Développements méthodologique en IRM dynamique: vers la caractérisation des états précancéreux et cancéreux du foie

Fabien Balezeau

▶ **To cite this version:**

Fabien Balezeau. Développements méthodologique en IRM dynamique: vers la caractérisation des états précancéreux et cancéreux du foie. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Rennes 1, 2011. Français. ⟨NNT : ⟩. ⟨tel-00647572⟩

HAL Id: tel-00647572

https://theses.hal.science/tel-00647572v1

Submitted on 2 Dec 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HAL Authorization

N° d'ordre : 4424 **ANNÉE 2011**

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Génie Biologique et Médical

Ecole doctorale Vie Agro Santé

présentée par

Fabien Balezeau

Préparée à l'unité de recherche INSERM UMR642
Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image

Développements méthodologiques en IRM dynamique : vers la caractérisation des états précancéreux et cancéreux du foie

Thèse soutenue à Rennes le 9 décembre 2011

devant le jury composé de :

Bernard VAN BEERS
PU/PH Université Paris Diderot / *rapporteur*

Jean-Michel FRANCONI
PR Université Segalen (Bordeaux) / *rapporteur*

Isabelle MAGNIN
DR Creatis Université Lyon 1 / *examinateur*

Etienne GARIN
PU/PH Université Rennes 1/ *examinateur*

Hervé SAINT-JALMES
PU/PH Université Rennes 1 / *directeur de thèse*

Pierre-Antoine ELIAT
IR IFR 40, Université Rennes1 / *co-directeur de thèse*

Table des matières

Introduction **5**

1 Contexte clinique et scientifique **7**
1.1 Anatomie du foie . . . 7
1.2 Pathologies hépatiques précancéreuses et cancéreuses . . . 8
1.2.1 Formation et progression de la fibrose . . . 8
1.2.2 Gradations des stades de fibrose . . . 9
1.2.3 Tumeurs hépatiques . . . 9
1.2.4 Méthodes thérapeutiques . . . 10
1.3 Techniques de diagnostic peu invasives . . . 11
1.3.1 Caractérisation de la valeur diagnostique d'un examen . . . 11
1.3.2 Marqueurs sérologiques . . . 12
1.3.3 Techniques ultrasonores . . . 12
1.3.4 Imagerie tomodensitométrique et imagerie nucléaire . . . 13
1.3.5 Imagerie par résonance magnétique . . . 14

2 L'IRM dynamique de perfusion du foie **16**
2.1 Historique de l'imagerie par résonance magnétique . . . 16
2.2 Bases physiques et principes de l'IRM . . . 16
2.2.1 Le phénomène de résonance magnétique nucléaire . . . 16
2.2.2 Le signal de RMN . . . 20
2.2.3 Formation d'une image en IRM . . . 21
2.2.4 Simulation d'imagerie par résonance magnétique . . . 23
2.2.5 Les séquences en IRM . . . 25
2.2.6 Les agents de contrastes en IRM . . . 30
2.3 Acquisitions rapides en IRM . . . 31
2.3.1 Problématique des temps d'acquisition en IRM . . . 31
2.3.2 Méthodes d'acquisition rapide pour l'imagerie dynamique . . . 32
2.4 L'IRM dynamique rehaussée par agent de contraste . . . 35
2.4.1 Modélisation du transport de molécules dans le foie . . . 35
2.4.2 IRM de perfusion et applications au foie . . . 37

3 Optimisation de la mesure de T_1 **42**
3.1 Introduction . . . 42
3.1.1 Applications de la mesure de T_1 en IRM . . . 42
3.1.2 Lexique utilisé en quantification . . . 42
3.1.3 La mesure de T_1 dans le contexte de l'IRM dynamique . . . 43
3.2 Méthodes courantes de mesure de T_1 . . . 43
3.2.1 Séquence écho de spin . . . 43
3.2.2 Séquence écho de gradient "spoiled" . . . 44
3.3 Optimisation des paramètres de séquence . . . 45
3.3.1 Optimisation analytique: méthode de la Borne de Cramér-Rao . . . 45
3.3.2 Optimisation numérique par simulation Monte Carