique d'analyse cohérente (Fijalkowski et al., 2009). L'accélération angulaire a été obtenue par double différenciation des positions des cibles.

## 2.2.2 Traitement des animaux

Des rats adultes mâles de race Sprague-Dawley ont été utilisés. Les rats ont été placés dans des cages séparées, et exposés à des cycles de lumière et d'obscurité en alternance toutes les 12 heures. Ils ont reçu toute la nourriture et l'eau dont ils avaient besoin.

Avant d'être placés dans le dispositif matériel d'induction de rotation, chaque animal s'est vu administrer une anesthésie générale obtenue en utilisant un mélange de kétamine (de concentration 75 mg/kg) et médétomidine (concentration 0,5 mg/kg). Le protocole d'anesthésie a été utilisé auparavant et il a été montré qu'il n'a qu'un effet limité sur les fonctions neurologiques (Hahn et al., 2005 ; Sun et al., 2003). Les rats ne répondaient plus aux stimuli après environ dix minutes. Ils ont ensuite été placés dans le cadre du dispositif puis soumis au mouvement de rotation recherché. Immédiatement après le traumatisme, les rats ont reçu un agent de réveil pour contrer les effets de l'anesthésie.

## 2.3 Description des sollicitations mises en jeu

Les accélérations engendrées sont rapides et d'amplitudes importantes. Ces caractéristiques sont nécessaires pour produire des lésions chez un petit animal tel que le rat.

Chaque rat a été exposé à une et une seule sollicitation d'accélération angulaire de la tête. Le pulse d'accélération angulaire a été caractérisé par son amplitude maximale et sa durée positive. La durée positive a été définie théoriquement comme la durée entre les deux premiers passages par zéro du pulse. Autrement dit, il s'agit de la durée de la phase d'accélération positive seule, et non pas de la durée totale de la sollicitation qui inclurait la phase de décélération.

En fonction des deux caractéristiques citées, plusieurs groupes ont été créés. Pour cela, trois niveaux ont été définis pour l'amplitude :

- M1 est le niveau le plus faible, aux environs de 290 krad/s<sup>2</sup>.
- Vient ensuite le niveau intermédiaire M2, vers 420 krad/s<sup>2</sup>.

- Enfin, le niveau le plus intense, désigné par le sigle M3, vaut environ 530 krad/s<sup>2</sup>.

De même, trois niveaux de durée positive sont définis :

- D1 correspond à une durée moyenne de 1 ms.
- D2 correspond à une durée moyenne de 2 ms.
- Enfin, D3 correspond à une durée moyenne de 3 ms.

La combinaison de ces niveaux donne une matrice de neuf sollicitations, désignées chacune par une abréviation du type M<sub>x</sub>D<sub>y</sub> en fonction de leurs caractéristiques. Le tableau III-1 récapitule l'ensemble des sollicitations.

**Tableau III-1 : Ensemble des sollicitations possibles**

	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>
<b>D1</b>	0,29 Mrad/s <sup>2</sup> 1 ms	0,394 Mrad/s <sup>2</sup> 1,8 ms	0,542 Mrad/s <sup>2</sup> 1,2 ms
<b>D2</b>	0,292 Mrad/s <sup>2</sup> 2 ms	0,418 Mrad/s <sup>2</sup> 2 ms	0,523 Mrad/s <sup>2</sup> 2 ms
<b>D3</b>	0,29 Mrad/s <sup>2</sup> 3 ms	0,427 Mrad/s <sup>2</sup> 3 ms	0,53 Mrad/s <sup>2</sup> 3 ms

Au cours de l'expérience, cinq de ces groupes ont été testés : il s'agit des groupes de durée moyenne et/ou d'amplitude moyenne, soient les groupes M2D1, M1D2, M2D2, M3D2 et M2D3. Pour chacun de ces groupes, 6 animaux ont été inclus, excepté pour le groupe M2D2 qui a mis en jeu 7 animaux. Au total, 31 rats ont donc été soumis au dispositif. Un dernier groupe de contrôle, composé de rats recevant uniquement une anesthésie, sans traumatisme induit par rotation, a été pris en considération.

## 2.4 Résultats expérimentaux

### 2.4.1 Analyses menées

Pour les 31 rats exposés au protocole expérimental, aucune fracture du crâne ni aucune lésion de l'épine dorsale n'a été observée. De plus, suite à l'administration de l'agent de réveil, tous les rats ont montré une récupération complète avec un retour à la normale de leurs réflexes et de leurs capacités à se déplacer.

Un premier test a donc été mené sur les durées d'inconscience post-traumatique. La phase d'inconscience est observée entre l'administration de l'agent de réveil pour mettre fin à l'anesthésie, et le retour du premier réflexe cornéen.

Pour le groupe témoin non lésé, il a été reporté que deux minutes en moyenne était nécessaires pour sortir de la phase d'inconscience. Par conséquent, pour les groupes traumatisés, la « durée d'inconscience » mesurée est une durée effective des effets lésionnels uniquement, décomptée après les deux premières minutes attribuées à la fin des effets de l'anesthésie.

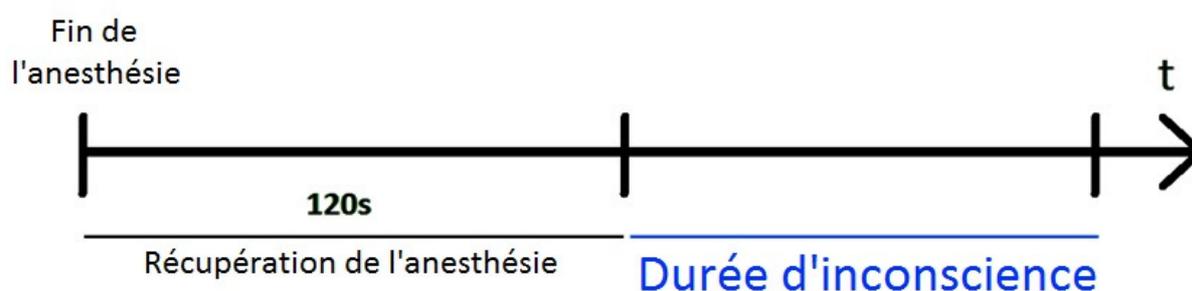


Figure 82 : Illustration de la notion de durée d'inconscience entraînée par le traumatisme

En plus de ce premier test comportemental, des analyses du tissu cérébral ont été menées. Tous les rats lésés, ainsi que ceux du groupe témoin, ont été sacrifiés 24 heures après l'administration du traumatisme (ou de l'anesthésie uniquement pour le groupe témoin). Ils ont été euthanasiés par une solution de sodium pentobarbital (100mg/kg). Le cerveau a ensuite été extrait, puis fixé dans une solution de paraformaldéhyde à 4%, avant de recevoir

un traitement de protection pour basses températures à l'aide d'une solution de saccharose à 30% pendant 24 heures, et enfin d'être conservé à -80°C.

Par la suite, des sections coronales de 10 µm d'épaisseur ont été découpées au cryostat sur toute la longueur du cerveau. Des techniques d'autofluorescence ont été mises en œuvre pour évaluer les preuves subtiles d'un traumatisme cérébral, via l'analyse de la distribution de MAP2 et de l'immunoréactivité GFAP. Cette analyse immunohistochimique a été axée sur l'hippocampe et le cortex pariétal. Au total, les cerveaux de 3 animaux ont été choisis aléatoirement par groupe, et pour chacun de ces cerveaux 18 coupes ont été étudiées.

## 2.4.2 Observations comportementales

Les durées d'inconscience sont reportées dans le tableau III-2.

**Tableau III-2 : Caractéristiques des pulses d'accélération, et durées d'inconscience associées**

	M2D1	M1D2	M2D2	M3D2	M2D3
Accélération angulaire (krad/s <sup>2</sup> )	424 ± 24	292 ± 34	419 ± 29	523 ± 15	427 ± 21
Durée d'accélération (ms)	1.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2	3.0 ± 0.1
Durée d'inconscience (s)	80 ± 12	86 ± 44	246 ± 25	325 ± 28	510 ± 105

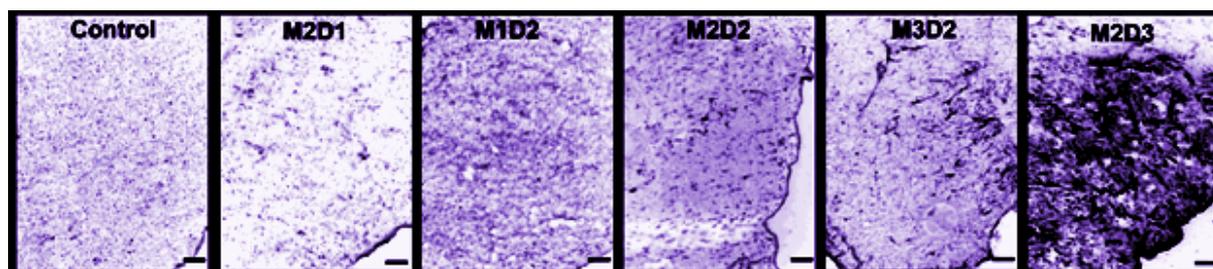
Deux tendances ressortent de ce tableau :

- Pour une durée d'accélération moyenne (D2), la durée d'inconscience croît avec l'amplitude de l'accélération subie.
- Pour une amplitude moyenne (M2), la durée de l'accélération et la durée d'inconscience croissent conjointement.

### 2.4.3 Observations des tissus cérébraux

Le marquage par autofluorescence de la protéine acide fibrillaire gliale, ou GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) a été utilisé car cette protéine est présente dans certaines cellules gliales du système nerveux central, dont les astrocytes. L'accumulation de ces protéines est associée à un phénomène d'astrocytose, et donc de lésion du tissu.

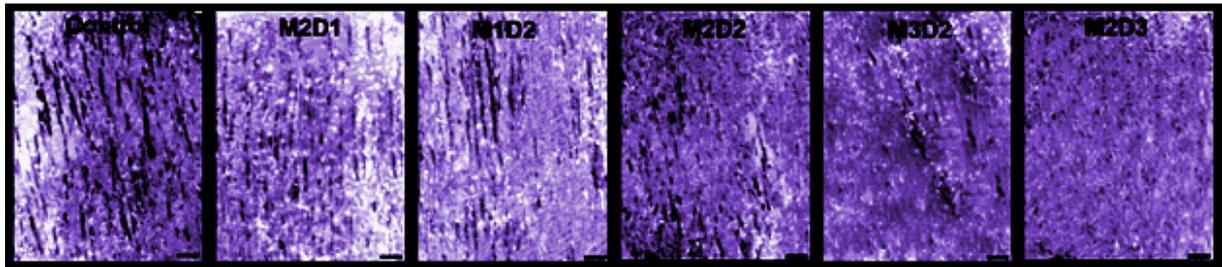
Les principales d'observations d'astrocytose ont été obtenues au niveau de l'hippocampe, et n'ont été vraiment significatives que pour les sollicitations plus sévères. Les cerveaux ayant subi les sollicitations de faible durée ou amplitude n'ont présenté que peu de différences vis-à-vis des cerveaux du groupe témoin. En termes d'influence des caractéristiques de l'accélération, une tendance visible d'augmentation de la sévérité des lésions est observée en relation avec l'augmentation de la durée d'accélération (de M2D1 à M2D2 puis M2D3). Il n'apparaît pas de tendance similaire notable pour l'augmentation de l'amplitude d'accélération.



**Figure 83 : Coupes de l'hippocampe mettant en évidence la protéine GFAP. Les groupes illustrés sont, de gauche à droite : témoin, M2D1, M1D2, M2D2, M3D2 et M2D3. Une plus forte coloration témoigne d'une plus forte concentration de la protéine et est assimilée à une indication de dégâts du tissu nerveux. (Adapté de Lamy et al., 2011)**

L'utilisation de la coloration MAP2 permet quant à elle de mettre en évidence des dommages structurels des neurones.

Les principaux résultats de cette coloration sont obtenus au niveau du cortex pariétal. Ils ont été significatifs pour des sollicitations plus faibles que celles incriminées par la coloration GFAP. En termes d'influence des caractéristiques de l'accélération, une tendance visible d'augmentation de la sévérité des lésions est observée en relation avec l'augmentation de la durée d'accélération (de M2D1 à M2D2 puis M2D3), ainsi qu'avec l'augmentation de l'amplitude (de M1D2 à M2D2 puis M3D2).



**Figure 84 : Coupes du cortex pariétal mettant en évidence la coloration par MAP2. Les groupes illustrés sont, de gauche à droite : témoin, M2D1, M1D2, M2D2, M3D2 et M2D3. Plus les dommages structurels sont importants, plus la coloration est faible. (Adapté de Lamy et al., 2011)**

A noter que les résultats sont exclusifs aux régions citées. Aucune astrocytose n'a été identifiée au niveau du cortex pariétal, tandis que la coloration par MAP2 n'est pas apparue dans l'hippocampe.

## 3 Simulations numériques

### 3.1 Reproduction par le modèle à éléments finis du dispositif expérimental

Neuf simulations ont été menées. Les cinq premières ont correspondu aux cinq groupes expérimentaux. Les quatre autres groupes ont utilisé les caractéristiques des sollicitations complémentaires présentées dans le tableau III-1.

La caractérisation du tissu cérébral employée est celle du cerveau « moyen » (cf chapitre II), c'est-à-dire avec des modules de cisaillement à court et long termes respectifs de 10 kPa et de 2 kPa. Cette caractérisation a été choisie dans la continuité du modèle bidimensionnel du cerveau de rat du *Medical College of Wisconsin*. Elle a de plus été jugée en adéquation avec de récentes données d'élastographie par résonance magnétique obtenues par l'IMFS (Vappou et al., 2008).

Pour chaque groupe, le pulse d'accélération expérimental a été appliqué au crâne rigide pour conférer le mouvement de rotation à l'ensemble du modèle.

Les simulations ont été menées avec le code de calcul Radioss. Les 10 premières millisecondes ont été calculées.

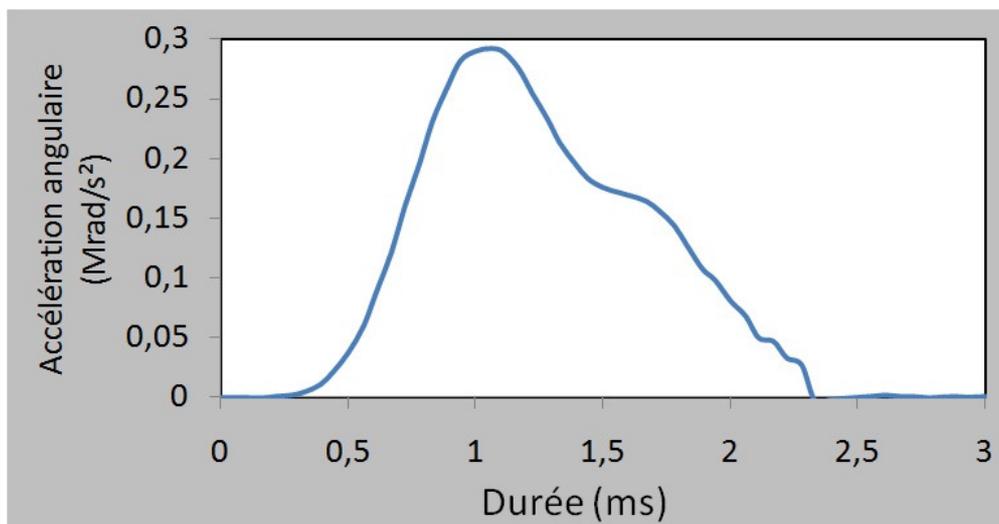


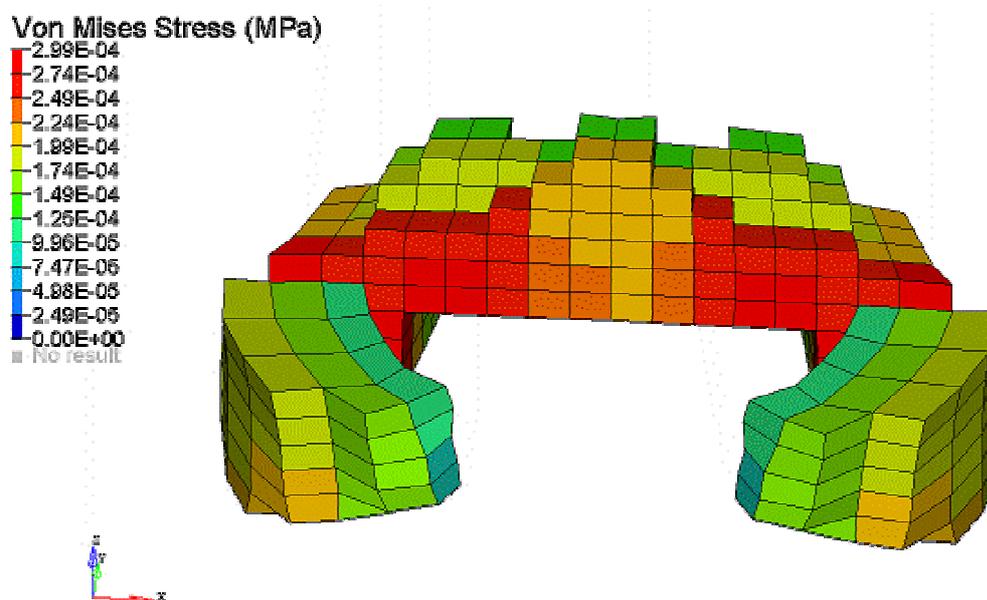
Figure 85 : Courbe d'accélération typique (M1D2)

## 3.2 Résultats des simulations

### 3.2.1 Premières observations

Trois paramètres mécaniques principaux ont été analysés : les contraintes de Von Mises, les déformations principales et les vitesses de déformation.

Les distributions des contraintes de Von Mises se sont avérées cohérentes d'une simulation à l'autre, présentant toujours des valeurs maximales dans les mêmes zones. Les contraintes les plus élevées sont toujours observées dans la région inférieure de l'hippocampe (figure 86).



**Figure 86 : Distribution des contraintes de Von Mises dans l'hippocampe au moment de l'observation des contraintes maximales.**

D'autres foyers de contraintes élevées ont été observés dans les parties inférieures du cortex (figure 87). Toutefois, ces régions présentent de fortes variations de la courbure de la géométrie du crâne ; aussi, il a été jugé qu'elles n'étaient pas aussi significatives.

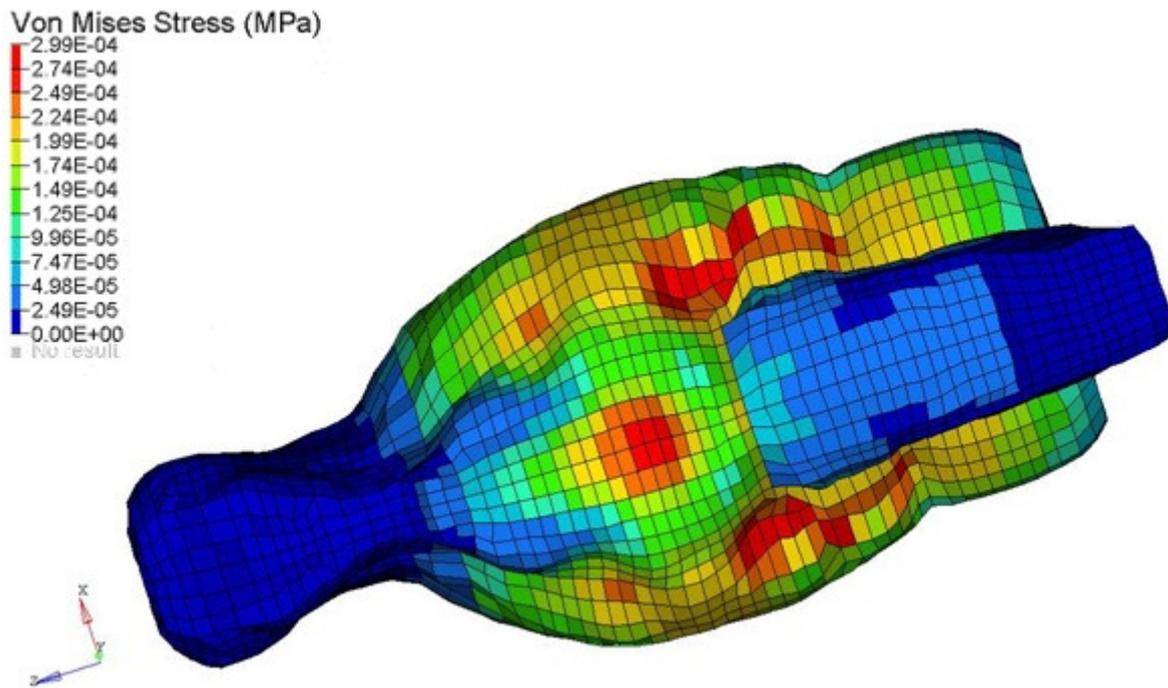


Figure 87 : Distribution des contraintes de Von Mises (face inférieure du modèle)

Le second paramètre d'intérêt principal a été constitué par les déformations principales. Il s'est avéré qu'elles présentaient quasiment les mêmes motifs de distribution volumique que les contraintes de Von Mises. De plus, les distributions de ces deux paramètres évoluent de manière synchrone dans le temps.

Le dernier paramètre pris en compte était constitué par les taux de déformation. Ceux-ci ont été obtenus pour des éléments déterminés de régions d'intérêt, sous forme de courbes issues de la dérivation des courbes temporelles de déformation correspondantes.

### 3.2.2 Choix des régions d'intérêt

La poursuite de l'analyse de ces paramètres s'est effectuée dans quatre régions d'intérêt du cerveau : l'hippocampe, le cortex pariétal, le thalamus et l'hypothalamus. Ces régions ont été choisies pour leur rôle dans le contrôle de la conscience.

Il est bien accepté, pour l'humain comme pour le rat, que l'hippocampe est responsable de fonctions cognitives et de navigation spatiale. Il a été démontré, par des études pathophysiologiques, qu'il s'agit de l'une des régions du cerveau les plus affectées dans les cas de lésions traumatiques cérébrales (Otani et al., 2011). Le labyrinthe d'eau de Morris (Morris et al., 1982) est un test couramment utilisé pour évaluer les déficits d'apprentissage spatial associés à des lésions de l'hippocampe. Les rats ayant subi des lésions présentent des déficits de performance par rapport aux rats indemnes (Hamm et al., 1992; Morris et al., 1982). Ces types de déficits sont un résultat commun des observations cliniques faites chez des patients traumatisés crâniens légers (NHTSA, 2003). Pour des sollicitations de sévérité mineure, telles que celles engendrées dans le protocole expérimental du *Medical College of Wisconsin*, les lésions infligées à d'autres régions cérébrales ne manifestent pas autant de changements neurologiques (Hamm et al., 1993), soulignant la sensibilité particulière de l'hippocampe aux contraintes mécaniques subies associées à de faibles niveaux d'accélération angulaire. Les déficits de la mémoire ont été associés à de multiples indicateurs de lésions de l'hippocampe, notamment neuropathologiques (Hicks et al., 1993 ; Hicks et al., 1996), par l'observation de la dégénérescence de cellules neuronales (Raghupathi et al., 2000 ; Smith et al., 1991; Smith et al., 1995).

Il convient de préciser que, lors de protocoles expérimentaux utilisant aussi le dispositif d'induction de rotation pour générer des sollicitations similaires à celles simulées dans le présent travail, des tests de comportement (tels que le labyrinthe aquatique de Morris) ont été utilisés pour observer les effets des traumatismes sur le comportement des rats. Les déficits cognitifs et de navigation spatiale typiquement caractérisés par ces tests ont été observés. Par conséquent, même si le modèle à éléments finis ne sera pas ici confronté aux comportements faisant suite à la récupération post-anesthésie, l'hippocampe a été inclus dans l'étude du fait des similarités des sollicitations.

Le choix de l'hypothalamus, du cortex pariétal et du thalamus comme autres régions d'intérêt est plus directement lié au contrôle de la conscience.

Même si les mécanismes précis pour la perte de conscience ne sont toujours pas entièrement définis, plusieurs entités anatomiques sont considérées par les neurosciences comme ayant un rôle dans ces mécanismes. Chez l'homme, différents composants du cerveau vont gouverner des fonctions spécifiques, même si aucun d'entre eux ne va agir de

façon isolée : une interconnectivité existe. Ainsi, le maintien ou la perte de conscience dépend de l'interaction entre le tronc cérébral, le thalamus, l'hypothalamus et l'activité corticale. En particulier, le système d'activation réticulaire du tronc cérébral, qui reçoit des signaux de la part de l'hypothalamus et du cortex cérébral, doit être intact pour l'état de conscience. Les corps cellulaires du système d'activation sont situés dans le thalamus.

Il est à noter que les régions d'intérêt choisies sont analysées dans les simulations en corrélation avec l'inconscience observée, et non pas en tant que cause de cette dernière.

### 3.2.3 Contraintes de Von Mises

Les contraintes de Von Mises ont été mesurées dans les quatre régions principales incriminées à la sous-section 3.2.2. Pour chacune de ces régions, des mesures moyennées ont été entreprises. Ainsi, les courbes des contraintes de Von Mises ont été extraites pour 22 éléments de l'hippocampe, 24 éléments du cortex pariétal, 24 éléments du thalamus et 20 éléments de l'hypothalamus. Puis une courbe moyenne arithmétique a été calculée pour chacune des régions.

Les résultats sont présentés sur les figures 88 et 89.

### 3.2.4 Déformations principales et taux de déformation

Les déformations principales (« *first principal strains* ») ont été mesurées dans le modèle suivant le même processus que pour les contraintes de Von Mises : les valeurs reportées sont issues de courbes moyennées, calculées à partir des mêmes éléments que pour les contraintes de Von Mises.

Les taux de déformation ont ensuite été obtenus en dérivant les courbes moyennées de déformation. Les maxima en ont été extraits.

Les résultats sont présentés sur les figures 90 à 93.

# Contraintes de Von Mises (kPa)

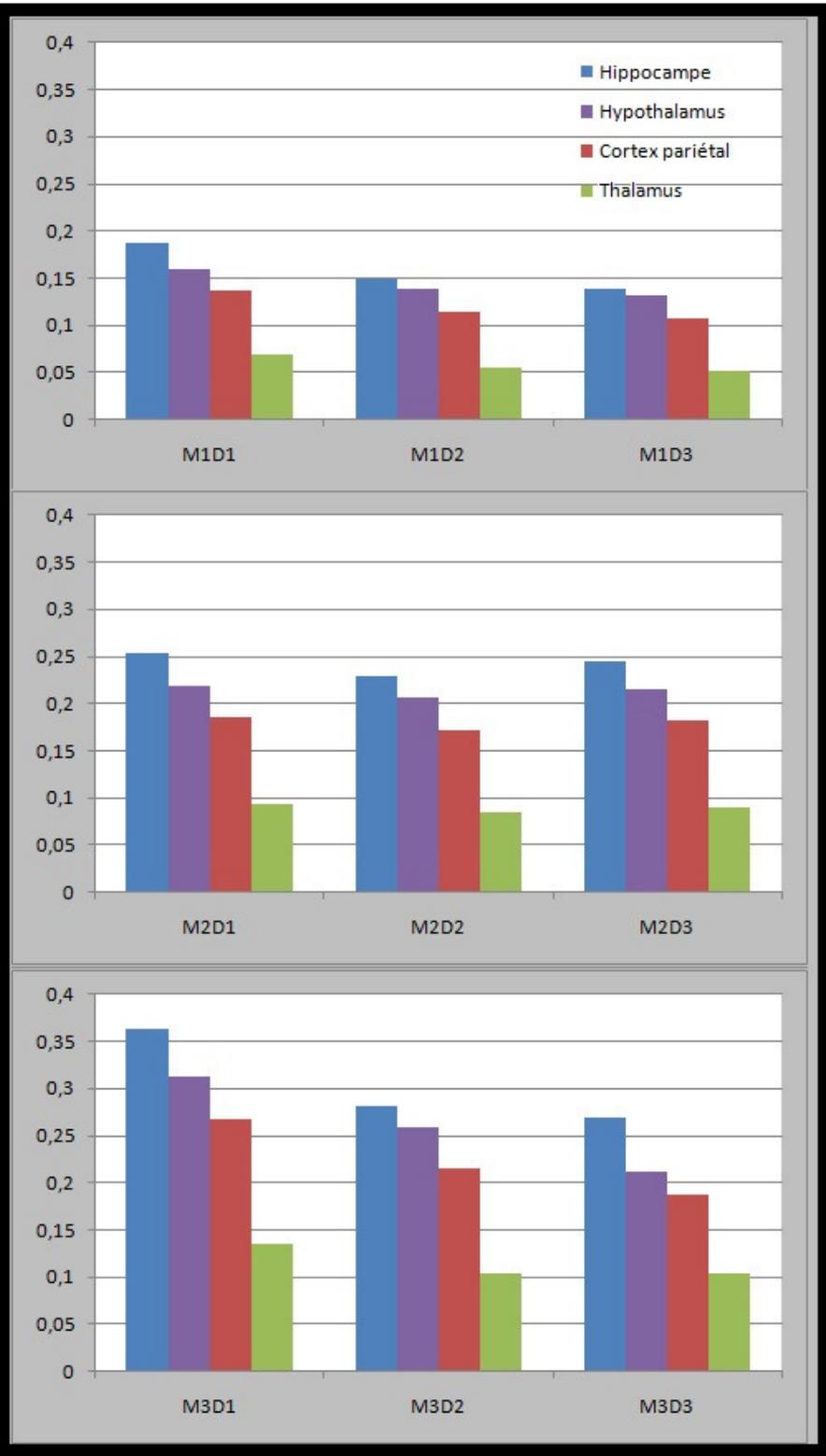


Figure 88 : Contraintes de Von Mises du modèle. Les sollicitations sont groupées par amplitudes communes (de haut en bas : M1, M2, M3). Chaque histogramme présente les résultats par durées croissantes d'accélération (de D1 à D3).

# Contraintes de Von Mises (kPa)

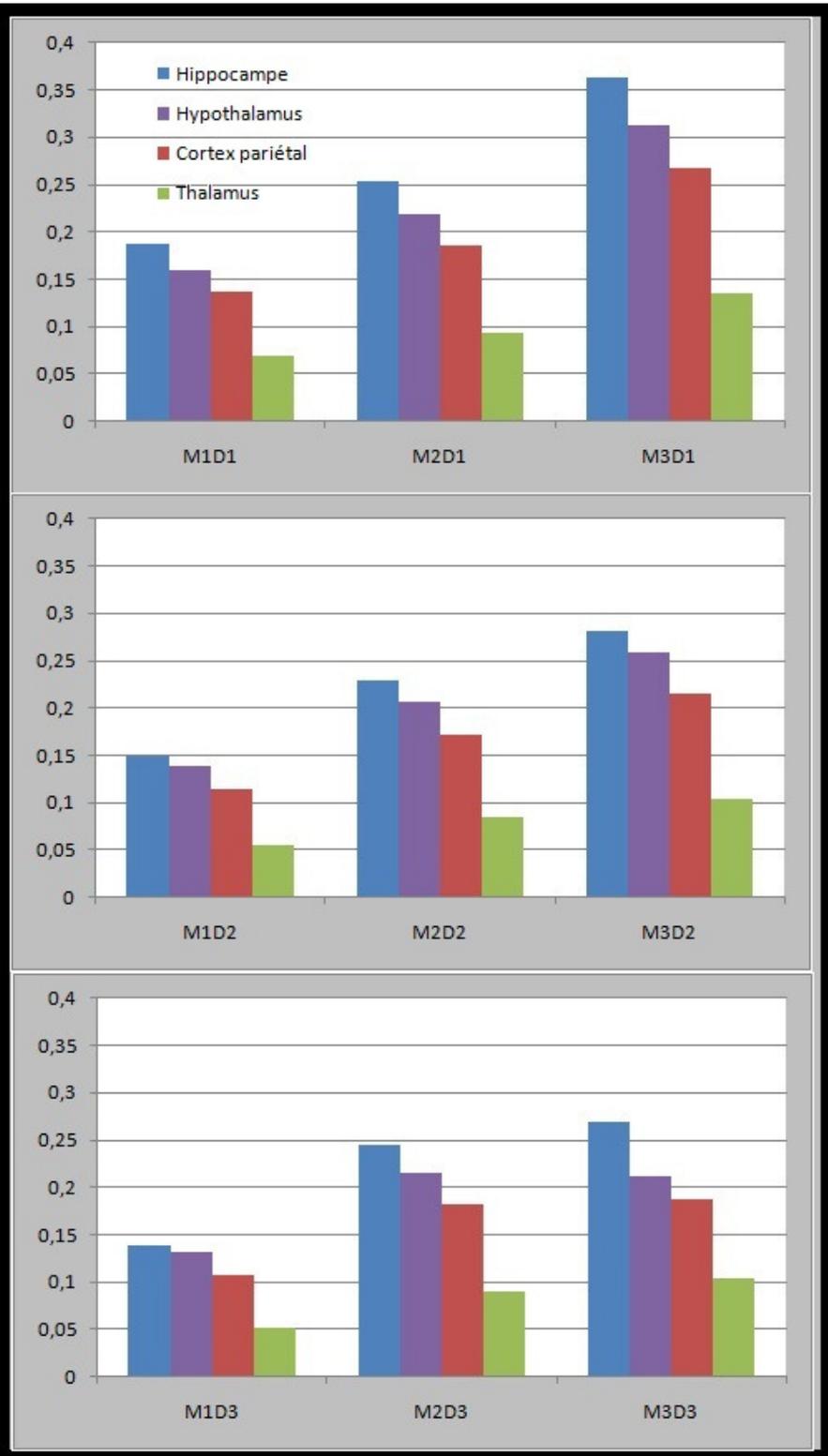


Figure 89 : Contraintes de Von Mises du modèle. Les sollicitations sont groupées par durées communes (de haut en bas : D1, D2, D3). Chaque histogramme présente les résultats par amplitudes croissantes d'accélération (de M1 à M3).

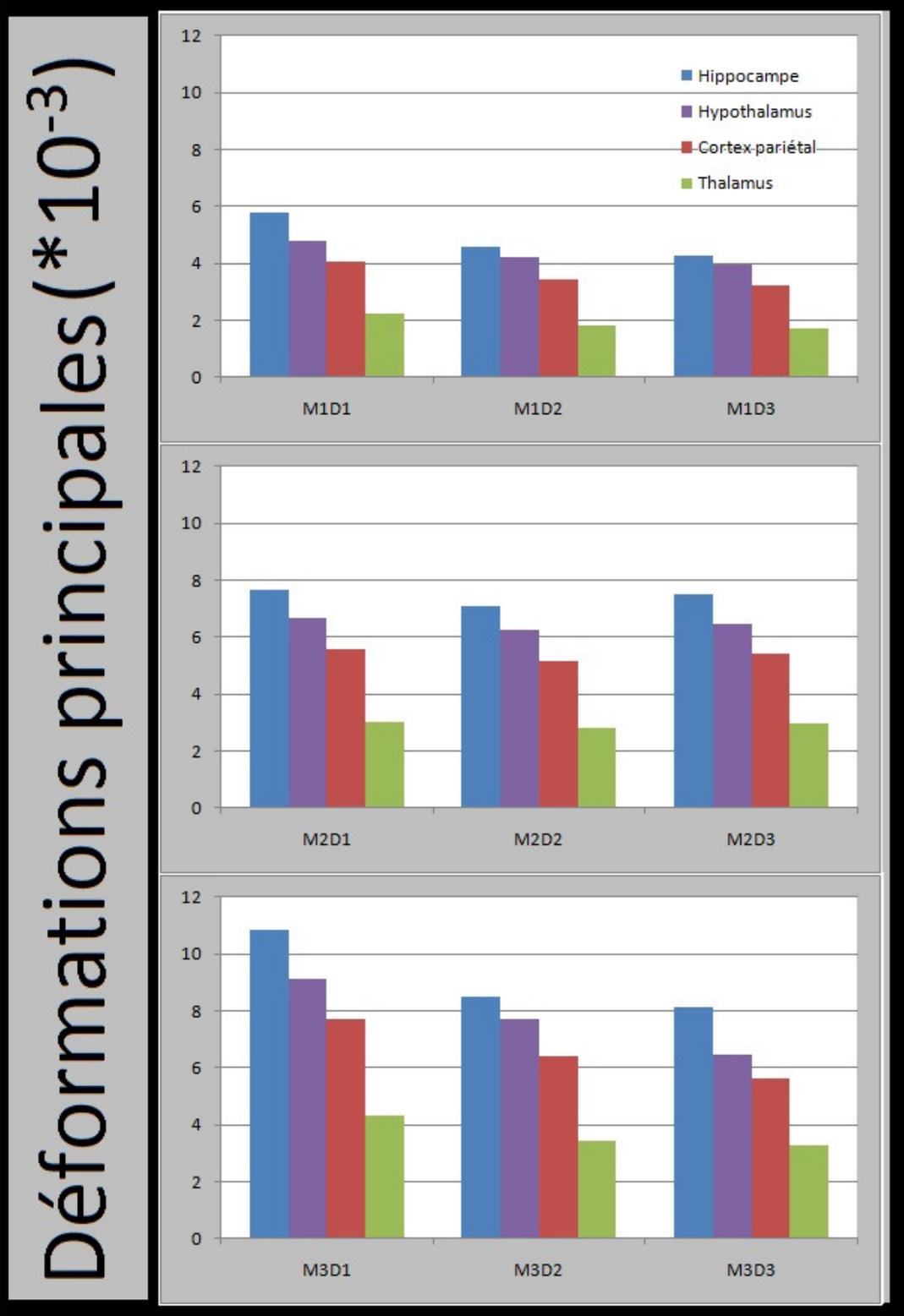


Figure 90 : Déformations principales du modèle. Les sollicitations sont groupées par amplitudes communes (de haut en bas : M1, M2, M3). Chaque histogramme présente les résultats par durées croissantes d'accélération (de D1 à D3).

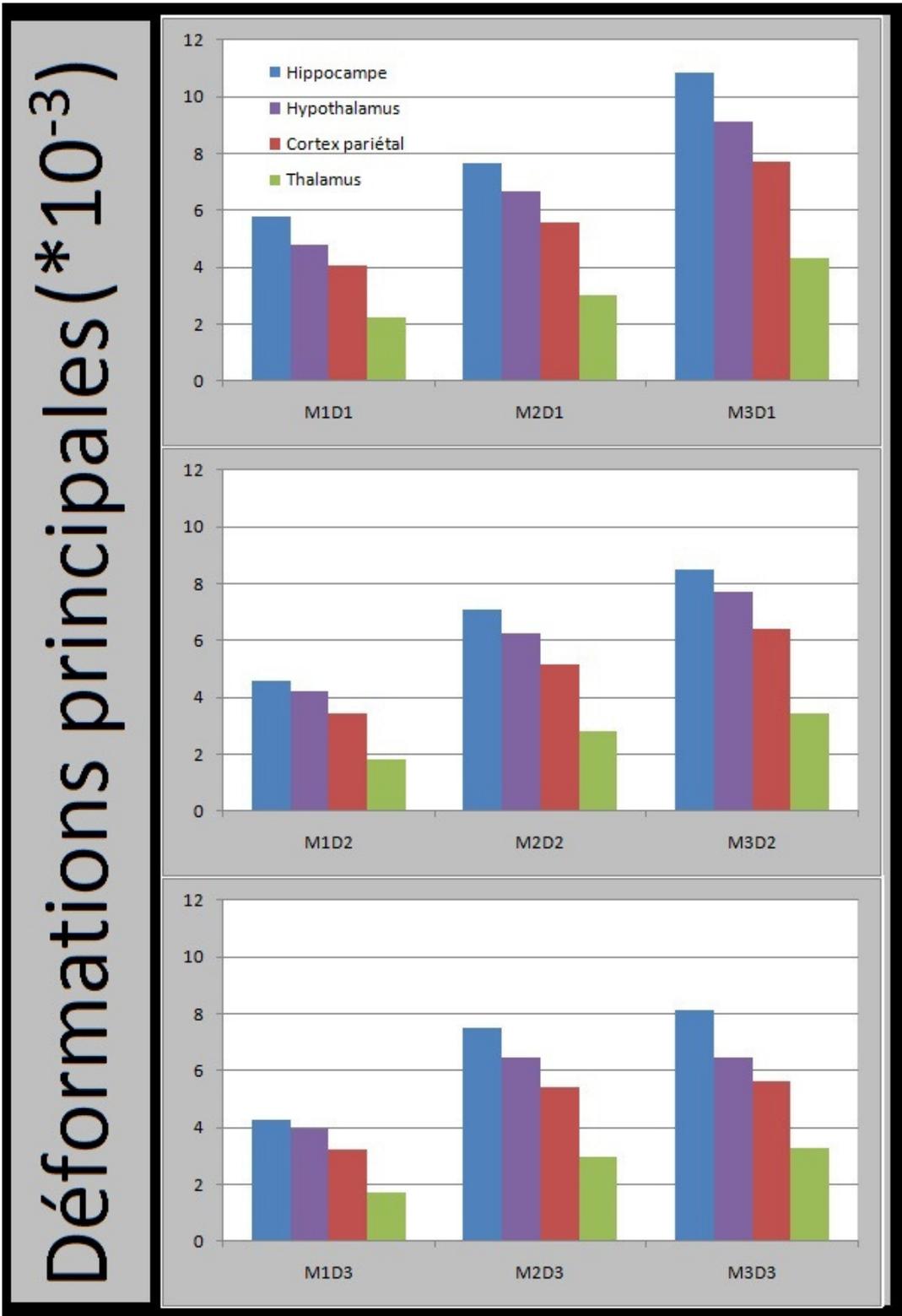


Figure 91 : Déformations principales du modèle. Les sollicitations sont groupées par durées communes (de haut en bas : D1, D2, D3). Chaque histogramme présente les résultats par amplitudes croissantes d'accélération (de M1 à M3).

Taux de déformation ( $*10^{-2}ms^{-1}$ )

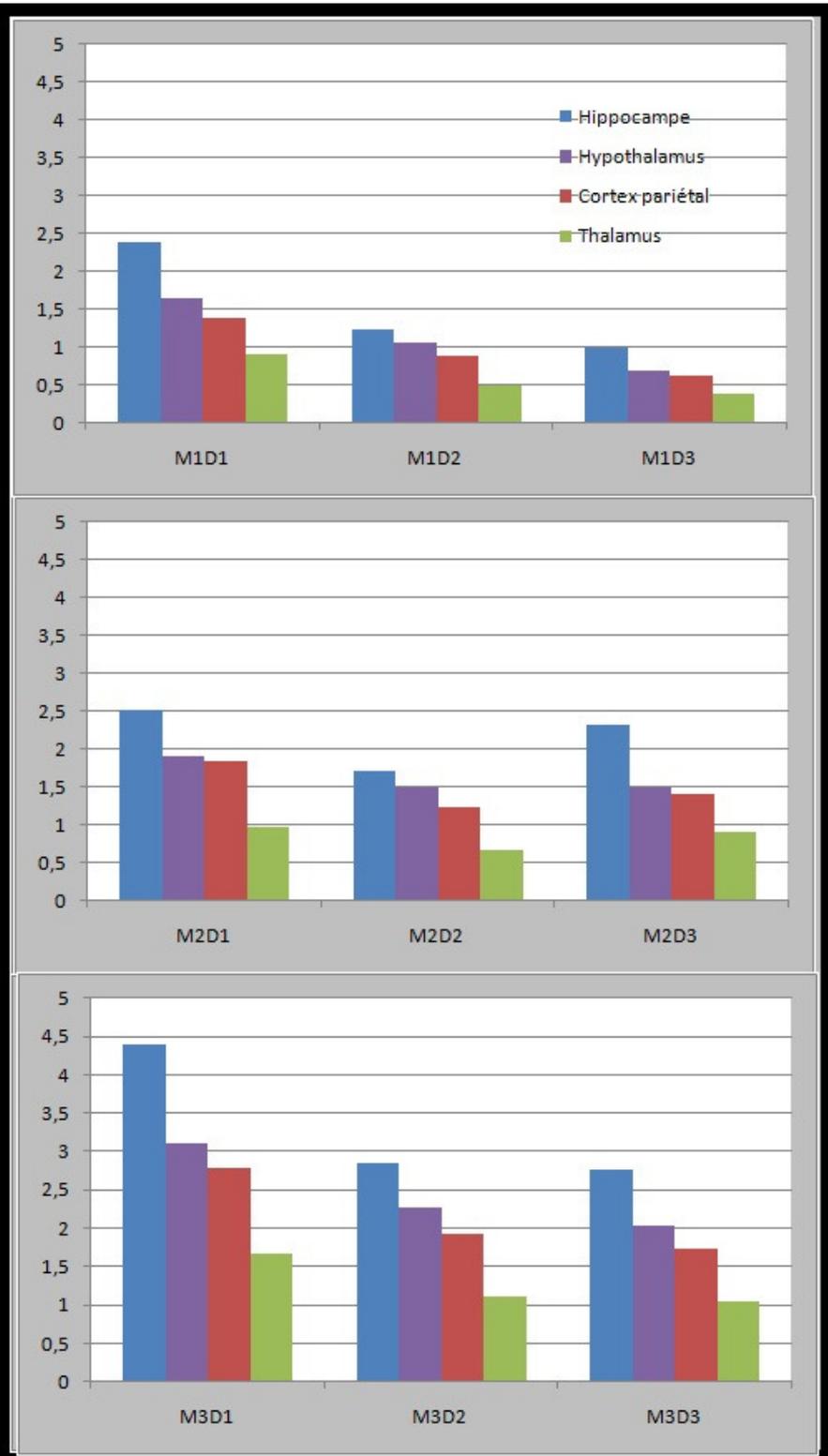


Figure 92 : Taux de déformation du modèle. Les sollicitations sont groupées par amplitudes communes (de haut en bas : M1, M2, M3). Chaque histogramme présente les résultats par durées croissantes d'accélération (de D1 à D3).

Taux de déformation ( $\cdot 10^{-2} \text{ms}^{-1}$ )

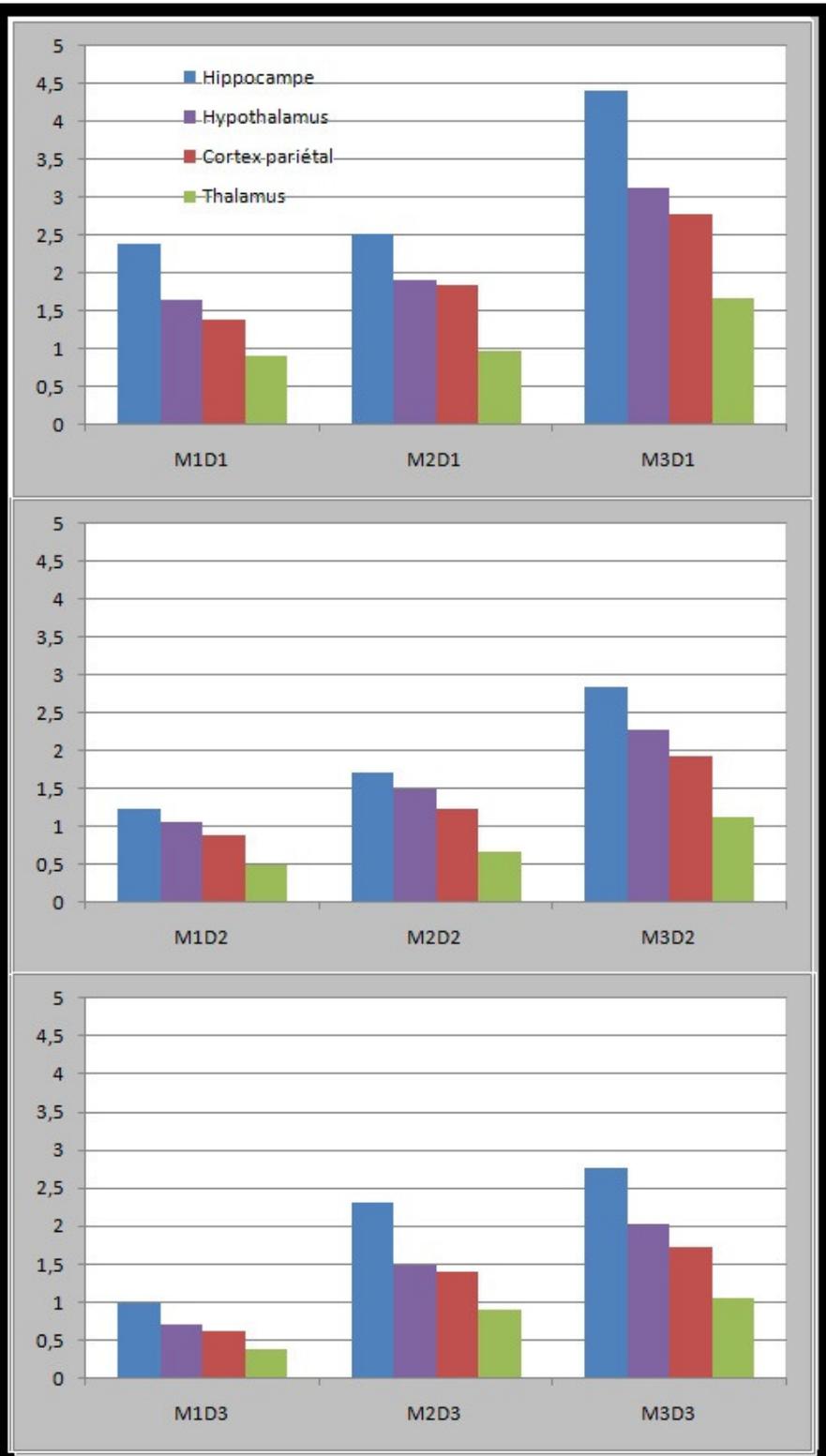


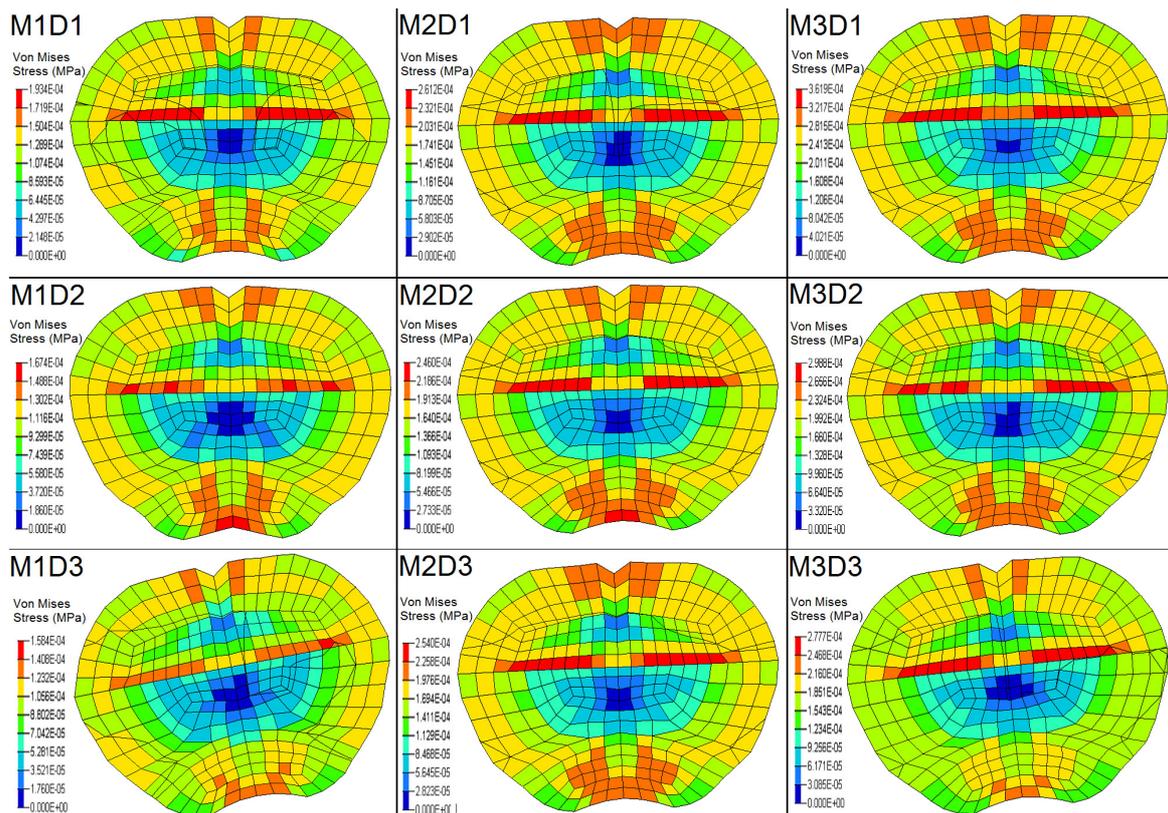
Figure 93 : Taux de déformation du modèle. Les sollicitations sont groupées par durées communes (de haut en bas : D1, D2, D3). Chaque histogramme présente les résultats par amplitudes croissantes d'accélération (de M1 à M3).

### 3.3 Exploitation des résultats

#### 3.3.1 Analyse des distributions observées des grandeurs mécaniques

Ainsi que l'a évoqué la section 3.2.1, les contraintes de Von Mises, déformations principales et taux de déformation maximaux sont observés dans l'hippocampe. L'analyse des figures 88 à 93 montre l'importance relative de chaque zone. Les trois paramètres mécaniques sont les plus importants dans l'hippocampe, puis dans l'hypothalamus, avant de diminuer dans le cortex pariétal et enfin le thalamus.

Les figures 94 et 95 mettent en évidence la prépondérance de l'hippocampe.



**Figure 94 : Illustration d'une même coupe coronale, passant par le centre de l'hippocampe, pour les neuf simulations au moment de la contrainte de Von Mises maximale. Les éléments en rouge au centre de chaque coupe appartiennent à l'hippocampe. Ceux en orange en bas de coupe sont en partie dans l'hypothalamus.**

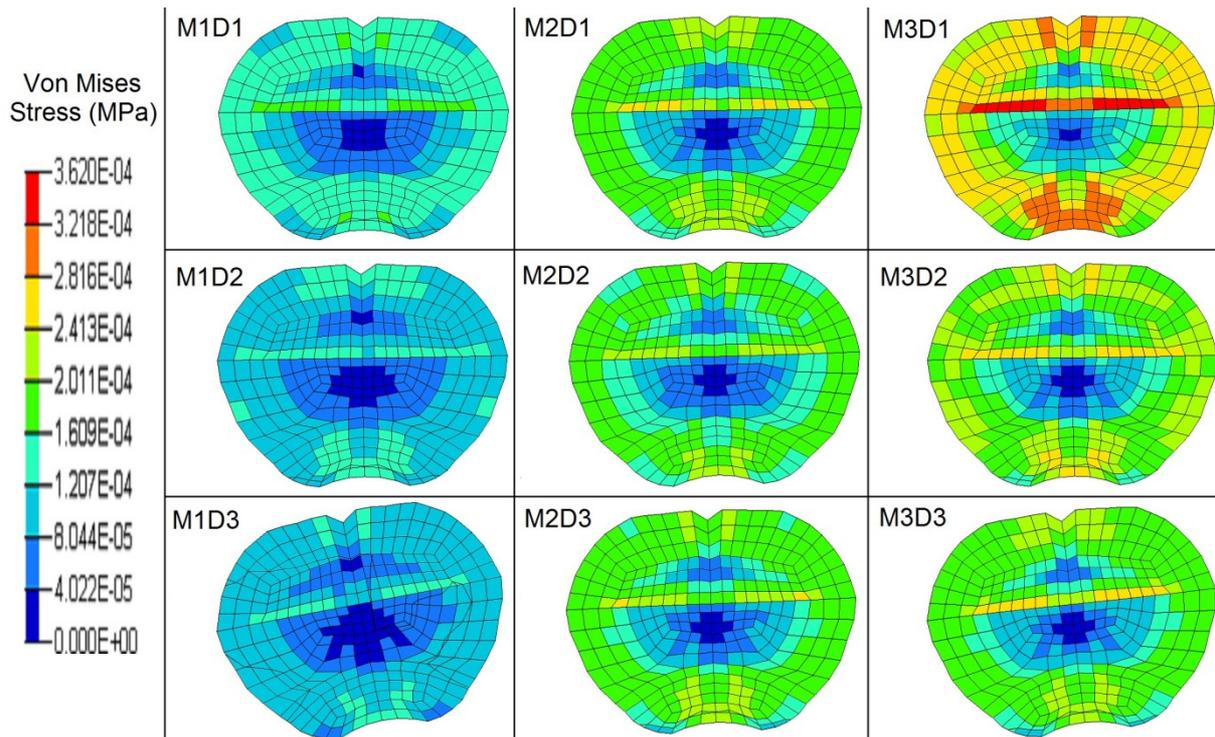


Figure 95 : Cette figure illustre les mêmes phénomènes que la figure 94, mais en attribuant une échelle commune aux 9 simulations.

### 3.3.2 Influence des caractéristiques de sollicitation

Contraintes de Von Mises, déformations principales et taux de déformation sont influencés de la même manière par les paramètres de la sollicitation d'accélération angulaire :

- Les figures 88, 90 et 92 montrent que, pour une amplitude donnée, l'influence de la durée d'accélération n'est pas significative. Ceci est valable pour les 4 régions.
- A l'opposé, pour une durée fixée, les grandeurs mécaniques vont croître avec l'augmentation de l'amplitude de sollicitation, ainsi que l'illustrent les figures 89, 91 et 93.

Si l'influence de l'amplitude était attendue, l'absence d'impact visible de la durée s'est pour sa part montrée plus surprenante. Le raisonnement suivant a été émis : les valeurs reportées sont toujours des valeurs pics, issues des signaux et grandeurs observées. Or, pour une contrainte d'amplitude déterminée, le profil temporel va grandement changer les conséquences qu'elle peut produire (figure 96).

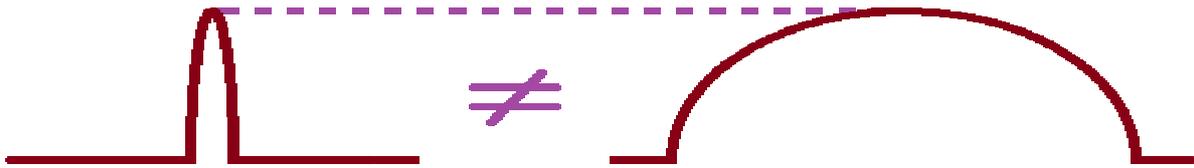


Figure 96 : Illustration des variations d'application de contraintes non prises en compte par la notion de valeur pic.

Par conséquent de nouveaux indicateurs mécaniques ont été proposés.

### 3.3.3 Définition de nouvelles grandeurs mécaniques : « contrainte-temps » et « déformation-temps »

L'idée directrice a été de proposer une grandeur mécanique qui ne prenne pas uniquement en compte un maximum, mais aussi la forme globale de l'évolution temporelle. Ceci a conduit à définir des indicateurs basés sur une méthode intégrative : la « contrainte-temps » et la « déformation-temps ».

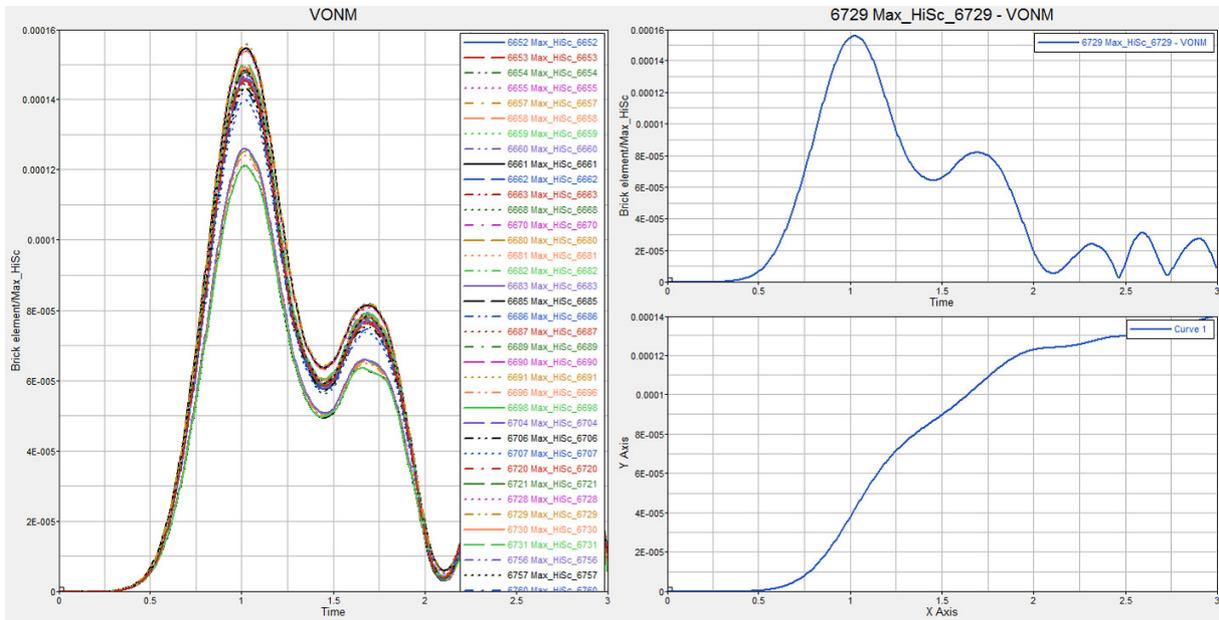


Figure 97 : Processus de création de la « contrainte-temps » au niveau de l'hippocampe

La figure 97 illustre la création de la « contrainte-temps » d'une région d'intérêt. La fenêtre de gauche de la figure 97 montre les courbes typiques de contraintes de Von Mises obtenues lors des simulations. La fenêtre en haut à droite est la courbe moyenne issue de ces courbes élémentaires. Enfin, en bas à droite est présentée l'intégrale temporelle de la courbe de contrainte moyenne. La « contrainte-temps » est définie à partir de cette intégrale : il s'agit de la valeur de l'intégrale après une durée équivalente à celle du pulse d'accélération. Cette durée est généralement aussi la durée d'application principale des contraintes de Von Mises.

Selon le même principe, la « déformation-temps » est estimée à partir des courbes élémentaires de déformations, par intégration.

### 3.3.4 Résultats des nouvelles grandeurs

Ainsi que le montrent les figures 98 à 101, les nouveaux indicateurs de « contrainte-temps » et de « déformation-temps » présentent une meilleure corrélation avec les paramètres de sollicitations :

- L'influence de l'amplitude d'accélération pour une durée de sollicitation donnée est toujours présente.
- Par contre, désormais, la « contrainte-temps » et la « déformation-temps » voient leurs valeurs augmenter avec la durée de sollicitation pour une amplitude donnée.

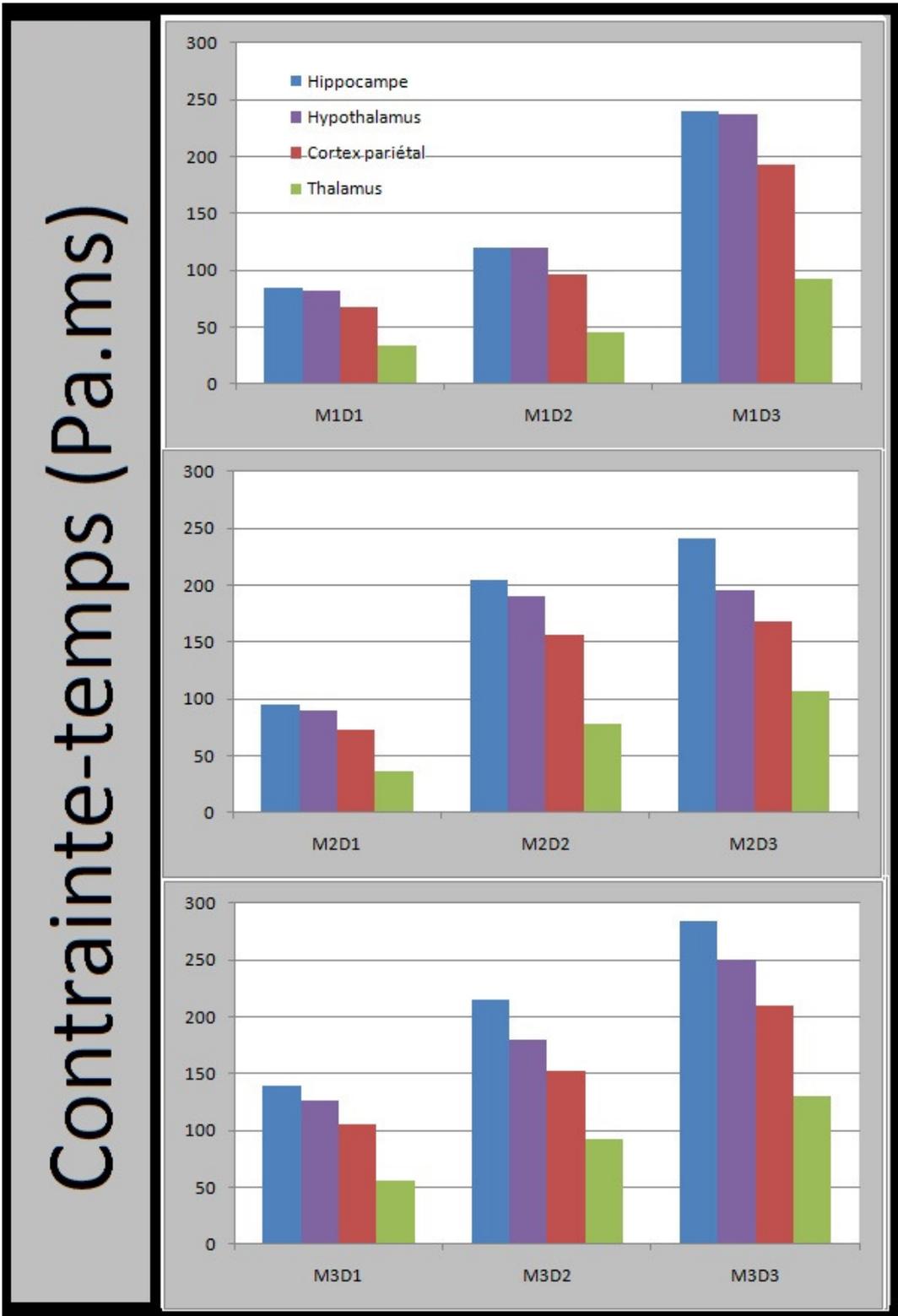


Figure 98 : « Contrainte-temps » du modèle. Les sollicitations sont groupées par amplitudes communes (de haut en bas : M1, M2, M3). Chaque histogramme présente les résultats par durées croissantes d'accélération (de D1 à D3).

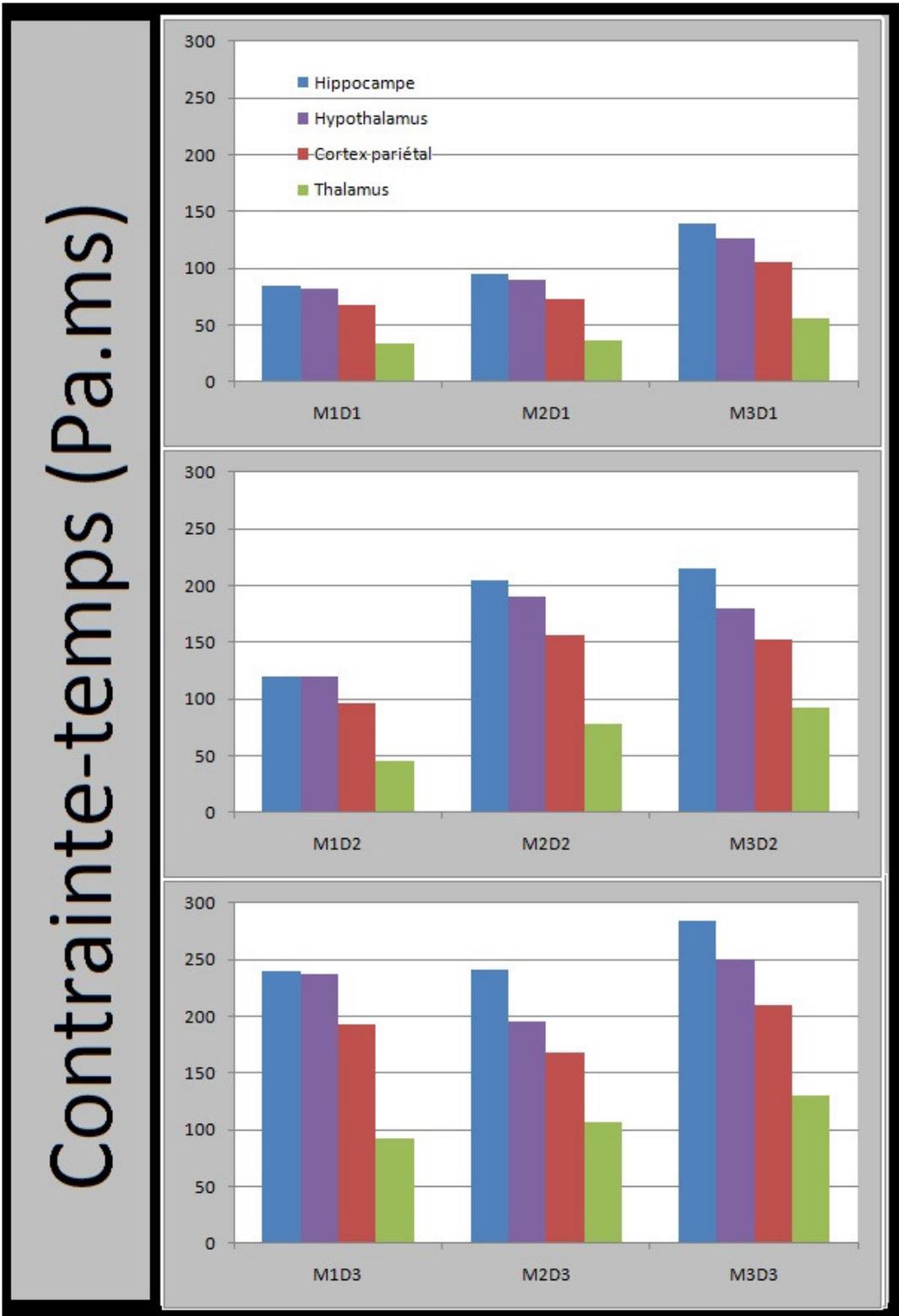


Figure 99 : « Contraintes-temps » du modèle. Les sollicitations sont groupées par durées communes (de haut en bas : D1, D2, D3). Chaque histogramme présente les résultats par amplitudes croissantes d'accélération (de M1 à M3).

# Déformation-temps (\*10<sup>-3</sup>ms)

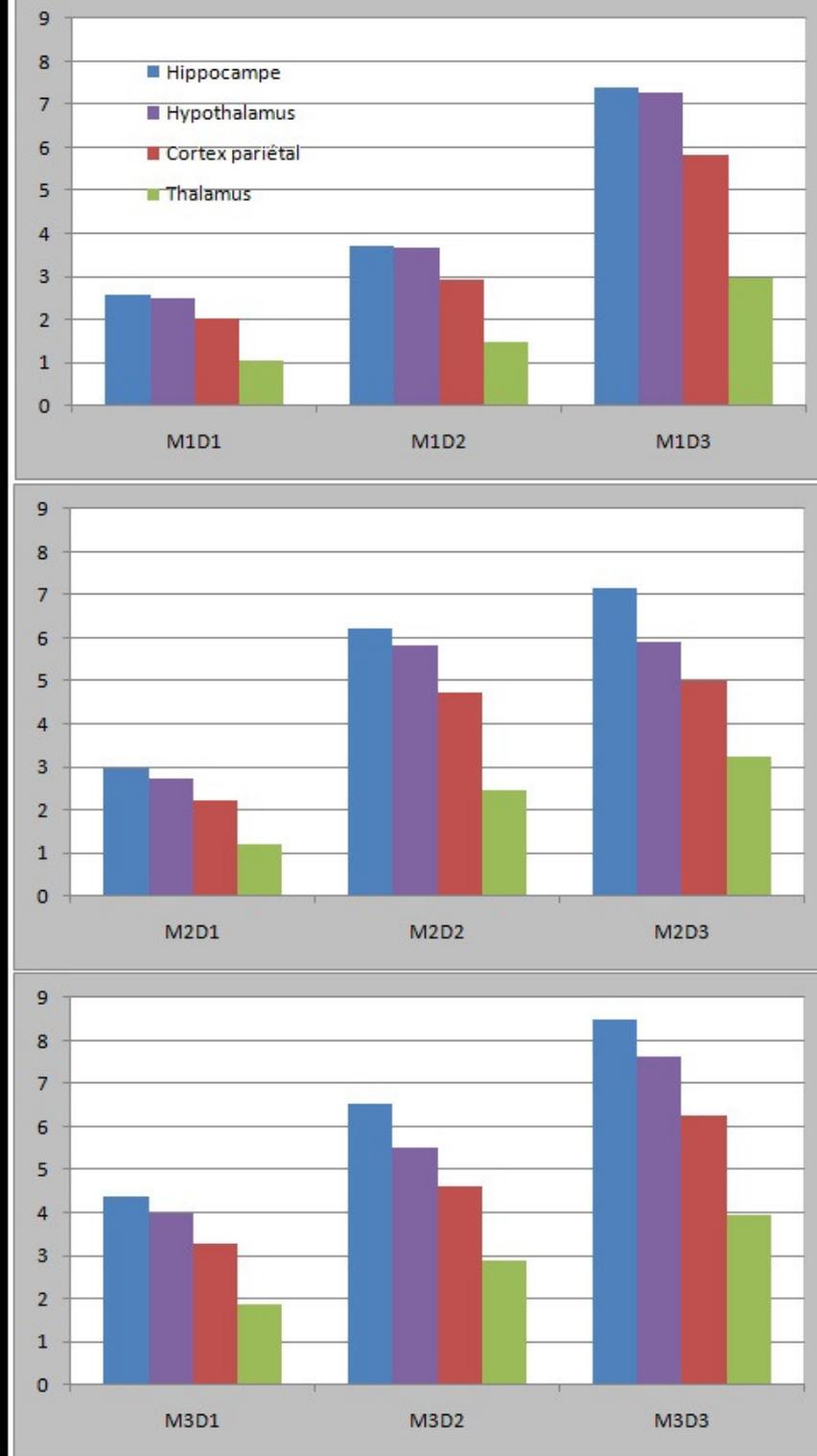


Figure 100 : « Déformation-temps » du modèle. Les sollicitations sont groupées par amplitudes communes (de haut en bas : M1, M2, M3). Chaque histogramme présente les résultats par durées croissantes d'accélération (de D1 à D3).

# Déformation-temps (\*10<sup>-3</sup>ms)

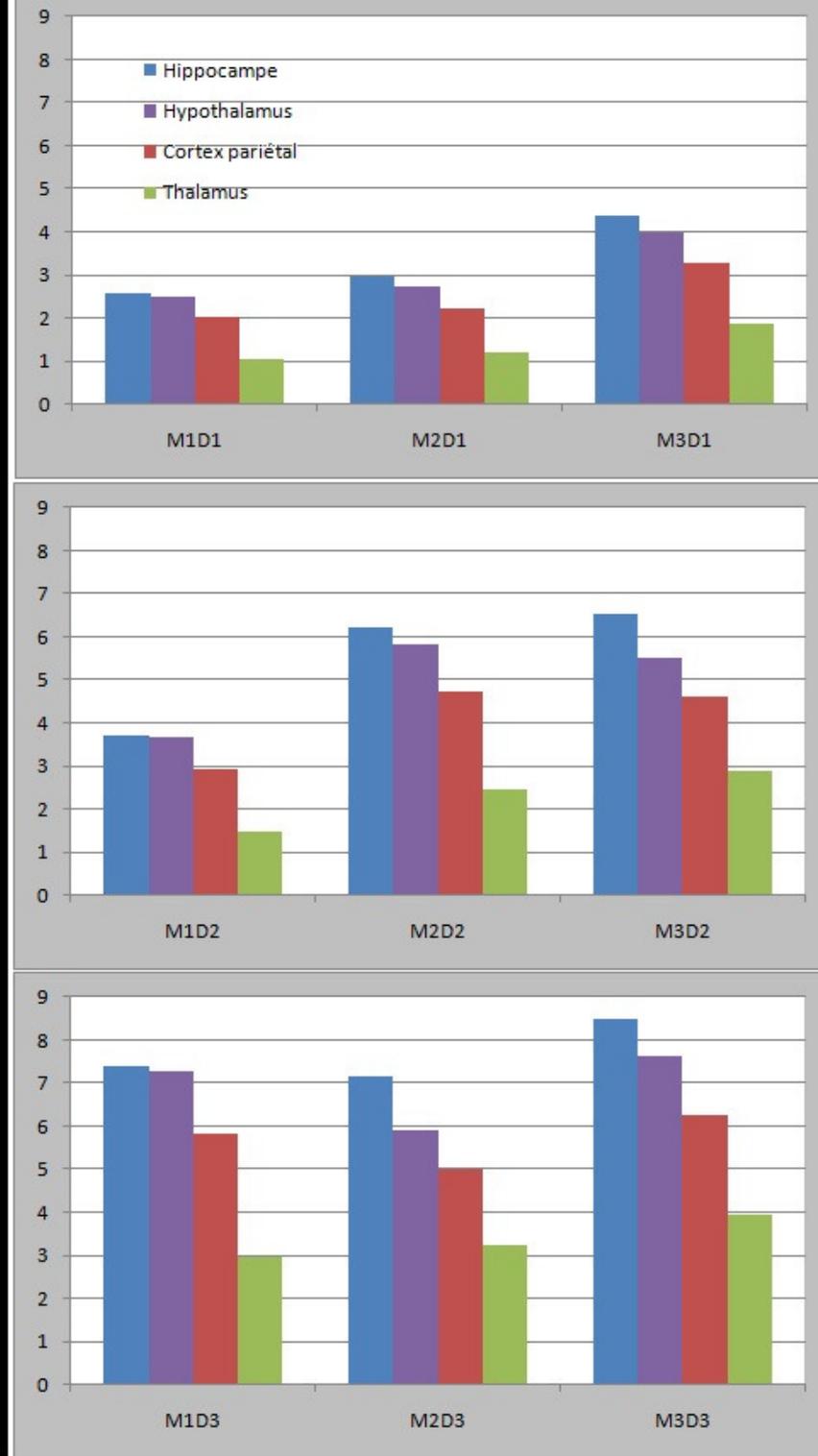


Figure 101 : « Déformations-temps » du modèle. Les sollicitations sont groupées par durées communes (de haut en bas : D1, D2, D3). Chaque histogramme présente les résultats par amplitudes croissantes d'accélération (de M1 à M3).

### 3.3.5 Corrélations des grandeurs mécaniques avec les données expérimentales

La figure 102 illustre la confrontation des contraintes de Von Mises et des contraintes-temps dans la région de l'hippocampe avec les données expérimentales que sont les durées d'inconscience et les observations histologiques d'astrocytose dans cette région.

Il apparaît que les contraintes de Von Mises augmentent conjointement avec les temps d'inconscience lorsque la durée de sollicitation est fixée (D2). A l'opposé, il n'existe pas de corrélation entre l'évolution des durées d'inconscience et celles des contraintes lorsque la durée de la sollicitation angulaire varie (à amplitude M2 fixe).

L'indicateur de contrainte-temps se révèle plus satisfaisant : son évolution globale est similaire à celles des temps d'inconscience et des observations histologiques.

De même, la figure 103 illustre la confrontation des contraintes de Von Mises et des contraintes-temps dans la région du cortex pariétal, avec les données expérimentales que sont les durées d'inconscience et les observations histologiques de dégâts structurels dans cette région.

A nouveau, les contraintes de Von Mises augmentent conjointement avec les temps d'inconscience lorsque la durée de sollicitation est fixée (D2). Mais pour une amplitude de sollicitation fixée (M2), il n'existe pas de corrélation entre l'évolution des durées d'inconscience et celle des contraintes, pour une augmentation des durées de la sollicitation.

Ici aussi, l'indicateur de contrainte-temps se révèle plus satisfaisant : son évolution globale est comparable à celles des temps d'inconscience et des observations histologiques.

Les mêmes conclusions seraient obtenues en substituant les déformations principales aux contraintes de Von Mises, et les déformations-temps aux contraintes-temps.

Par conséquent, les nouveaux indicateurs contrainte-temps et déformation-temps apparaissent plus aptes à prédire les lésions mineures engendrées par ce type de sollicitation angulaire.

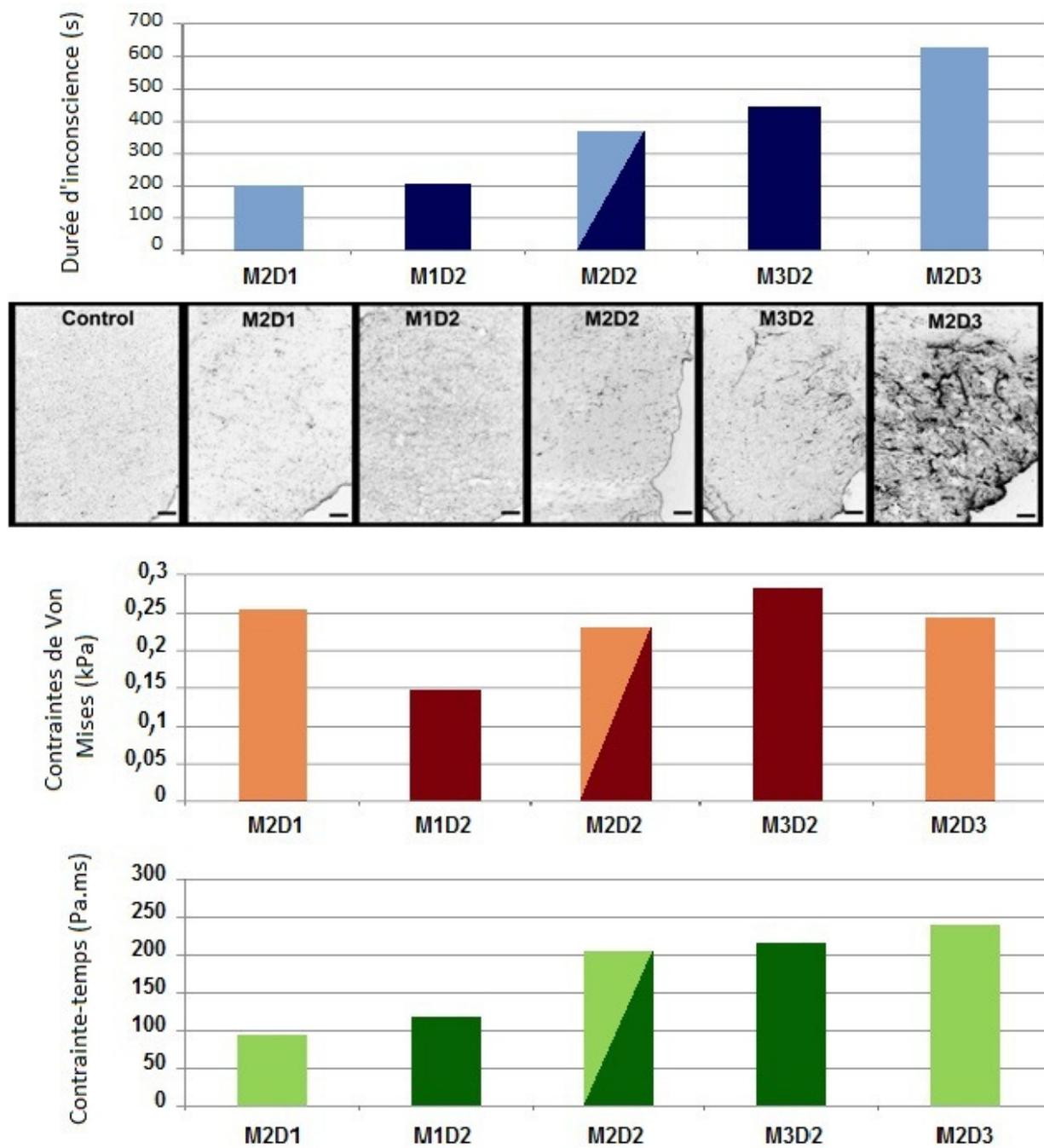


Figure 102 : Comparaison des résultats à l'hippocampe. De haut en bas : durées d'inconscience de chaque groupe; astrocytose observée dans l'hippocampe ; valeurs maximales des contraintes de Von Mises à l'hippocampe ; valeurs estimées de la contrainte-temps à l'hippocampe. (Lamy et al., 2011)

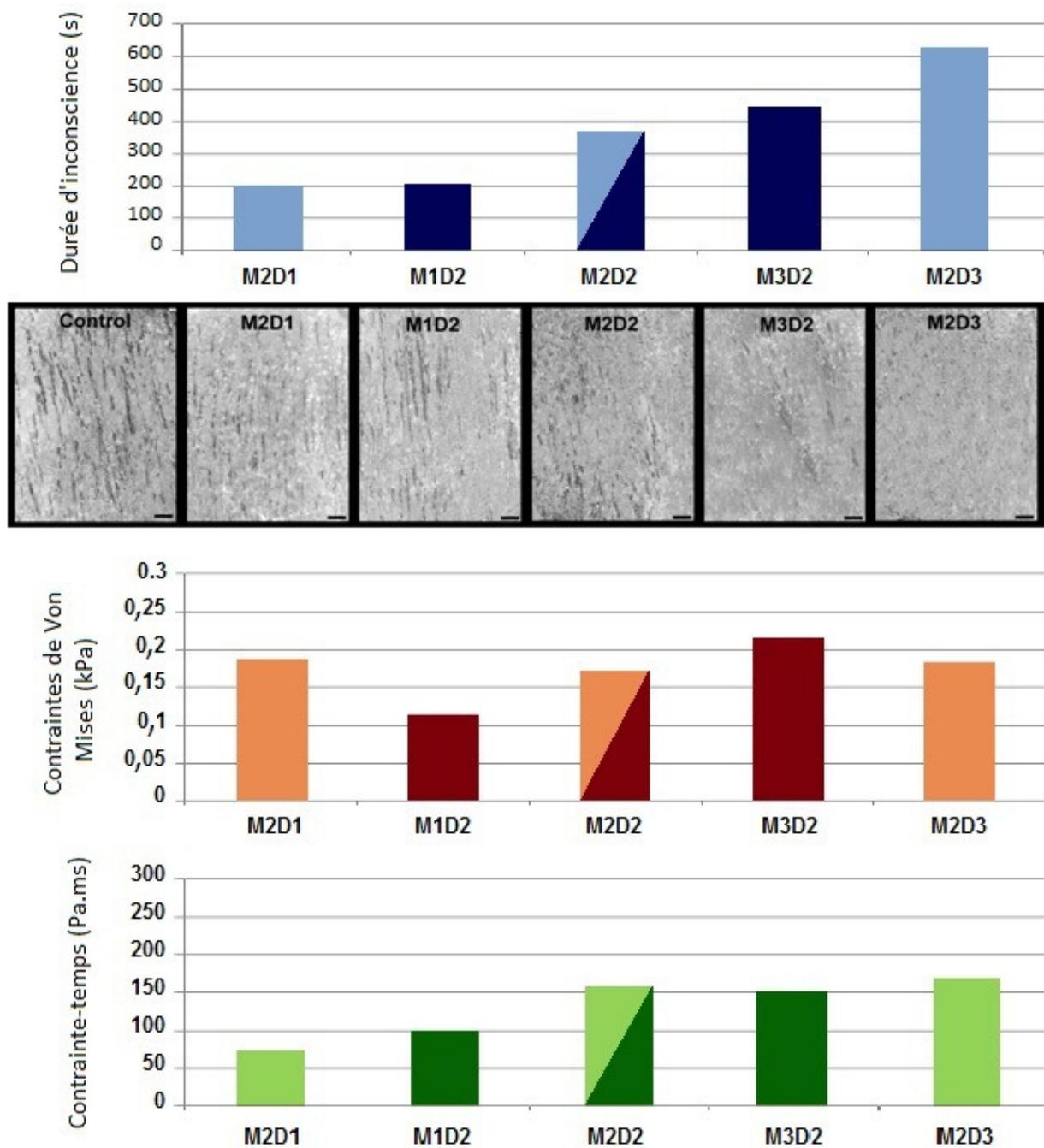


Figure 103 : Comparaison des résultats dans le cortex pariétal. De haut en bas : durées d'inconscience de chaque groupe; dégâts structurels dans le cortex pariétal; valeurs maximales des contraintes de Von Mises; valeurs estimées de la contrainte-temps. (Lamy et al., 2011)

**Chapitre IV**  
**Protocole d'accélération**  
**angulaire en plan sagittal –**  
**Etude de lésions cérébrales**  
**sévères**

# 1 Expériences de la Chalmers University of Technology

## 1.1 Objectifs de ces expériences

Le modèle expérimental créé à l'Université de Chalmers par J.Davidsson et al. est un modèle animal *in vivo* dont l'objectif est de produire des lésions cérébrales par induction d'un mouvement de rotation dans un plan sagittal. Plus précisément, le modèle vise à générer des lésions axonales diffuses, fréquemment associées aux sollicitations d'accélération rotationnelle. Un dispositif d'accélération de la tête a été construit pour permettre la création des sollicitations désirées. La partie d'analyse des expériences repose sur une étude histologique faisant intervenir des marqueurs associés aux lésions axonales.

## 1.2 Protocole expérimental

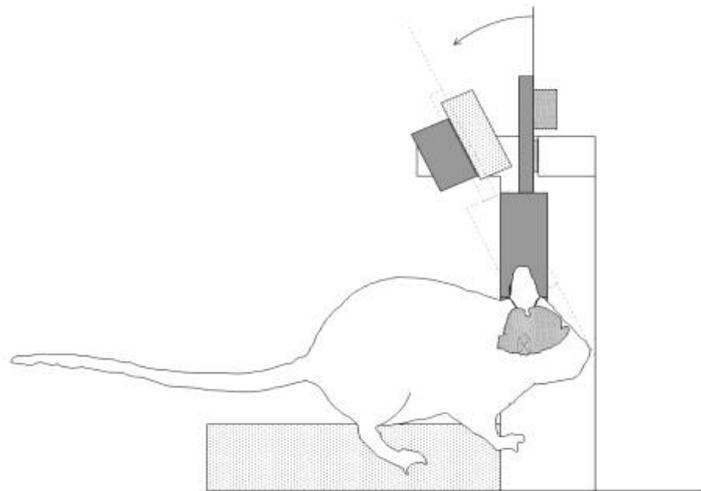
Le protocole est celui initialement décrit en section 4.4.2 du chapitre I.

L'échantillon de l'expérience est composé de 91 rats Sprague-Dawley, principalement mâles, pesant 435 g en moyenne. Parmi ces rats, 25 ont servi de contrôle et n'ont reçu aucune sollicitation.

En phase de préparation, chacun d'entre eux a été anesthésié. Une incision médiane a été faite au niveau de la peau et du périoste de la voûte du crâne. L'os sous-jacent a été libéré de tout tissu adhérent. Ensuite, une plaque incurvée, nommée calotte crânienne (*skull cap*), a été fixée au crâne au moyen d'une colle dentaire. Après 15 minutes d'attente, une plaque de fixation a été attachée à la calotte crânienne au moyen de deux vis. Cette plaque a ensuite été insérée dans le dispositif d'induction des accélérations rotationnelles où elle a été fixée à une barre pouvant entrer en rotation librement autour d'un axe horizontal. Dans cette configuration, le centre de gravité du cerveau se trouve situé environ 6,5 mm au-dessus du centre de rotation.

### 1.3 Description des sollicitations mises en jeu

Pour les animaux exposés au dispositif, la sollicitation traumatique subie est une accélération rotationnelle antéropostérieure de courte durée, environ 0,4 ms, dans un plan sagittal. La phase accélératrice initiale est suivie par une rotation vers l'arrière à vitesse constante. Enfin, la tête s'immobilise par une décélération dont l'amplitude vaut environ 25% de celle de l'accélération initiale.



**Figure 104 : Dispositif d'induction d'accélération angulaire (Baumgartner et al., 2009)**

Le mouvement de rotation est initié par un piston projeté balistiquement par air comprimé, qui vient entrer en contact avec une cible reliée à l'axe de rotation. L'arrêt du mouvement est permis par une mousse absorbante placée en bout de la course de la cible, de manière à ce que l'angle de rotation soit d'environ 30°. L'amplitude d'accélération sera conditionnée par l'énergie transmise par le piston et donc initialement par l'air comprimé, tandis que les propriétés d'amortissement de la mousse absorbante détermineront la phase de décélération.

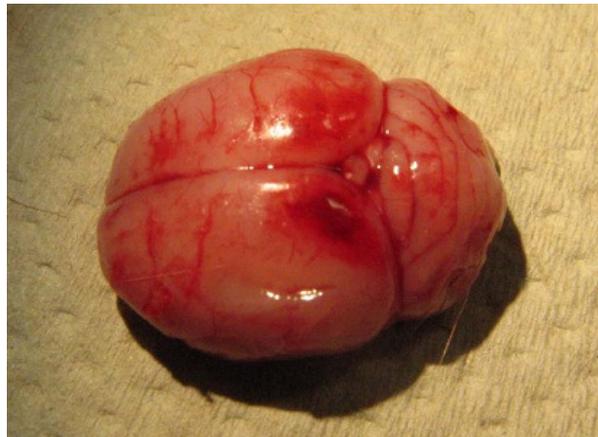
L'utilisation pratique du dispositif a conduit à la génération de sollicitations d'accélération dont les amplitudes se sont situées globalement entre 0,5 et 2,2 Mrad/s<sup>2</sup>. La durée moyenne de l'accélération est de 0,4 ms. Le signal d'accélération angulaire a été mesuré à l'aide d'un accéléromètre Isotron Endevco 2255B-01 qui a été monté sur la barre en rotation.

L'accéléromètre a été relié à un conditionneur de signal Endevco 4416B, et son signal a été numérisé à une fréquence de 200 kHz.

## 1.4 Résultats expérimentaux

Les animaux ont été euthanasiés pour permettre la tenue d'analyses histologiques des tissus cérébraux. Les temps de survie entre l'application du traumatisme et l'euthanasie ont été compris entre 2 heures et 5 jours. Pendant la phase de scarification des animaux, leur sang veineux a été recueilli, afin de permettre une analyse ultérieure du sérum. Par la suite, les cerveaux ont été extraits, puis soit fixés par perfusion, soit congelés directement.

Une première analyse a été effectuée des lésions macroscopiques obtenues. Aucun rat n'avait subi de fracture du crâne. Par contre, bon nombre d'entre eux présentaient des hémorragies au niveau de la surface supérieure du cortex (figure 105). Quelques individus ont présenté des hémorragies au niveau des bulbes olfactifs. Enfin, un nombre limité d'hémorragies intracérébrales ont été reportés pour les rats ayant subi les sollicitations les plus intenses.



**Figure 105 : De nombreuses hémorragies sont observées sur la surface supérieure de l'encéphale (Projet APROSYS 5, Rapport Public, Davidsson, 2008)**

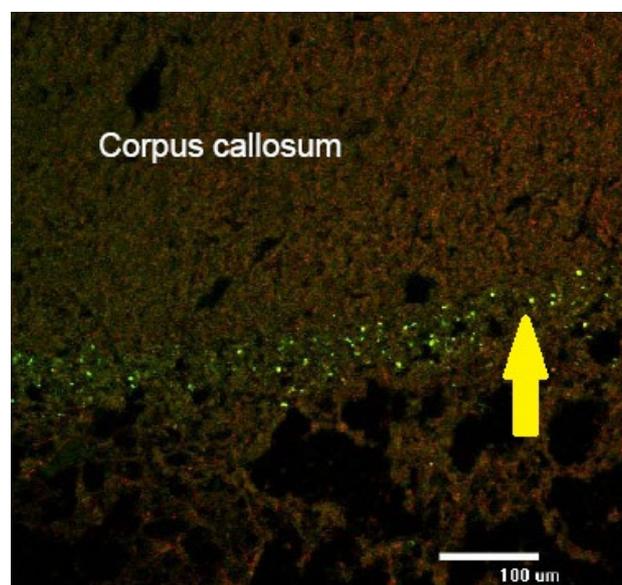
Ensuite, pour procéder à l'analyse lésionnelle de chacun des cerveaux recueillis, 14 sections coronales d'épaisseur micrométrique ont été coupées dans les régions frontale, centrale et occipitale. Ces coupes ont ensuite été traitées par marqueurs pour observer différents

phénomènes : ces phénomènes sont l'accumulation de la protéine précurseur amyloïde bêta ( $\beta$ -APP) et la présence de la cyclooxygénase 2 (COX2).

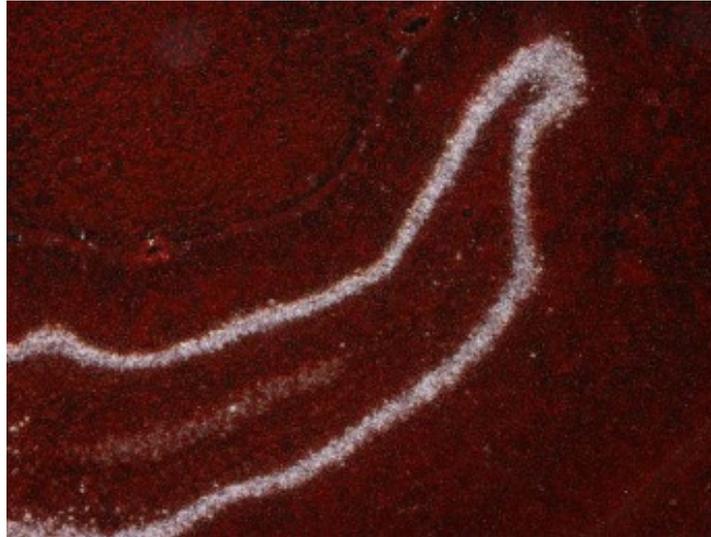
La  $\beta$ -APP (*Beta-Amyloid Precursor Protein*) est suspectée d'avoir un rôle dans la plasticité neurale. Cette protéine est produite naturellement ; mais en cas de lésion de l'axone, elle va s'accumuler à cause de la perturbation de la circulation dans l'axone. Par conséquent, les axones positifs au  $\beta$ -APP sont théoriquement endommagés (« mourants ») : les colorations  $\beta$ -APP sont en particulier fortement visibles dans les bulbes de rétraction typiques des lésions axonales diffuses.

La molécule COX2 est elle aussi produite naturellement. Sa concentration est plus forte dans les cellules présentes dans des sites subissant une inflammation. Par conséquent, une forte coloration de la molécule COX2 est supposée être corrélée avec des phénomènes de mort cellulaire.

Lors des phases d'analyse, deux coupes ont été choisies arbitrairement dans chacune des trois zones cérébrales (frontale, centrale, occipitale). Les niveaux de  $\beta$ -APP et COX2 ont alors été évalués par utilisations respectives d'un microscope confocal ou d'un microscope à lumière blanche.



**Figure 106 : Exemple de coloration des protéines  $\beta$ -APP (Projet APROSYS 5, Rapport Public, Davidsson, 2008)**



**Figure 107 : Exemple de coloration des molécules COX2 (Projet APROSYS 5, Rapport Public, Davidsson, 2008)**

Les impacts expérimentaux sur les têtes de rat ont montré une apparente corrélation entre d'une part la sévérité de la sollicitation, et les résultats histologiques d'autre part. Ainsi, le nombre d'axones positifs à la coloration par  $\beta$ -APP tend à augmenter rapidement à partir de  $1,1 \text{ Mrad/s}^2$ . En deçà de ce niveau, les colorations éventuelles observées ne sont pas jugées suffisamment significatives : il est alors considéré qu'il n'y a pas de lésions axonales, ou seulement à un faible niveau indécélable par le marqueur utilisé. Concernant l'augmentation des colorations par COX2, les résultats sont similaires, si ce n'est que le seuil présumé d'apparition notable de la coloration est estimé à environ  $900 \text{ krad/s}^2$ .

En termes de localisation, les forts niveaux d'observation de la protéine  $\beta$ -APP sont obtenus dans le corps calleux, l'hippocampe et le thalamus, soit dans des parties assez centrales du cerveau. La coloration COX2 est pour sa part fortement présente dans l'hippocampe, ainsi que dans plusieurs parties séparées du cortex dont le cortex cingulaire. Ces localisations sont schématisées sur les figures 108 et 109.

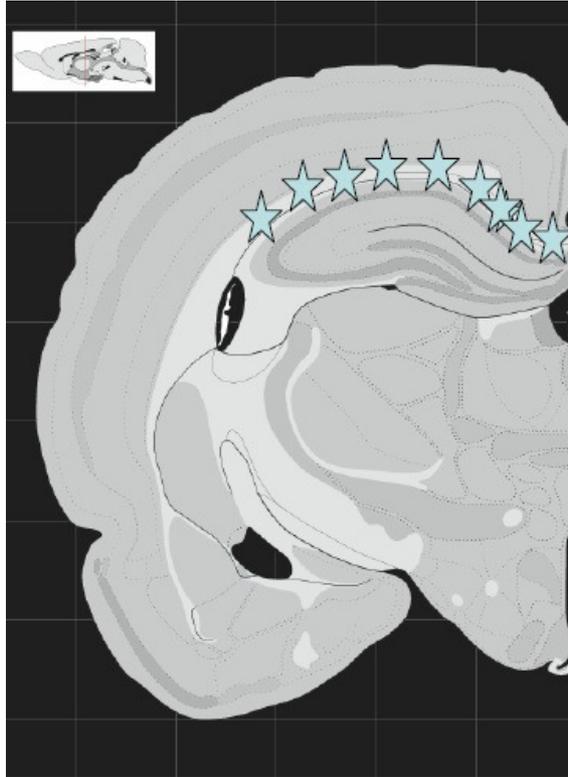


Figure 108 : Localisations principales des colorations de  $\beta$ -APP dans un plan coronal médian (Projet APROSYS 5, Rapport Public, Davidsson, 2008)

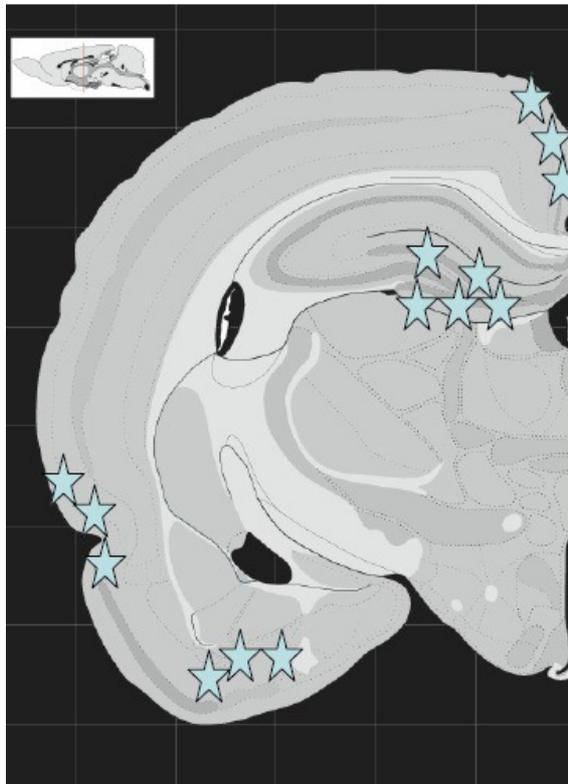


Figure 109 : Localisations principales des colorations COX2 dans un plan coronal médian (Projet APROSYS 5, Rapport Public, Davidsson, 2008)

## 2 Simulations numériques

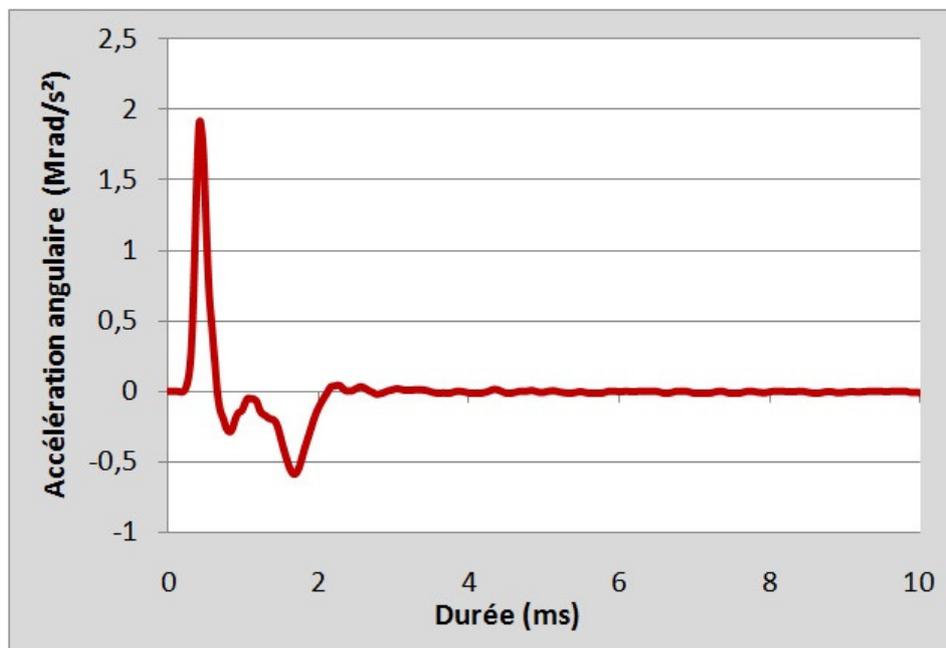
### 2.1 Reproduction par le modèle à éléments finis du dispositif expérimental

Les courbes d'accélération filtrées de 47 rats ont été transmises par la *Chalmers University* à notre équipe. Pour chacune de ces sollicitations, les niveaux des colorations  $\beta$ -APP et COX2 associées ont été fournis quand ils avaient été estimés.

La caractérisation du tissu cérébral employée est celle du cerveau « moyen » (cf. chapitre II), c'est-à-dire avec des modules de cisaillement à court et long termes respectifs de 10 kPa et de 2 kPa. Cette caractérisation a été choisie dans la continuité des simulations du chapitre précédent.

Pour chaque sollicitation, le pulse d'accélération expérimental a été appliqué au crâne rigide pour conférer le mouvement de rotation à l'ensemble du modèle.

Les simulations ont été menées avec le code de calcul Radioss. Les 10 premières millisecondes ont été calculées.



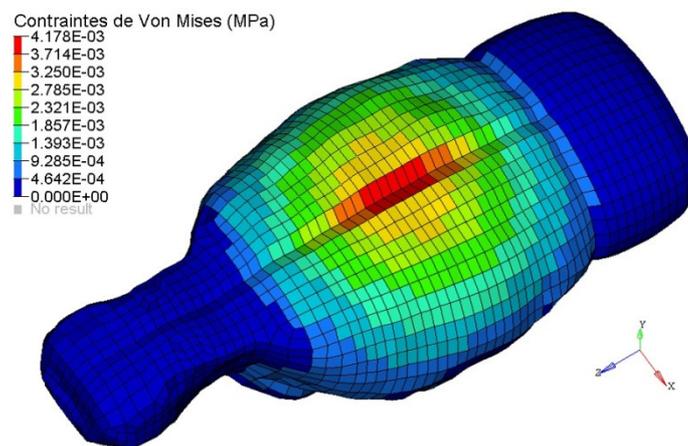
**Figure 110 : Exemple de courbe d'accélération expérimentale typique. La sollicitation présentée ici fait partie des plus intenses générées par le dispositif expérimental (amplitude proche de 2 Mrad/s²). Elle est considérée responsable de l'apparition de lésions jugées sévères.**

## 2.2 Résultats des simulations

### 2.2.1 Premières observations

Trois paramètres mécaniques principaux ont été observés : les contraintes de Von Mises, les déformations principales et les pressions intracrâniennes.

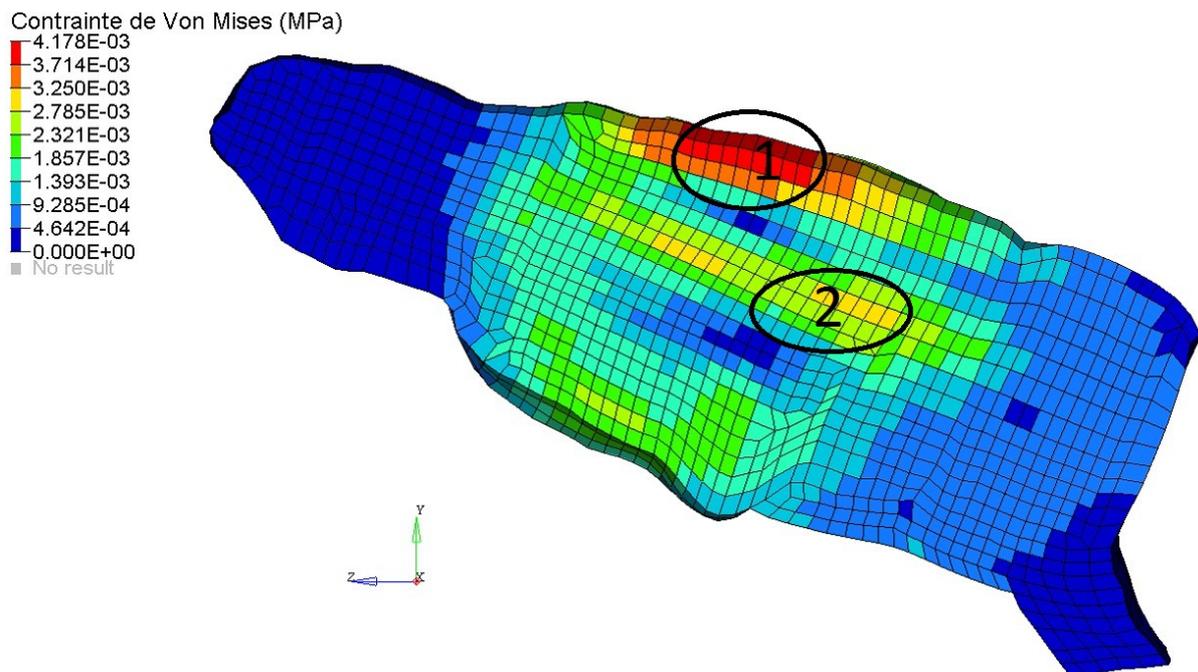
Les distributions des contraintes de Von Mises se sont avérées cohérentes d'une simulation à l'autre, présentant toujours des valeurs maximales dans les mêmes zones. Les contraintes les plus élevées sont toujours observées dans la région supérieure du cortex : elles sont alors situées principalement dans le composant « cortex cingulaire » du modèle (figure 111).



**Figure 111 : Vue latérale supérieure du modèle au moment où les plus fortes contraintes de Von Mises sont observées (sollicitation de 2,09 Mrad/s<sup>2</sup>)**

Une seconde zone de contraintes élevées est observée en région centrale du modèle : cette région correspond principalement aux composants « hippocampe » et « collicule supérieur » du modèle (figure 112). Bien que les contraintes n'y soient pas maximales, cette zone a été plus particulièrement analysée car elle était cohérente avec les lésions axonales diffuses observées expérimentalement au voisinage du corps calleux. De plus, le maillage du crâne pénètre l'encéphale de manière plus prononcée dans sa partie supérieure à la limite entre les hémisphères. Il a donc été estimé que les contraintes du cortex cingulaire étaient peut-être légèrement surestimées à cause de cette influence, donnant une importance supplémentaire à l'analyse des contraintes au voisinage de l'hippocampe.

A noter qu'un autre foyer secondaire est visible dans la partie inférieure du modèle (voisinage du composant « hypothalamus »). Cependant, celui-ci est présent au niveau d'une forte courbure du crâne, qui doit jouer un rôle dans l'augmentation locale des contraintes de Von Mises. Aussi cette zone n'a-t-elle pas été considérée plus en détail par la suite.

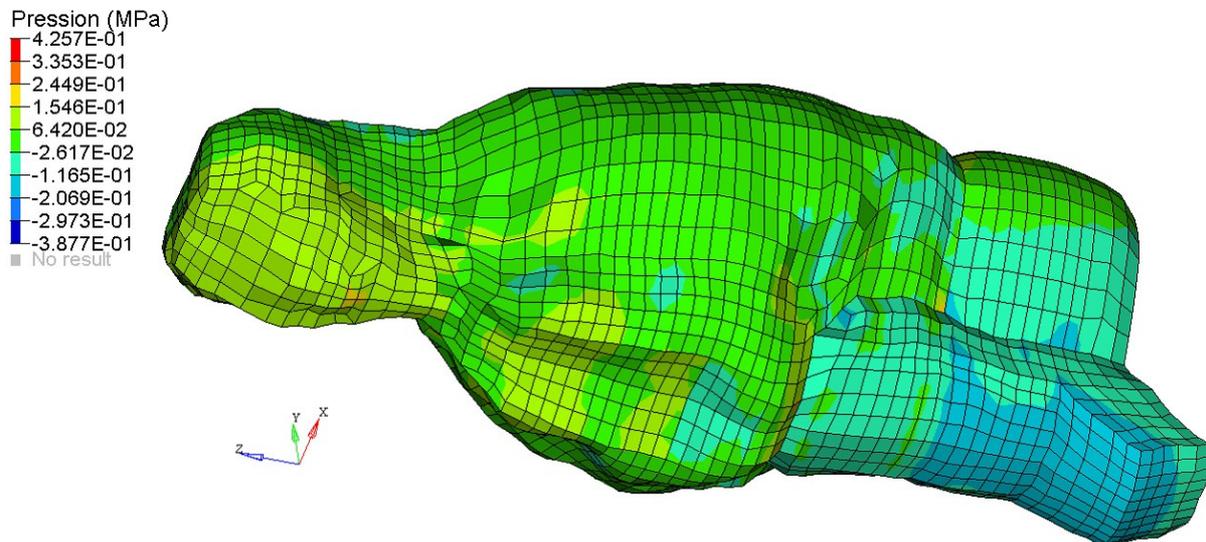


**Figure 112 : Vue de la coupe sagittale médiane du modèle au moment où les plus fortes contraintes de Von Mises sont observées (solicitation de 2,09 Mrad/s<sup>2</sup>). Les contraintes maximales sont observées dans la partie supérieure du modèle (1, cortex cingulaire), tandis qu'un foyer secondaire est présentée au centre du modèle (2, voisinage de l'hippocampe).**

Les déformations principales ont constitué le second paramètre d'intérêt principal. Elles se sont avérées présenter quasiment les mêmes motifs de distribution volumique que les contraintes de Von Mises. De plus, les distributions de ces deux paramètres évoluent de manière synchrone.

Enfin, les pressions ont été observées : elles présentent dans le modèle des distributions au cours du temps bien moins homogènes que les distributions de contraintes ou de déformations. Toutefois, deux foyers de pressions maximales et minimales sont observés

dans les premiers dixièmes de millisecondes simulés : le premier foyer est dans la partie inférieure des lobes olfactifs, le second dans la partie inférieure du tronc cérébral.



**Figure 113 : Vue inférieure latérale de la distribution des pressions dans le modèle au moment où celles-ci atteignent leurs valeurs extrêmes. Il convient de noter que les valeurs maximale et minimale de l'échelle de pression correspondent à des éléments isolés, aussi les foyers significatifs de pressions extrêmes sont-ils bien les lobes olfactifs (à gauche sur l'image) et le tronc cérébral (en bas à droite).**

## 2.2.2 Contraintes de Von Mises

Les contraintes de Von Mises ont été mesurées dans les trois régions principales incriminées à la sous-section 2.2.1. La valeur maximale des contraintes de Von Mises est reportée pour chacune de ces trois zones dans le tableau IV-1. Dans un second temps, afin d'éviter la possibilité que les valeurs maximales reportées ne soient dues à un ou des éléments isolés dans ces zones, des mesures moyennées ont été entreprises. Ainsi, les courbes des contraintes de Von Mises ont été extraites pour 14 éléments de l'hippocampe, 20 éléments du cortex cingulaire, et 16 éléments du collicule supérieur. Puis une courbe moyenne arithmétique a été calculée pour chacune des trois régions. Le tableau IV-3 reporte les valeurs maximales observées pour ces courbes de contraintes de Von Mises moyennées.

### 2.2.3 Déformations principales

Les déformations principales (« *first principal strains* ») ont été mesurées dans le modèle suivant le même processus que pour les contraintes de Von Mises : tout d'abord sous la forme de la valeur maximale absolue pour chacune des trois régions d'intérêt (tableau IV-2); puis à partir des courbes moyennées, calculées à partir des mêmes éléments que pour les contraintes de Von Mises (tableau IV-4).

### 2.2.4 Pressions

Les pressions ont été mesurées au niveau des lobes olfactifs et du tronc cérébral, où elles ont atteint respectivement des valeurs maximales et minimales. Les pressions reportées sont directement des valeurs moyennes, du fait des remarques précédentes sur la distribution temporellement moins homogène des pressions. Les moyennes ont été effectuées sur 16 éléments pour les lobes olfactifs, et sur 16 éléments également pour le tronc cérébral. Les résultats sont présentés dans le tableau IV-5.

Tableau IV-1-a : Contraintes de Von Mises maximales estimées par le modèle

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Contraintes de Von Mises maximales (kPa)		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
33	0,0566	0,123	0,099	0,093
44	0,3659	0,778	0,545	0,567
35	0,5072	0,989	0,778	0,728
45	0,6298	1,390	1,053	1,046
47	0,9123	1,982	1,527	1,518
32	0,9156	1,902	1,472	1,509
31	0,9484	1,784	1,381	1,406
39	0,9775	1,944	1,468	1,402
46	0,9954	1,965	1,548	1,515
71	1,0435	2,073	1,682	1,617
41	1,0571	2,101	1,754	1,740
115	1,0601	2,737	1,855	1,897
112	1,1143	2,435	1,790	1,732
30	1,1270	2,375	1,888	1,769
43	1,1527	1,979	1,701	1,652
42	1,1534	2,368	1,888	1,792
116	1,2751	2,687	1,951	2,043
27	1,3399	3,042	2,301	2,221
40	1,3447	2,318	1,904	1,838
102	1,3566	3,249	2,438	2,501
97	1,4051	3,058	2,152	2,248
73	1,4061	3,160	2,222	2,108
81	1,4065	2,513	1,855	1,791
72	1,4342	3,036	2,174	2,046
26	1,4386	2,889	2,294	2,220
25	1,4556	3,107	2,410	2,267

**Tableau IV-1-b : Contraintes de Von Mises maximales estimées par le modèle (suite)**

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Contraintes de Von Mises maximales (kPa)		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
23	1,4772	3,238	2,417	2,343
14	1,5079	3,444	2,487	2,642
86	1,5287	3,260	2,216	2,174
120	1,5308	4,013	2,839	3,038
29	1,5413	3,220	2,477	2,379
80	1,5611	3,324	2,355	2,238
28	1,6125	3,501	2,570	2,406
87	1,6380	3,369	2,415	2,254
107	1,6649	3,484	2,673	2,620
16	1,6796	3,369	2,344	2,305
20	1,7375	3,812	2,831	2,942
94	1,7645	4,005	2,846	2,881
11	1,7879	4,121	2,985	2,932
108	1,8045	3,245	2,559	2,397
22	1,8142	4,256	3,004	2,802
125	1,8721	3,935	2,934	2,987
123	1,8786	3,995	2,984	2,888
19	1,9201	3,806	2,623	2,509
13	2,0868	4,178	2,949	2,831
36	2,1030	3,833	2,878	3,040

Tableau IV-2-a : Déformations principales estimées par le modèle

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Déformation principale maximale (*10 <sup>-2</sup> )		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
33	0,0566	0,356	0,267	0,279
44	0,3659	2,252	1,613	1,688
35	0,5072	2,854	2,097	2,194
45	0,6298	4,009	2,845	3,137
47	0,9123	5,710	4,055	4,508
32	0,9156	5,267	4,088	4,493
31	0,9484	5,247	3,750	4,183
39	0,9775	5,646	4,011	4,423
46	0,9954	5,665	4,364	4,520
71	1,0435	6,007	4,439	4,828
41	1,0571	6,068	4,731	5,204
115	1,0601	7,888	5,174	5,669
112	1,1143	7,027	4,913	5,193
30	1,1270	6,899	5,095	5,317
43	1,1527	5,732	4,701	4,968
42	1,1534	6,884	5,177	5,362
116	1,2751	7,797	5,872	6,108
27	1,3399	8,182	6,059	6,506
40	1,3447	6,735	5,232	5,402
102	1,3566	9,413	7,151	7,473
97	1,4051	8,834	6,520	6,745
73	1,4061	9,114	6,174	6,257
81	1,4065	7,302	5,258	5,378
72	1,4342	8,782	6,131	5,973
26	1,4386	8,374	6,385	6,628
25	1,4556	9,029	6,572	6,780

**Tableau IV-2-b : Déformations principales estimées par le modèle (suite)**

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Déformation principale maximale (*10 <sup>-2</sup> )		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
23	1,4772	9,121	6,610	6,931
88	1,5003	9,634	5,945	6,671
14	1,5079	9,978	7,286	7,923
86	1,5287	9,429	6,425	6,548
120	1,5308	11,570	8,313	9,070
29	1,5413	9,200	6,586	7,255
80	1,5611	9,607	6,555	6,631
28	1,6125	10,170	7,115	7,234
87	1,6380	9,750	6,849	6,514
107	1,6649	10,130	7,251	7,805
16	1,6796	9,704	6,852	7,010
20	1,7375	11,000	8,041	8,808
94	1,7645	11,550	7,825	8,580
11	1,7879	11,980	8,159	8,779
108	1,8045	9,392	6,949	7,184
22	1,8142	12,290	8,324	8,467
125	1,8721	11,400	8,438	8,934
123	1,8786	11,610	8,063	8,591
19	1,9201	10,990	7,300	7,595
13	2,0868	12,060	8,122	8,571
36	2,1030	11,140	8,262	9,083

**Tableau IV-3-a : Valeurs maximales des contraintes de Von Mises moyennées**

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Contrainte de Von Mises maximale moyennée (kPa)		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
33	0,0566	0,104	0,080	0,074
44	0,3659	0,697	0,443	0,469
35	0,5072	0,913	0,756	0,693
45	0,6298	1,253	1,021	0,960
47	0,9123	1,708	1,500	1,414
32	0,9156	1,777	1,460	1,403
31	0,9484	1,649	1,367	1,313
39	0,9775	1,592	1,447	1,384
46	0,9954	1,789	1,598	1,468
71	1,0435	1,846	1,631	1,501
41	1,0571	1,932	1,722	1,623
115	1,0601	2,538	1,825	1,711
112	1,1143	2,238	1,629	1,570
30	1,1270	2,132	1,864	1,735
43	1,1527	1,694	1,648	1,539
42	1,1534	2,062	1,871	1,742
116	1,2751	2,467	1,998	1,896
27	1,3399	2,414	2,218	2,060
40	1,3447	2,085	1,863	1,738
102	1,3566	2,911	2,106	2,011
97	1,4051	2,809	2,021	1,881
73	1,4061	2,927	2,153	2,004
81	1,4065	2,422	1,861	1,730
72	1,4342	2,868	2,119	1,967

**Tableau IV-3-b : Valeurs maximales des contraintes de Von Mises moyennées (suite)**

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Contrainte de Von Mises maximale moyennée (kPa)		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
26	1,4386	2,463	2,214	2,082
25	1,4556	2,539	2,330	2,123
23	1,4772	2,548	2,325	2,192
88	1,5003	3,199	2,311	2,175
14	1,5079	3,112	2,537	2,290
86	1,5287	2,997	2,164	2,033
120	1,5308	3,433	2,453	2,331
29	1,5413	2,617	2,409	2,231
80	1,5611	3,059	2,284	2,118
28	1,6125	2,802	2,438	2,374
87	1,6380	3,184	2,343	2,152
107	1,6649	3,276	2,336	2,157
16	1,6796	3,196	2,399	2,254
20	1,7375	3,131	2,720	2,533
94	1,7645	3,850	2,751	2,571
11	1,7879	3,673	2,982	2,848
108	1,8045	3,007	2,304	2,059
22	1,8142	3,953	2,893	2,689
125	1,8721	3,770	2,641	2,459
123	1,8786	3,584	2,624	2,422
19	1,9201	3,472	2,579	2,378
13	2,0868	3,834	2,881	2,677
36	2,1030	3,302	2,612	2,423

Tableau IV-4-a : Valeurs maximales des déformations principales moyennées

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Déformation principale maximale moyennée (kPa)		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
33	0,0566	0,299	0,239	0,232
44	0,3659	1,996	1,378	1,386
35	0,5072	2,624	2,040	2,039
45	0,6298	3,618	2,779	2,842
47	0,9123	4,868	3,989	4,211
32	0,9156	5,132	3,946	4,110
31	0,9484	4,735	3,595	3,897
39	0,9775	4,615	3,858	4,088
46	0,9954	5,152	4,261	4,290
71	1,0435	5,261	4,300	4,382
41	1,0571	5,556	4,648	4,798
115	1,0601	7,230	4,998	5,067
112	1,1143	6,437	4,511	4,612
30	1,1270	6,110	5,010	5,036
43	1,1527	4,846	4,556	4,560
42	1,1534	5,983	5,067	5,143
116	1,2751	7,080	5,154	5,251
27	1,3399	6,809	5,914	5,976
40	1,3447	6,025	5,040	5,026
102	1,3566	8,309	6,047	6,256
97	1,4051	8,090	5,617	5,562
73	1,4061	8,277	5,896	5,863
81	1,4065	6,938	5,202	4,953
72	1,4342	8,172	5,862	5,735

**Tableau IV-4-b : Valeurs maximales des déformations principales moyennées (suite)**

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Déformation principale maximale moyennée (kPa)		
		Cortex cingulaire	Hippocampe	Collicule supérieur
26	1,4386	7,130	5,988	6,198
25	1,4556	7,370	6,347	6,338
23	1,4772	7,357	6,397	6,490
88	1,5003	9,240	6,453	6,407
14	1,5079	8,956	6,920	6,774
86	1,5287	8,665	5,978	6,018
120	1,5308	9,950	7,498	7,756
29	1,5413	7,556	6,173	6,377
80	1,5611	8,851	6,412	6,222
28	1,6125	7,993	6,876	6,911
87	1,6380	9,095	6,527	6,234
107	1,6649	9,509	6,589	6,232
16	1,6796	9,185	6,652	6,574
20	1,7375	8,888	7,120	7,513
94	1,7645	11,120	7,686	7,593
11	1,7879	10,626	7,913	8,348
108	1,8045	8,735	6,567	6,503
22	1,8142	11,132	7,928	7,903
125	1,8721	10,926	7,739	7,715
123	1,8786	10,374	7,856	7,633
19	1,9201	9,990	7,131	7,156
13	2,0868	11,027	7,953	8,038
36	2,1030	9,530	8,493	8,413

Tableau IV-5 : Valeurs moyennes maximales et minimales des pressions du modèle.

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Pression extrême moyenne (kPa)	
		Lobes olfactifs	Tronc cérébral
33	0,0566	3,90	-3,66
44	0,3659	25,32	-24,12
35	0,5072	35,40	-34,90
45	0,6298	43,71	-41,51
47	0,9123	63,54	-61,75
32	0,9156	64,16	-62,46
31	0,9484	66,37	-64,41
39	0,9775	68,06	-65,01
46	0,9954	69,82	-64,34
71	1,0435	72,64	-70,09
41	1,0571	73,49	-69,03
115	1,0601	74,22	-68,65
112	1,1143	77,86	-75,27
30	1,1270	78,29	-74,67
43	1,1527	80,67	-73,62
42	1,1534	81,03	-74,37
116	1,2751	89,36	-84,88
27	1,3399	93,31	-88,42
40	1,3447	93,98	-86,77
102	1,3566	95,11	-87,99
97	1,4051	98,96	-91,68
73	1,4061	98,61	-90,17
81	1,4065	97,76	-91,07
72	1,4342	100,90	-92,76

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	Pression extrême moyenne (kPa)	
		Lobes olfactifs	Tronc cérébral
26	1,4386	101,26	-94,42
25	1,4556	101,76	-94,68
23	1,4772	103,40	-95,40
88	1,5003	104,69	-96,09
14	1,5079	104,76	-97,44
86	1,5287	106,05	-96,01
120	1,5308	107,95	-97,63
29	1,5413	107,21	-99,80
80	1,5611	110,57	-100,63
28	1,6125	112,04	-104,30
87	1,6380	114,43	-103,58
107	1,6649	115,26	-105,09
16	1,6796	118,31	-111,10
20	1,7375	120,70	-112,45
94	1,7645	123,54	-111,70
11	1,7879	124,42	-111,94
108	1,8045	126,38	-118,98
22	1,8142	129,63	-118,29
125	1,8721	129,90	-117,39
123	1,8786	132,65	-118,65
19	1,9201	134,24	-120,94
13	2,0868	147,00	-132,09
36	2,1030	148,06	-130,74

## 2.2.5 Analyse des influences des sollicitations

Le principal attribut des sollicitations appliquées pouvant influencer sur les résultats de la réponse mécanique du modèle est l'amplitude de l'accélération angulaire. Pour les trois paramètres de sortie considérés (contraintes de Von Mises, déformations principales, pressions), il apparaît que l'augmentation de l'amplitude de l'accélération subie par le modèle s'accompagne d'une augmentation linéaire conjointe des paramètres mécaniques. Cette observation est valable aussi bien pour les valeurs pics que pour les valeurs moyennées des contraintes de Von Mises et des déformations.

Il peut être noté que les coefficients de détermination des régressions linéaires des contraintes et déformations sont un peu plus bas pour les valeurs moyennées. Il convient de remarquer que, bien que les distributions de ces paramètres soient cohérentes entre les simulations, il peut exister de légers décalages entre certaines d'entre elles. Or, les valeurs moyennées ont été calculées sur des éléments identiques d'une simulation à l'autre, ne répercutant ainsi pas les éventuels décalages. Ceci explique en grande partie cette baisse minime des coefficients de détermination.

Les figures 114 à 119 proposent un panel des corrélations observées.

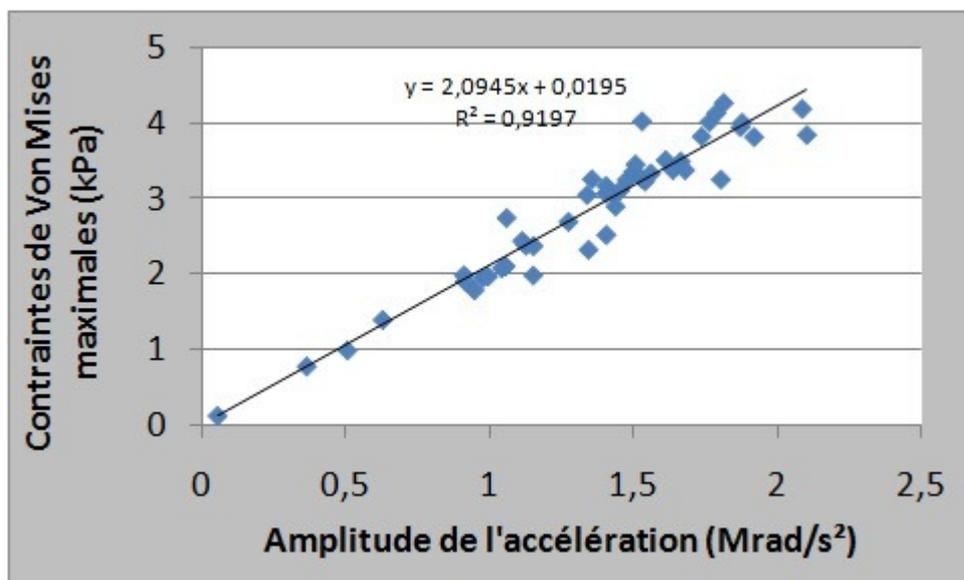


Figure 114 : Corrélation des contraintes de Von Mises maximales dans le cortex cingulaire avec l'accélération angulaire appliquée

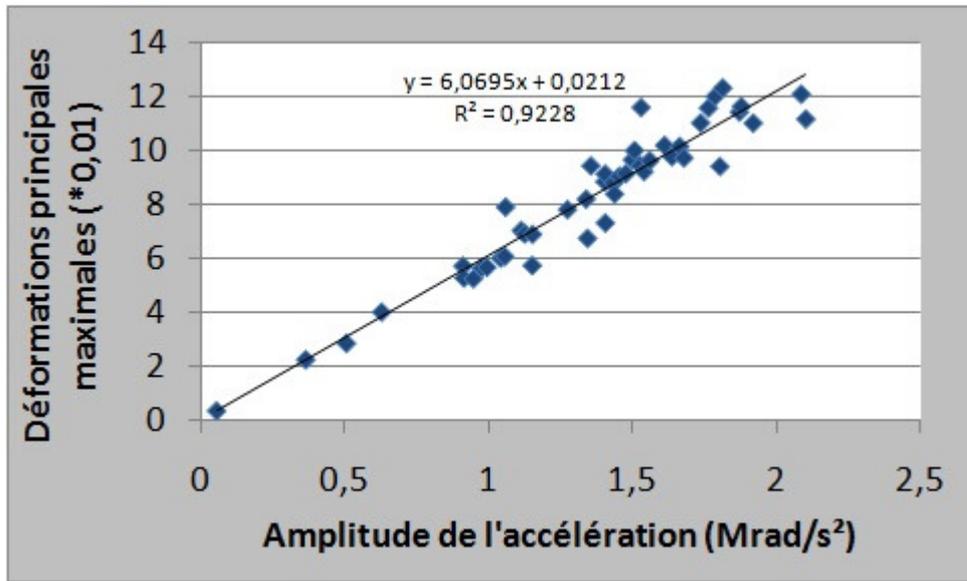


Figure 115 : Corrélation des déformations principales maximales dans le cortex cingulaire avec l'accélération angulaire appliquée

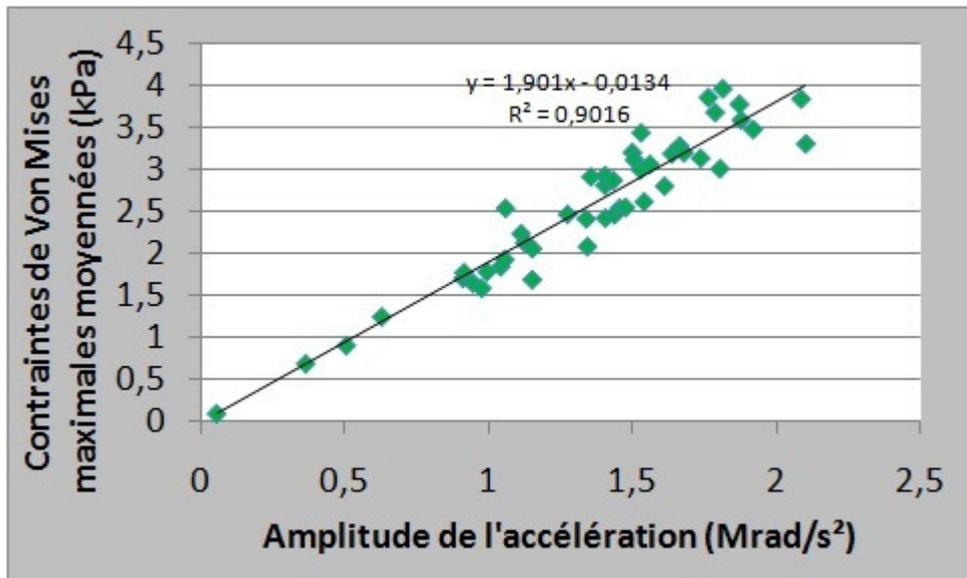


Figure 116 : Corrélation des contraintes de Von Mises maximales moyennées, extraites dans l'hippocampe, avec l'accélération angulaire appliquée

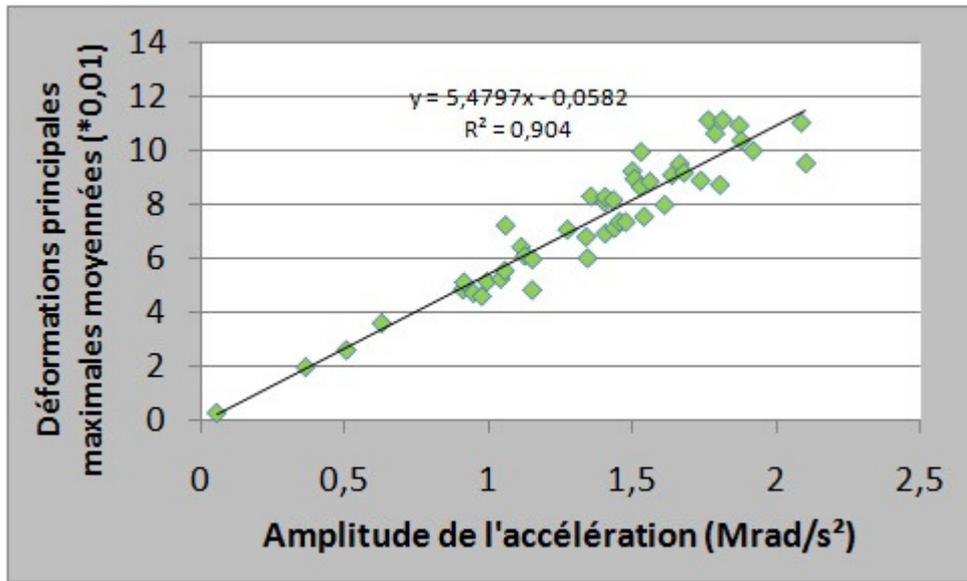


Figure 117 : Corrélation des déformations principales maximales moyennées, extraites dans l'hippocampe, avec l'accélération angulaire appliquée

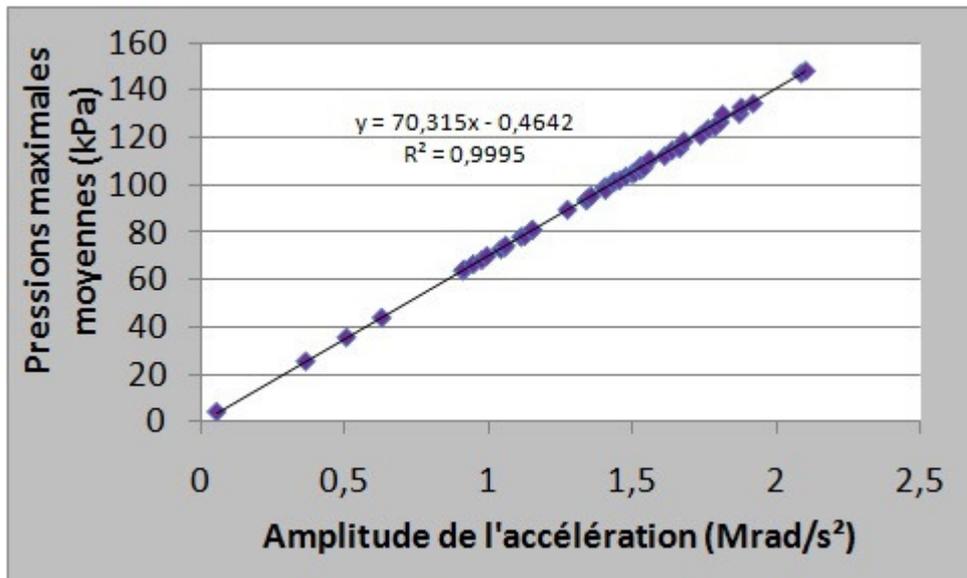
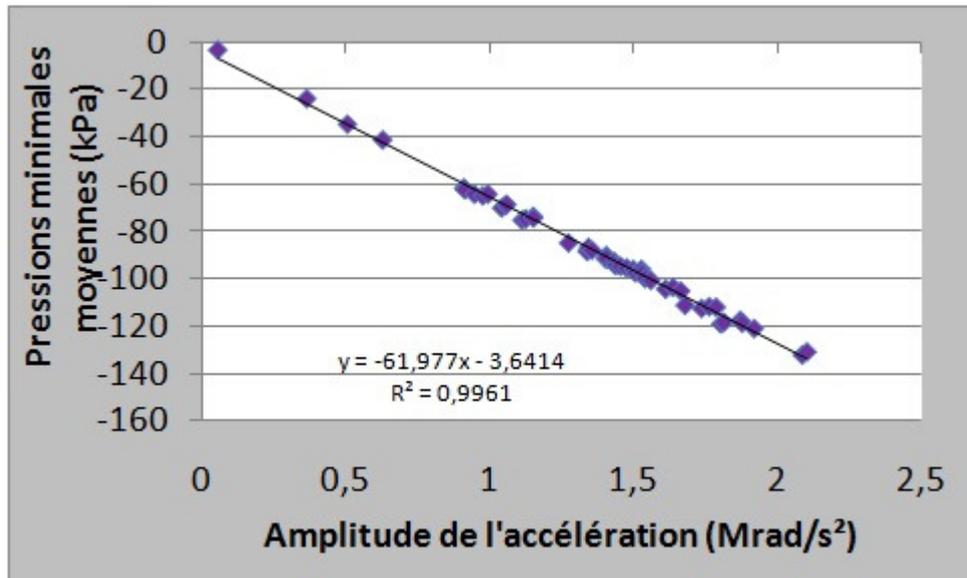
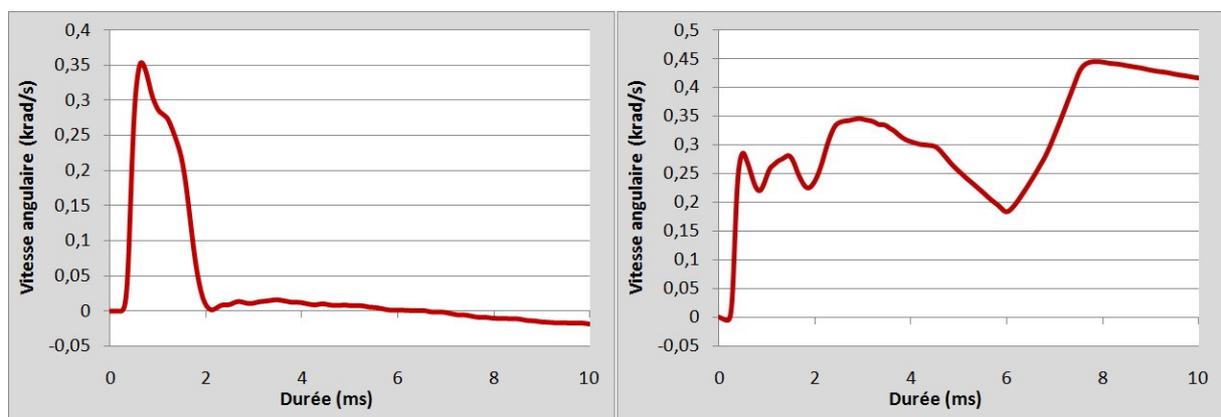


Figure 118 : Corrélation des pressions maximales moyennées, calculées dans les lobes olfactifs, avec l'accélération angulaire appliquée



**Figure 119 : Corrélation des pressions minimales moyennées, calculées dans le tronc cérébral, avec l'accélération angulaire appliquée**

Avant de poursuivre l'exploitation des résultats, les profils de vitesse correspondant aux accélérations appliquées ont été inspectés après avoir été déduits des accélérations par intégration. Il a alors été décidé d'exclure les simulations N°36 et N°44, car celles-ci présentaient des vitesses aberrantes. Ces phénomènes de perturbation de la vitesse ont été attribués à des signaux parasites non expliqués superposés aux courbes d'accélération de ces deux simulations.



**Figure 120 : Comparaisons de profils de vitesse. A gauche : profil normal (simulation N°19) présentant une phase d'accélération, puis de décélération avant que la rotation ne s'arrête. A droite : profil de la simulation N°36. La phase de décélération n'est jamais observée. La simulation N°44 présente le même type de vitesse aberrante.**

## 2.3 Corrélations modèle/expérience

### 2.3.1 Analyse des distributions observées des grandeurs mécaniques

Dans un premier temps, la réponse mécanique a été confrontée qualitativement avec les observations faites des lésions dans le modèle expérimental animal.

Les contraintes de Von Mises et les déformations principales ayant été observées au niveau du cortex cingulaire avaient été tempérées par la présence en cet endroit du crâne rigide du modèle qui venait appuyer sur l'encéphale. Toutefois, même si cette influence peut avoir un léger impact sur le niveau des grandeurs calculées localement au cortex cingulaire, le foyer de contraintes de Von Mises et de déformations principales dans la partie supérieure du cortex n'est pas à occulter. En effet, les observations macroscopiques des cerveaux prélevés après sacrifice sur les animaux traumatisés avaient indiqué la présence fréquente d'hémorragies sur la surface corticale supérieure. La présence de fortes contraintes en cette zone peut être postulée comme responsable des ruptures entraînant les hémorragies. De plus, les irrégularités réelles du crâne de rat peuvent favoriser l'émergence de ces hémorragies, ce qui tend à tempérer la critique faite de la géométrie locale du crâne du modèle à éléments finis dans le plan de séparation des hémisphères.

Ensuite, les colorations des molécules  $\beta$ -APP et COX2 avaient identifié plusieurs zones lésées. Le cortex cingulaire avait justement été décrit comme un des sièges de destruction cellulaire par l'analyse des distributions de la molécule COX2, confortant le rôle de la réponse mécanique dans son voisinage. Cette analyse avait également indiqué la présence de dégâts cellulaires dans l'hippocampe, tandis que l'étude des protéines  $\beta$ -APP décrivait des lésions dans l'hippocampe et le corps calleux. Or, le second foyer de la réponse mécanique du modèle est situé dans ces régions du cerveau. Il semble donc que les contraintes de Von Mises et les déformations principales puissent être associées à l'émergence des lésions diffuses observées dans ces zones.

Enfin, les pressions calculées peuvent éventuellement être liées aux quelques hémorragies reportées sur les bulbes olfactifs, mais il est difficile d'émettre plus d'hypothèses à leur sujet par manque d'information.

### 2.3.2 Comparaison des grandeurs mécaniques avec les résultats histologiques expérimentaux

Suite à l'analyse qualitative, une étude quantitative a été menée.

Sur les 47 simulations, 31 avaient été accompagnées d'une analyse de marquage de la protéine  $\beta$ -APP lors des protocoles expérimentaux correspondants. Les simulations N°36 et 44 ont été exclues pour les raisons présentées précédemment. Les simulations N°14 et N°35 ont également été exclues car leurs données du marquage de la protéine  $\beta$ -APP n'étaient pas cohérentes avec leurs accélérations : la simulation N°14, bien que correspondant à un rat lésé par accélération, avait des informations de marquage liées au groupe témoin (i.e., aucune lésion) ; tandis que la simulation N°35 présentait des niveaux de  $\beta$ -APP bien trop élevés, alors que son amplitude était un à deux ordres de grandeur inférieure aux autres sollicitations. 27 simulations ont donc pu être confrontées au final avec les analyses de la protéine  $\beta$ -APP. De même, après élimination des cas non adéquats, 22 simulations ont pu être confrontées aux analyses de la molécule COX2.

Les scores des colorations de  $\beta$ -APP et COX2 ont été classés en trois catégories, suivant les positions des coupes cérébrales analysées : frontal (coupes coronales à l'avant suivant l'axe antéro-postérieur), central (coupes médianes) ou occipital (coupes à l'arrière).

Les colorations  $\beta$ -APP ont reçu des scores différents en fonction du nombre d'axones positifs par coupe. Ces scores sont : 0 (quelques axones), 1 (50 à 100 axones), 2 (100 à 200 axones) ou 3 (plus de 200 axones).

Les colorations de la molécule COX2 ont reçu aussi un score, en fonction cette fois de leur intensité. Les scores sont : 0 (pas ou peu de coloration), 1 (visible au microscope avec un grossissement de 10x), 2 (visible au microscope à faible grossissement, masque presque les tissus sous-jacents) ou 3 (visible à l'œil nu et masque les tissus sous-jacents).

Les scores des deux analyses histologiques sont regroupés dans les tableaux IV-6 et IV-7.

**Tableau IV-6 : Résultats des colorations de la protéine  $\beta$ -APP**

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	$\beta$ -APP		
		Frontal	Central	Occipital
35	0,5072	0	0	0
45	0,6298	0	0	0
47	0,9123	0	0	0
32	0,9156	0	0	1
31	0,9484	0	0	0
39	0,9775	0	0	0
46	0,9954	1	0	1
71	1,0435	2	1	3
41	1,0571	0	0	0
30	1,1270	1	1	0
43	1,1527	1	1	0
42	1,1534	0	1	1
27	1,3399	1	0	0
40	1,3447	0	1	2
73	1,4061	3	3	2
72	1,4342	3	2	3
26	1,4386	2	2	0
25	1,4556	1	0	0
23	1,4772	3	1	1
29	1,5413	3	3	0
28	1,6125	3	1	0
16	1,6796	3	2	1
20	1,7375	2	1	2
11	1,7879	2	1	0
22	1,8142	3	2	2
19	1,9201	3	2	2
13	2,0868	3	1	0

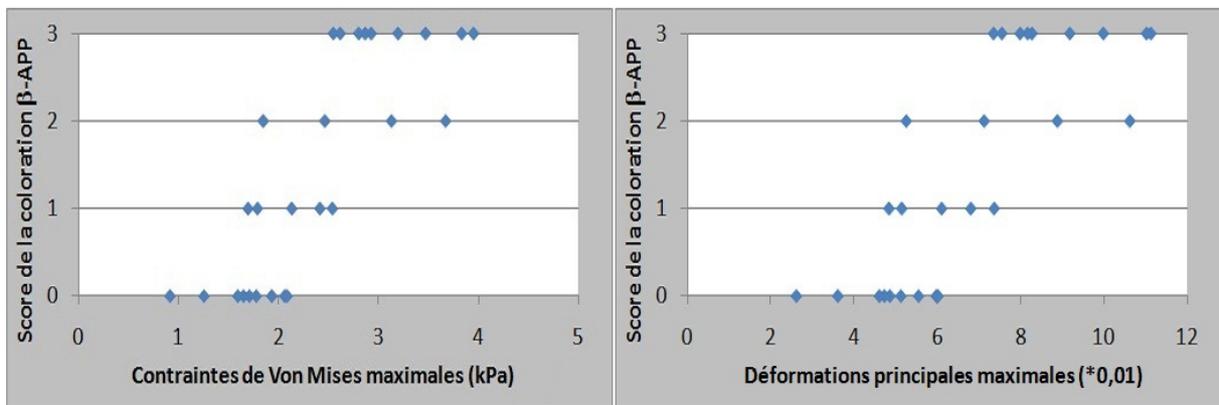
Tableau IV-7 : Résultats des colorations de la molécule COX2

Série N°	Amplitude de l'accélération (Mrad/s <sup>2</sup> )	COX2		
		Frontal	Central	Occipital
35	0,5072	0	0	0
45	0,6298	0	0	0
47	0,9123	1	2	1
32	0,9156	0	0	0
31	0,9484	0	1	0
39	0,9775	1	1	1
46	0,9954	0	0	0
30	1,1270	0	1	2
42	1,1534	1	2	1
27	1,3399	2	2	2
40	1,3447	2	2	2
26	1,4386	2	2	1
25	1,4556	2	2	1
23	1,4772	2	2	3
29	1,5413	1	1	2
28	1,6125	0	1	1
16	1,6796	2	2	2
20	1,7375	3	3	3
11	1,7879	2	3	2
22	1,8142	2	2	3
19	1,9201	3	2	3
13	2,0868	2	3	2

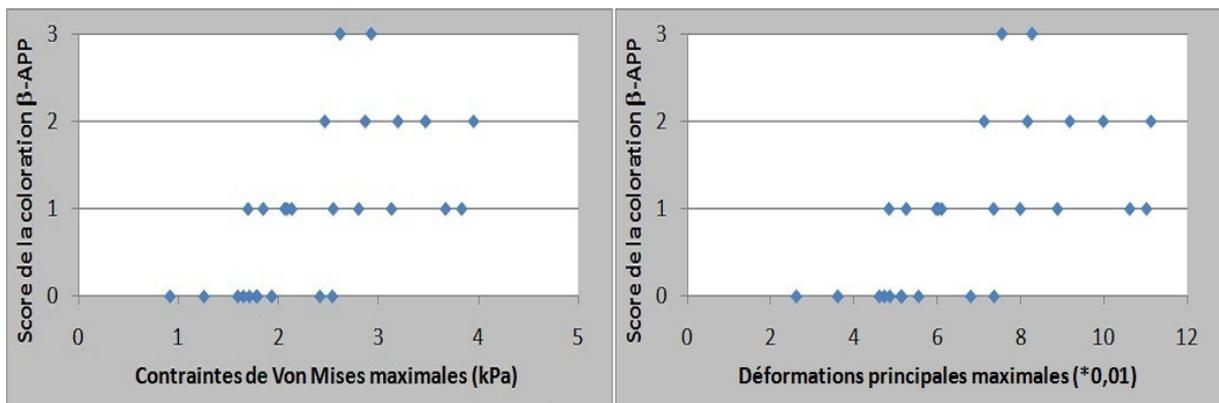
Les contraintes de Von Mises et déformations principales estimées lors des simulations ont ensuite été comparées avec ces scores. Seules les contraintes et déformations maximales moyennées ont été prises en compte, pour mieux correspondre à l'aspect distribué des tests de marquage.

Les confrontations ont été faites en fonction de la localisation des composants du modèle : les réponses du cortex cingulaire ont été comparées aux scores dans les coupes frontales et centrales ; celles de l'hippocampe aux scores des coupes centrales ; et celles du collicule supérieur aux coupes occipitales.

Les figures suivantes présentent les confrontations des réponses mécaniques avec les scores de la coloration  $\beta$ -APP.



**Figure 121 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales du cortex cingulaire avec les scores de la coloration  $\beta$ -APP dans les coupes frontales.**



**Figure 122 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales du cortex cingulaire avec les scores de la coloration  $\beta$ -APP dans les coupes centrales.**

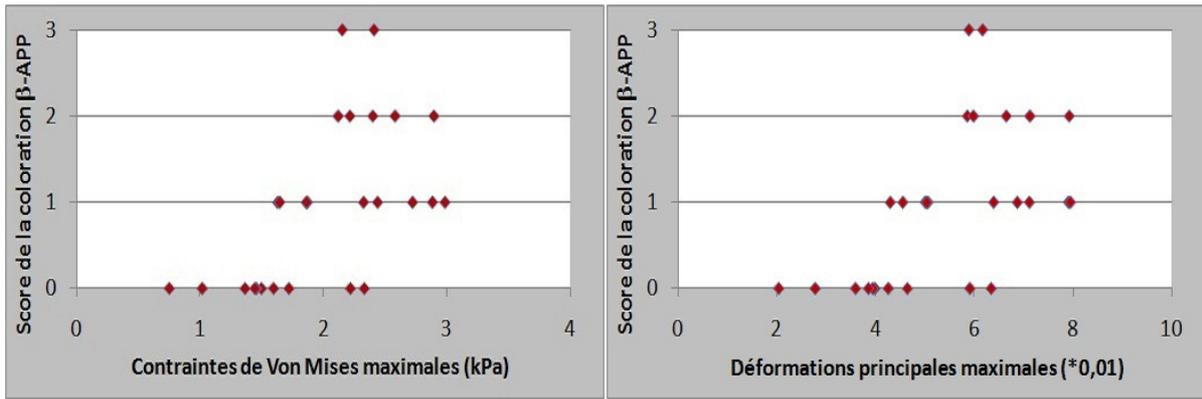


Figure 123 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales de l'hippocampe avec les scores de la coloration  $\beta$ -APP dans les coupes centrales.

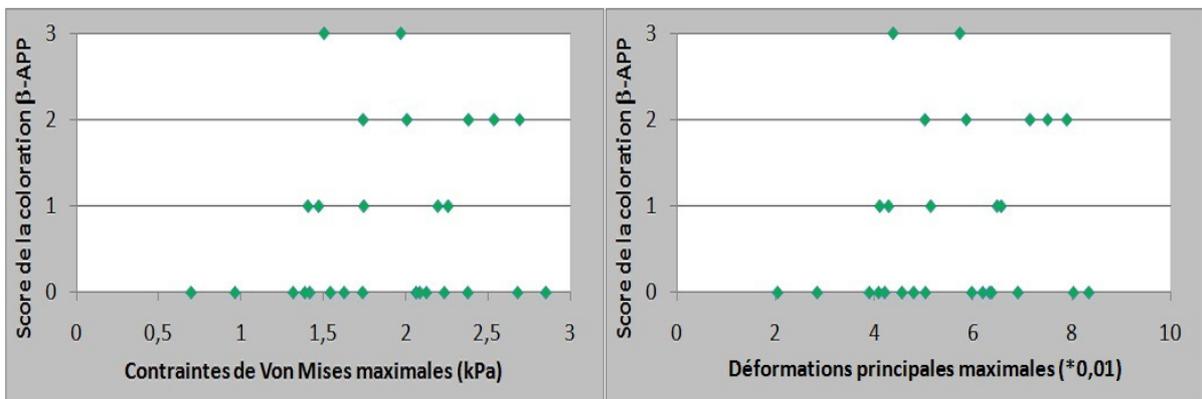


Figure 124 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales du collicule supérieur avec les scores de la coloration  $\beta$ -APP dans les coupes occipitales.

Les figures suivantes présentent les confrontations des réponses mécaniques avec les scores de la coloration COX2.

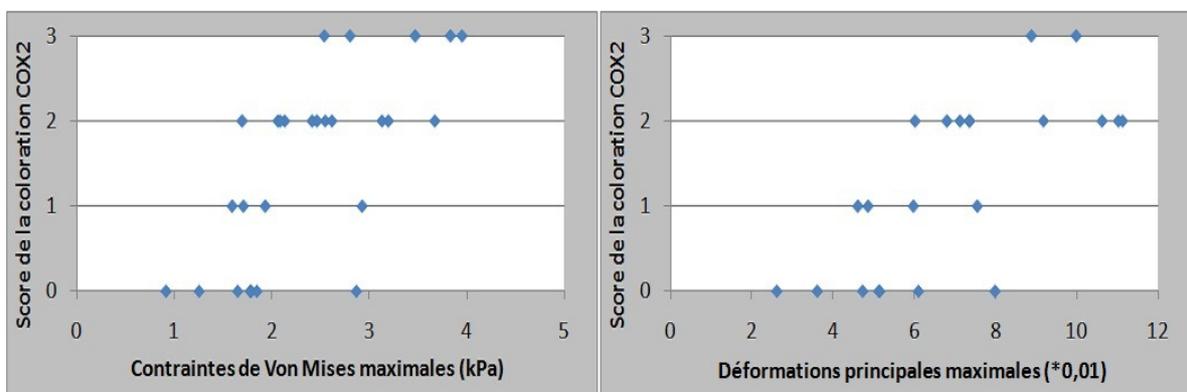


Figure 125 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales du cortex cingulaire avec les scores de la coloration COX2 dans les coupes frontales.

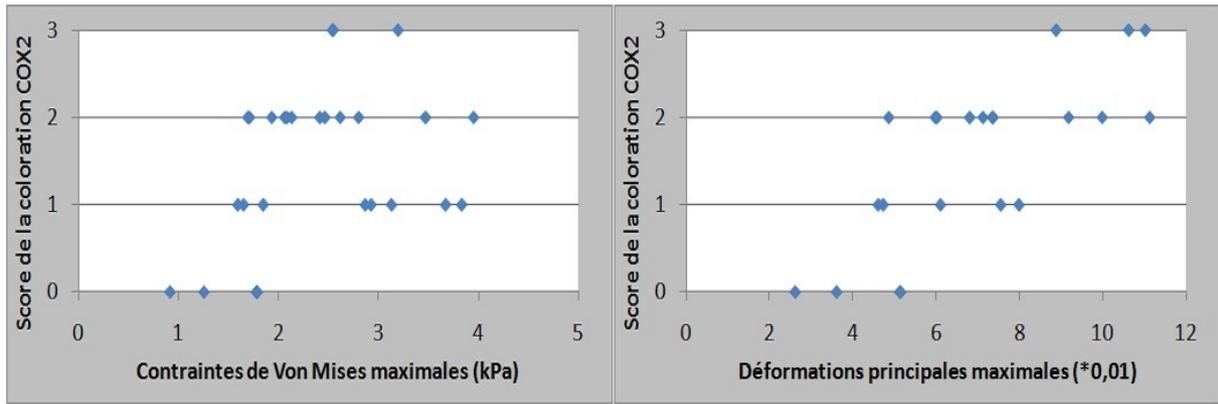


Figure 126 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales du cortex cingulaire avec les scores de la coloration COX2 dans les coupes centrales.

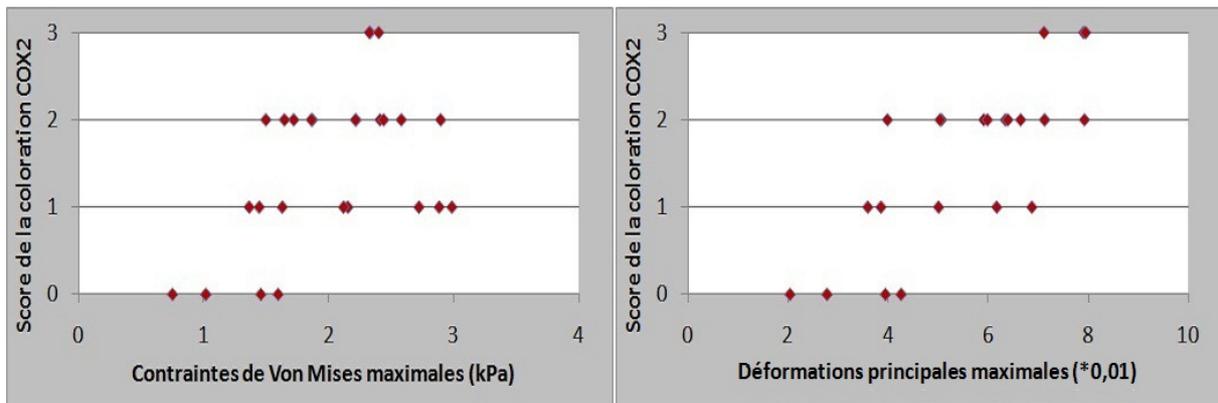


Figure 127 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales de l'hippocampe avec les scores de la coloration COX2 dans les coupes centrales.

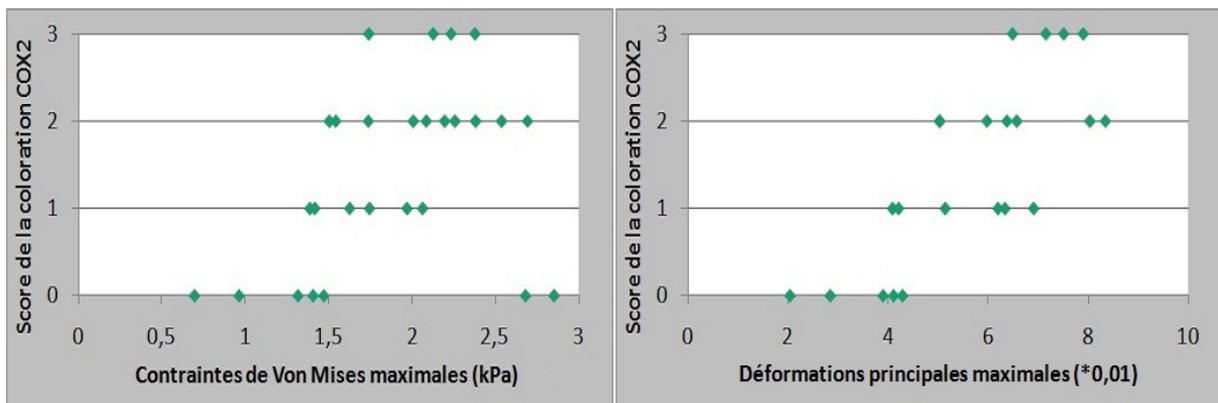


Figure 128 : Comparaisons des réponses mécaniques maximales du collicule supérieur avec les scores de la coloration COX2 dans les coupes occipitales.

### 2.3.3 Seuils d'apparition de lésions

L'analyse des courbes de la section 2.3.2 met en évidence la notion de seuils critiques pour les contraintes de Von Mises et les déformations principales, au-delà desquels les lésions risquent de se produire. Le seuil est défini par la zone de transition entre les scores de coloration nuls, et les premiers scores positifs.

- Le seuil pour les contraintes de Von Mises est situé environ entre 1 et 2 kPa.
- Le seuil pour les déformations principales est situé aux alentours de 3 à 4%.

Au-delà de ces seuils, les lésions augmentent assez linéairement.

Ces valeurs sont toutefois uniquement de premières estimations. Plusieurs limitations apparaissent. Tout d'abord, le système de score manque de précision, tandis que les sollicitations entraînant un score de 0 (absence de lésions) sont insuffisamment nombreuses dans l'étude. Cela joue en la défaveur de la précision de la définition du seuil. Un échantillon un peu plus conséquent de sollicitations de plus faibles amplitudes permettrait de confirmer l'apparition de lésions à partir de ces seuils mécaniques (qui correspondent par ailleurs à un seuil d'accélération d'environ 1 Mrad/s<sup>2</sup>).

Ensuite, ces seuils sont spécifiques, tout d'abord des lésions axonales diffuses ayant été étudiées expérimentalement et pour lesquelles les données histologiques ont été obtenues. Ils sont aussi liés au modèle : les études paramétriques ont montré que la caractérisation du tissu cérébral du modèle influait sur ses réponses mécaniques.

Toutefois, ces seuils constituent une première étape d'utilisation du modèle numérique comme outil prédictif des lésions traumatiques cérébrales sévères.



# Conclusions et perspectives

A l'issu de ce travail de thèse, un modèle à éléments finis complet de l'encéphale de rat a été développé. Ce modèle a été jugé apte à modéliser les situations de sollicitation mécanique pour lesquelles il avait été envisagé. Les phases de tests ont montré certaines limitations liées aux problématiques de caractérisation, mais ont aussi souligné l'adaptabilité du modèle en termes des conséquences de ces possibles incertitudes de caractérisation.

Par la simulation de protocoles expérimentaux issus de collaborations avec d'autres équipes internationales dans le domaine de la biomécanique, de nouveaux résultats ont été émis.

Les premières simulations ont porté sur des cas d'accélération rotationnelle de la tête en plan coronal. Les sollicitations mécaniques expérimentales avaient été conçues dans le but de générer des lésions dites mineures. Ces lésions ont été au centre de ce protocole expérimental car nombre d'études se sont focalisées sur les lésions dites sévères au détriment des mineures. Pourtant, les lésions mineures peuvent déjà résulter en des handicaps permanents pour les victimes de traumatismes ; même si ces handicaps peuvent souvent sembler discrets, ils n'en représentent pas moins une souffrance pour les personnes les subissant.

Dans ce cadre, les animaux du modèle expérimental ont été le sujet d'analyses comportementales. Des études histologiques des tissus cérébraux lésés ont aussi été menées. Le modèle à éléments finis a ensuite servi à reconstruire les neuf sollicitations principales. Plusieurs grandeurs mécaniques - contraintes de Von Mises, déformations principales et taux de déformation - ont été extraites des résultats du modèle, et ont été comparées avec les observations expérimentales. Pour des sollicitations d'accélération de durée fixe, une élévation de l'amplitude de l'accélération a conduit à des élévations des valeurs obtenues pour les trois grandeurs mécaniques citées. Ces augmentations sont aussi cohérentes avec l'augmentation des temps d'inconscience post-traumatiques et avec l'amplification des dégâts neuronaux reportés chez l'animal. *A contrario*, pour une amplitude d'accélération fixée, la durée d'application de l'accélération n'a pas présenté de corrélation significative avec l'évolution des grandeurs mécaniques ou des résultats expérimentaux. Aussi, il a été décidé de développer de nouveaux indicateurs qui ont été baptisés « contrainte-temps » et « déformation-temps ». Obtenus par un processus d'intégration, ces indicateurs prennent désormais en compte à la fois l'amplitude et la durée de sollicitation, et ne se limitent pas à une notion usuelle de valeur pic. Le facteur de forme induit est une

réelle valeur ajoutée à ces indicateurs : il a été observé que leur évolution est liée à celle de l'amplitude de sollicitation, mais aussi désormais à celle de la durée de sollicitation ; de plus, indépendamment des considérations liées aux caractéristiques des sollicitations, ces indicateurs présentent une corrélation plus forte entre l'augmentation de leurs valeurs et les aggravations des lésions reportées chez les animaux. Les « contraintes-temps » et « déformations-temps » semblent donc plus adaptées à la prédiction des lésions traumatiques cérébrales mineures que les simples contraintes et déformations.

La deuxième série de simulations a également porté sur des cas de sollicitations d'accélération angulaire, mais désormais dans un plan sagittal. Les sollicitations ont été calibrées de manière à produire des lésions allant de modérées à très sévères, principalement des lésions axonales diffuses. Les animaux ont ensuite été sacrifiés et leurs cerveaux prélevés. Les tissus cérébraux ont été soumis à plusieurs procédures de coloration, afin de permettre l'observation de protéines et molécules dont l'absence ou la présence en quantité anormale peuvent être liées à l'émergence de lésions.

Les courbes d'accélération de 47 animaux ont été reçues, et une simulation a été effectuée pour chacune d'entre elles. Plusieurs grandeurs mécaniques ont été extraites et analysées : les contraintes de Von Mises, les déformations principales et les pressions intracrâniennes. Chacune de ces grandeurs a montré une évolution en lien avec l'augmentation des amplitudes d'accélération. Les contraintes de Von Mises et les déformations principales ont présenté des distributions volumiques possédant des similitudes avec les régions cérébrales lésées ; les pressions ont été jugées moins pertinentes.

Par la suite, les conclusions des analyses des deux colorations de coupes cérébrales effectuées ( $\beta$ -APP et COX2) ont été disponibles pour 25 et 22 animaux respectivement. Les valeurs des contraintes de Von Mises et des déformations principales ont été confrontées aux scores attribués en fonction des colorations. A l'issue de ces confrontations, l'hypothèse a été émise que les lésions semblent apparaître puis gagner en intensité lorsque les contraintes et déformations atteignent des seuils de 1 à 2 kPa et de 2 à 4% respectivement. La précision de ces seuils est cependant limitée par la méthode partiellement subjective d'attribution des scores. Une meilleure quantification de ces scores permettra de mieux définir les seuils.

Ces résultats constituent une base solide dans la validation et l'exploitation du modèle à éléments finis du cerveau de rat. Il ne s'agit cependant là que de premières étapes, de nombreuses perspectives étant ouvertes au modèle. Une première voie pourra porter sur l'amélioration de la qualité intrinsèque du modèle :

- Une caractérisation plus précise pourra être poursuivie. Ceci pourra passer par une utilisation des composants d'ores et déjà inclus dans le maillage pour définir une différenciation localisée entre substances blanche et grise. Des caractérisations plus poussées pourront éventuellement être tentées en rapport avec des techniques de caractérisation récentes (ERM, IRMd...). Il est aussi envisageable de changer les lois de comportement du modèle, sous réserve de données disponibles dans la littérature.
- La finesse du maillage pourra être améliorée, afin de permettre des résultats localisés plus précisément dans le volume du modèle.
- Enfin, il pourrait être envisageable d'offrir au modèle un crâne à géométrie réaliste.

Une seconde voie future pour le modèle passera par l'élaboration de simulations à partir de nouveaux protocoles. Dans cette optique, de premiers tests de simulations d'impact cortical contrôlé ont été menés, dans le cadre d'une possible future collaboration avec *l'University College of Dublin*.

Quelles que soient les voies retenues, il est espéré que le modèle fournira effectivement un nouvel outil précieux d'analyse et de prédictions pour les études de lésions traumatiques cérébrales.

# Références bibliographiques

Adelson PD, Dixon CE, Robichaud P, Kochanek PM. 1997. Motor and cognitive functional deficits following diffuse traumatic brain injury in the immature rat. *J Neurotrauma* 14:99–108.

Aimediou P, Grebe R. 2004. Tensile strength of cranial pia mater : preliminary results. *Journal of Neurosurgery* 100:111-114.

Anderson RW, Brown CJ, Blumbergs PC, McLean AJ, Jones NR. 2003. Impact mechanics and axonal injury in a sheep model. *J Neurotrauma* 20:961-974.

Baskaya MK, Rao AM, Dogan A, Donaldson D, Dempsey RJ. 1997. The biphasic opening of the blood-brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett* 226:33–36.

Baumgartner D, Lamy M, Willinger R, Choquet P, Goetz C, Constantinesco A, Davidsson J. 2009. Finite element analysis of traumatic brain injuries mechanisms in the rat. 2009 International IRCOBI conference on the biomechanics of injury, York

Bayly PV, Black EE, Pedersen RC, Leister EP, Genin GM. 2006. In vivo imaging of rapid deformation and strain in an animal model of traumatic brain injury. *Journal of Biomechanics* 39:1086-1095.

Beaumont A, Marmarou A, Czigner A, Yamamoto M, Demetriadou K, Shirotani T, Marmarou C, Dunbar J. 1999. The impact-acceleration model of head injury: injury severity predicts motor and cognitive performance after trauma. *Neurol Res* 21:742–754.

Bossy J, Bastide G, Guérin J, Lasjaunias P, Lefebvre D, Part D, Roland J, Salama J, Muller F, O’Rahilly R, Rodesch G, Sambuc P. 1990. *Anatomie clinique – neuroanatomie*, Springer-Verlag, France.

Brands DW, Bovendeerd P. 2002. On the potential importance of non-linear viscoelastic material modelling for numerical prediction of brain tissue response: test and application.

Carbonell WS, Maris DO, McCall T, Grady MS. 1998. Adaptation of the fluid percussion injury model to the mouse. *J Neurotrauma* 15:217–229.

Cernak I, Wang Z, Jiang J, Bian X, Savic J. 2001. Cognitive deficits following blast injury-induced neurotrauma: possible involvement of nitric oxide. *Brain Inj* 15:593– 612.

Cernak I, Wang Z, Jiang J, Bian X, Savic J. 2001. Ultrastructural and functional characteristics of blast injury-induced neurotrauma. *J Trauma* 50:695–706.

Cernak I, Vink R, Zapple DN, Cruz MI, Ahmed F, Chang T, et al. 2004. The pathobiology of moderate diffuse traumatic brain injury as identified using a new experimental model of injury in rats. *Neurobiol Dis* 17:29–43.

Cernak I. 2005. Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2:410-422.

Chatelin S, Deck C, Renard F, Kremer S, Heinrich C, Armspach JP, Willinger R. 2011. Computation of axonal elongation in head trauma finite element simulation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. (Article in Press)

Chauhan NB, Gatto R, Chauhan MB. 2010. Neuroanatomical correlation of behavioral deficits in the CCI model of TBI. *J Neurosci Methods* 190:1-9.

Chavko M, Koller WA, Prusaczyk WK, McCarron RM. 2007. Measurement of blast wave by a miniature fiber optic pressure transducer in the rat brain. *J Neurosci Methods* 159:277–281.

Cherian L, Robertson CS, Contant CF Jr, Bryan RM Jr. 1994. Lateral cortical impact injury in rats: cerebrovascular effects of varying depth of cortical deformation and impact velocity. *J Neurotrauma* 11:573–585.

Colgan NC, Gilchrist MD, Curran KM. 2010. Applying DTI white matter orientations to finite element head models to examine diffuse TBI under high rotational accelerations. *Prog Biophys Mol Biol* 103:304-309.

Darasse L, Ginefri JC. 2003. Perspectives with cryogenic RF probes in biomedical MRI. *Biochimie* 85:915–937.

Davidsson J. 2008. APROSYS SP 5 Biomechanics : A new model, experiments and injury threshold for sagittal plane rotational induced diffuse brain injuries. Rapport public

Davidsson J, Angeria M, Risling M. 2009. Injury threshold for sagittal plane rotational induced diffuse axonal injuries. 2009 International IRCOBI conference on the biomechanics of injury, York, 43-56

Denny-Brown D, Russell WR. 1941. Experimental cerebral concussion. *Brain* 64:93–164.

Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JT, Findling RL, Hamm RJ, Marmarou A, et al. 1987. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat. *J Neurosurg* 67:110–119.

Dixon CE, Clifton GL, Lighthall JW, Yaghmai AA, Hayes RL. 1991. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J Neurosci Methods* 39:253–262.

Dixon CE, Kochanek PM, Yan HQ, Schiding JK, Griffith RG, Baum E, Marion DW, DeKosky ST. 1999. One-year study of spatial memory performance, brain morphology and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats. *J Neurotrauma* 16:109–122.

Ellingson BM, Fijalkowski RJ, Pintar FA, Yoganandan N, Gennarelli TA. 2005. Mechanism and mathematical model for producing closed head diffuse brain injury in the rat. 2005 Summer Bioengineering Conference, June 22-26, Vail Cascade Resort & Spa, Vail, Colorado.

Engelborghs K, Verlooy J, van Reempts J, Van Deuren B, Van de Ven M, Borgers M. 1998. Temporal changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury. *J Neurosurg* 89:796–806.

Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. 1981. Responses to cortical injury. I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res* 211:67–77.

Fijalkowski RJ, Ellingson BM, Stemper BD, Yoganandan N, Gennarelli TA, Pintar FA. 2006. Interface parameters of impact-induced mild traumatic brain injury. *Biomed Sci Instrum* 42:108-113.

Fijalkowski RJ, Ropella KM, Stemper BD. 2009. Determination of low-pass filter cutoff frequencies for high-rate biomechanical signals obtained using videographic analysis. *J Biomech Eng* 131:054502.

Fijalkowski RJ, Stemper BD, Pintar FA, Yoganandan N, Crowe MJ, Gennarelli TA. 2007. New rat model for diffuse brain injury using coronal plane angular acceleration. *J Neurotrauma* 24:1387-1398.

Fijalkowski RJ, Yoganandan N, Zhang J, Pintar FA. 2009. A finite element model of region-specific response for mild diffuse brain injury. *Stapp Car Crash J* 53:193-213.

Floyd CL, Golden KM, Black RT, Hamm RJ, Lyeth BG. 2002. Craniectomy position affects morris water maze performance and hippocampal cell loss after parasagittal fluid percussion. *J Neurotrauma* 19:303–316.

- Foda MA, Marmarou A. 1994. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. *J Neurosurg* 80:301–313.
- Folkerts MM, Berman RF, Muizelaar JP, Rafols JA. 1998. Disruption of MAP-2 immunostaining in rat hippocampus after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 15:349-363.
- Frey LC, Hellier J, Unkart C, Lepkin A, Howard A, Hasebroock K, Serkova N, Liang L, Patel M, Soltész I, Staley K. 2009. A novel apparatus for lateral fluid percussion injury in the rat. *J Neurosci Methods* 177:267-272.
- Gefen A, Gefen N, Zhu Q, Raghupathi R, Margulies SS. 2003. Age-dependent changes in material properties of the brain and braincase of the rat. *J Neurotrauma* 20:1163-1177.
- Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. 1982. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Annals of Neurology* 12:564-574.
- Gennarelli TA. 1994. Animate models of human head injury. *J Neurotrauma* 11:357–368.
- Gilchrist MD. 2004. Experimental Device for Simulating Traumatic Brain Injury Resulting from Linear Accelerations. *Strain* 40:180-192.
- Ginefri JC, Poirier-Quinot M, Girard O, Darasse L. 2007. Technical aspects: Development, manufacture and installation of a cryo-cooled HTS coil system for high-resolution in-vivo imaging of the mouse at 1.5 T. *Methods* 43:54-67.
- Griesbach GS, Hovda DA, Tio DL, Taylor AN. 2011. Heightening of the stress response during the first weeks after a mild traumatic brain injury. *Neuroscience* 178:147–158.
- Gutierrez E, Huang Y, Haglid K, Bao F, Hansson HA, Hamberger A, et al. 2001. A new model for diffuse brain injury by rotational acceleration: I model, gross appearance, and astrocytosis. *J Neurotrauma* 18:247–257.
- Hahn N, Eisen RJ, Eisen L, Lane RS. 2005. Ketamine-medetomidine anesthesia with atipamezole reversal: practical anesthesia for rodents under field conditions. *Lab Anim (NY)* 34:48-51.
- Hall Ed, Sullivan PG, Gibson TR, Pavel KM, Thompson BM, Scheff SW. 2005. Spatial and temporal characteristics of neurodegeneration after controlled cortical impact in mice: More than a focal brain injury. *J Neurotrauma* 22:252–265.

- Hamm RJ, Dixon CE, Gbadebo DM, Singha AK, Jenkins LW, Lyeth BG, Hayes RL. 1992. Cognitive deficits following traumatic brain injury produced by controlled cortical impact. *J Neurotrauma* 9:11-20.
- Hamm RJ, Lyeth BG, Jenkins LW, O'Dell DM, Pike BR. 1993. Selective cognitive impairment following traumatic brain injury in rats. *Behav Brain Res* 59:169-173.
- Heath DL, Vink R. 1995. Impact acceleration-induced severe diffuse axonal injury in rats: characterization of phosphate metabolism and neurologic outcome. *J Neurotrauma* 12:1027–1034.
- Hicks RR, Smith DH, Lowenstein DH, Saint Marie R, McIntosh TK. 1993. Mild experimental brain injury in the rat induces cognitive deficits associated with regional neuronal loss in the hippocampus. *J Neurotrauma* 10:405-414.
- Hicks R, Soares H, Smith D, McIntosh T. 1996. Temporal and spatial characterization of neuronal injury following lateral fluid-percussion brain injury in the rat. *Acta Neuropathol* 91:236-246.
- Holbourn AHS. 1943. Mechanics of Head Injuries. *The Lancet* 242:438-441.
- Kallakuri S, Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Takebayashi T. 2003. The effect of varying impact energy on diffuse axonal injury in the rat brain: a preliminary study. *Exp Brain Res* 148:419–424.
- Kane MJ, Angoa-Pérez M, Briggs DI, Viano DC, Kreipke CW, Kuhn DM. 2011. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosci Methods* (Article in Press)
- King A, Yang KH, Zhang L, Hardy WN. 2003. Is head injury caused by linear or angular acceleration? IRCOBI Lisbon, Portugal, pp. 1-12.
- Korbo L, Pakkenberg B, Ladefoged O, Gundersen HJ, Arlien-Søborg P, Pakkenberg H. 1990. An efficient method for estimating the total number of neurons in rat brain cortex. *J. Neurosci. Methods* 31 (2): 93–100.
- Kovacs H, Moskau D, Spraul M. 2005. Cryogenically cooled probes - a leap in NMR technology. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 46:131–155

Krave U, Hojer S, Hansson HA. 2005. Transient, powerful pressures are generated in the brain by a rotational acceleration impulse to the head. *European Journal of Neuroscience* 21:2876-2882.

Lamy M, Baumgartner D, Willinger R, Yoganandan N. 2011. Study of mild traumatic brain injuries using experiments and finite element modeling. *Annals of Advances in Automotive Medicine*, 55:125-135

Laurer HL, Lenzlinger PM, McIntosh TK. 2000. Models of traumatic brain injury. *Eur J Trauma* 26:95–110.

Lee EH, Radok JRM. 1960. The contact problem for viscoelastic bodies. *J. Appl. Mech* 27 :438-444.

Levchakov A, Linder-Ganz E, Raghupathi R, Margulies SS, Gefen A. 2006. Computational studies of strain exposures in neonate and mature rat brains during closed head impact. *J. Neurotrauma* 23:1570-1580.

Li XY, Li J, Feng DF, Gu L. 2010. Diffuse axonal injury induced by simultaneous moderate linear and angular head accelerations in rats. *Neuroscience* 169:357-369.

Lighthall JW. 1988. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model. *J Neurotrauma* 5:1–15.

Lighthall JW, Goshgarian HG, Pinderski CR. 1990. Characterization of axonal injury produced by controlled cortical impact. *J Neurotrauma* 7:65–76.

Lindner MD, Plone MA, Cain CK, Frydel B, Francis JM, Emerich DF, Sutton RL. 1998. Dissociable long-term cognitive deficits after frontal versus sensorimotor cortical contusions. *J Neurotrauma* 15:199–216.

Long JB, Bentley TL, Wessner KA, Cerone C, Sweeney S, Bauman RA. 2009. Blast Overpressure in Rats: Recreating a Battlefield Injury in the Laboratory. *J NEUROTRAUMA* 26:827–840

Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. 2008. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 7:728-741.

Mao H, Zhang L, Yang KH, King AI. 2006. Application of a finite element model of the brain to study traumatic brain injury mechanisms in the rat. *Stapp Car Crash J* 50:583-600.

Margulies SS, Thibault LE. 1989. An analytical model of traumatic diffuse brain injury. *J Biomech Eng* 111:241–249.

Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. 1994. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 80:291–300.

Masson F, Thicoipe M, Aye P, Mokni T, Senjean P, Schmitt V, Dessalles PH, Cazaugade M, Labadens P, and the Aquitaine Group for Severe Brain Injuries Study. 2001. Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma* 51: 481–489.

Masson F, Thicoipe M, Makni T, Aye P, Erny P, Dabadie P, and the Aquitaine Group for Severe Brain Injury Study. 2003. Epidemiology of traumatic comas: a prospective population-based study. *Brain Injury* 17: 279–293

McIntosh TK, Noble L, Andrews B, Faden AI. 1987. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a midline fluid-percussion model. *Cent Nerv Syst Trauma* 4:119 –134.

McIntosh TK, Vink R, Noble L, Yamakami I, Fernyak S, Soares H, et al. 1989. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model. *Neuroscience* 28:233–244.

Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297:681-683.

NHTSA. 2003. [www.nhtsa.dot.gov](http://www.nhtsa.dot.gov). In. Washington, DC, USA: The United States Department of Transportation.

Nishimoto T, Murakami S, 1998. Relation between diffuse axonal injury and internal head structures on blunt impact. *J Biomech Eng* 120 :140-147.

O'Connor WT, Smyth A, Gilchrist MD. 2011. Animal models of traumatic brain injury: A critical evaluation. *Pharmacology & Therapeutics* 130:106–113

Ommaya AK, Yarnell P, Hirsch AE. 1967. Scaling of experimental data on cerebral concussion in subhuman primates to concussion threshold for man. 11th Stapp Car Crash Conf, 73-80.

Ommaya AK, Gennarelli TA. 1974. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain* 97:633–654.

Otani N, Nawashiro H, Shima K. 2011. Pathophysiological findings of selective vulnerability in the hippocampus after traumatic brain injury. *J Exp Clin Med* 3:22-26.

Ozawa H, Matsumoto Y, Ohashi T, Sato M, Kokubun S. 2004. Mechanical properties and function of the spinal pia mater. *J Neurosurgery Spine* 1(1):122-127.

Ozawa Y, Nakamura T, Sunami K, Kubota M, Ito C, Murai H, Yamaura A, Makino H. 1991. Study of regional cerebral blood flow in experimental head injury: changes following cerebral contusion and during spreading depression. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31:685–690.

Paden M, McGee K, Krug E. 2002. Injury: a leading cause of the global burden of disease. WHO, Geneva.

Pandey DK, Yadav SK, Mahesh R, Rajkumar R. 2009. Depression-like and anxiety-like behavioural aftermaths of impact accelerated traumatic brain injury in rats: A model of comorbid depression and anxiety? *Behavioural Brain Research* 205:436–442

Paxinos G, Watson C. 2006. The rat brain in stereotaxic coordinates, Sixth edition. Academic Press, New York.

Pena A, Pickard JD, Stiller D, Harris NG, Schuhmann MU. 2005. Brain tissue biomechanics in cortical contusion injury: a finite element analysis. *Acta Neurochir Suppl* 95:333-336.

Povlishock JT, Hayes RL, Michel ME, McIntosh TK. 1994. Workshop on animal models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 11:723–732.

Prange MT, Margulies SS. 2002. Regional, directional, and age-dependent properties of the brain undergoing large deformation. *J Biomech Eng* 124:244-252.

Raghupathi R, McIntosh TK, Smith DH. 1995. Cellular responses to experimental brain injury. *Brain Pathol* 5:437– 442.

Raghupathi R, Graham DI, McIntosh TK. 2000. Apoptosis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 17:927-938.

Risling M, Plantman S, Angeria M, Rostami E, Bellander BM, Kirkegaard M, Arborelius U, Davidsson J. 2010. Mechanisms of blast induced brain injuries, experimental studies in rats. *NeuroImage*

Ross DT, Meaney DF, Sabol M, Smith DH, Thibault LE, Gennarelli TA. 1994. Distribution of forebrain diffuse axonal injury following inertial closed head injury in miniature swine. *Exp Neurol* 126:291–299.

Sabet AA, Christoforou E, Zatlun B, Genin GM, Bayly PV. 2008. Deformation of the human brain induced by mild angular head acceleration. *J Biomech* 41(2):307-15.

Saljo A, Bao F, Haglid KG, Hansson HA. 2000. Blast exposure causes redistribution of phosphorylated neurofilament subunits in neurons of the adult rat brain. *J Neurotrauma* 17:719 –726.

Saljo A, Svensson B, Mayorga M, Hamberger A, Bolouri H. 2009. Low levels of blast raises intracranial pressure and impairs cognitive function in rats. *J Neurotrauma* 26 :1345–1352.

Schmidt RH, Scholten KJ, Maughan PH. 1999. Time course for recovery of water maze performance and central cholinergic innervations after fluid percussion injury. *J Neurotrauma* 16:1139–47.

Shapira Y, Shohami E, Sidi A, Soffer D, Freeman S, Cotev S. 1988. Experimental closed head injury in rats: Mechanical pathophysiologic and neurologic properties. *Crit Care Med* 16:258–265.

Shohami E, Shapira Y, Cotev S. 1988. Experimental closed head injury in rats: prostaglandin production in a noninjured zone. *Neurosurgery* 22:859-863.

Shreiber DI, Bain AC, Meaney DF. 1997. In vivo thresholds for mechanical injury to the blood-brain barrier. In: 41st Stapp Car Crash Conf. p 277-292.

Shultz SR, MacFabe DF, Foley KA, Taylor R, Cain DP. 2011. A single mild fluid percussion injury induces short-term behavioral and neuropathological changes in the Long–Evans rat: Support for an animal model of concussion. *Behavioural Brain Research* 224:326– 335.

Smith DH, Okiyama K, Thomas MJ, Claussen B, McIntosh TK. 1991. Evaluation of memory dysfunction following experimental brain injury using the Morris water maze. *J Neurotrauma* 8:259-269.

Smith DH, Lowenstein DH, Gennarelli TA, McIntosh TK. 1994. Persistent memory dysfunction is associated with bilateral hippocampal damage following experimental brain injury. *Neurosci Lett* 168:151–154.

Smith DH, Soares HD, Pierce JS, Perlman KG, Saatman KE, Meaney DF, Dixon CE, McIntosh TK. 1995. A model of parasagittal controlled cortical impact in the mouse: cognitive and histopathologic effects. *J Neurotrauma* 12:169-178.

Smith DH, Chen XH, Xu BN, McIntosh TK, Gennarelli TA, Meaney DF. 1997. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:822– 834.

Stemper BD, Yoganandan N, Pintar FA, Dux J, Abbott EE. 2011. Demonstration of greater post-injury deficits in rats exposed to repeated concussion using behavioral testing. 2011 International IRCOBI conference on the biomechanics of injury, Krakow.

Stone JR, Walker SA, Povlishock JT. 1999. The visualization of a new class of traumatically-injured axons through the use of a modified method of microwave antigen retrieval. *Acta Neuropathol* 97:335–345.

Sun FJ, Wright DE, Pinson DM. 2003. Comparison of ketamine versus combination of ketamine and medetomidine in injectable anesthetic protocols: chemical immobilization in macaques and tissue reaction in rats. *Contemp Top Lab Anim Sci* 42:32-37.

Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. 2006. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 148:255-268; discussion 268.

Takhounts, EG, Eppinger RH. 2003. On the development of the SIMon finite element head model. *Stapp Car Crash Journal* 47 :107-133.

Tang YP, Noda Y, Hasegawa T, Nabeshima T. 1997. A concussive like brain injury model in mice (II): selective neuronal loss in the cortex and hippocampus. *J Neurotrauma* 14:863–873.

- Tiret L, Hausherr E, Thicoipe M, Garros B, Maurette P, Castel JP, Hatton F. 1990. The epidemiology of head trauma in Aquitaine (France), 1986: a community-based study of hospital admissions and deaths. *Intl J Epidemiol* 19: 133–140
- Vappou J, Breton E, Choquet P, Willinger R, Constantinesco A. 2008. Assessment of in vivo and post-mortem mechanical behavior of brain tissue using magnetic resonance elastography. *Journal of Biomechanics* 41:2954-2959.
- Vink R, Mullins PG, Temple MD, Bao W, Faden AI. 2001. Small shifts in craniotomy position in the lateral fluid percussion injury model are associated with differential lesion development. *J Neurotrauma* 18:839–847.
- Vink R, O'Connor CA, Nimmo AJ, Heath DL. 2003. Magnesium attenuates persistent functional deficits following diffuse traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett* 336:41–44.
- Wang HC, Ma YB. 2010. Experimental models of traumatic axonal injury. *Journal of Clinical Neuroscience* 17 :157–162.
- Warden DL, French LM, Shupenko L, Fergus J, Riedy G, Erickson ME, Jaffee MS, Moore DF. 2009. Case report of a soldier with primary blast brain injury. *Neuroimage* 47 (Suppl 2):152–153.
- Xiao-Sheng H, Sheng-Yu Y, Xiang Z, Zhou F, Jian-ning Z. 2000. Diffuse axonal injury due to lateral head rotation in a rat model. *J Neurosurg* 93:626–633.
- Yu S, Kaneko Y, Bae E, Stahl CE, Wang Y, van Loveren H, Sanberg PR, Borlongan CV. 2009. Severity of controlled cortical impact traumatic brain injury in rats and mice dictates degree of behavioral deficits. *Brain Research* 1287:157-163.
- Zhang L, Yang KH, Dwarampudi R, Omori K, Li T, Chang K, Hardy WN, Khalil TB, King AI. 2001. Recent advances in brain injury research : a new human head model development and validation. *Stapp Car Crash Journal* 43:369-393.
- Zhang L, Yang KH, King AI. 2004. A proposed injury threshold for mild traumatic brain injury. *J Biomech Eng* 126:226-236.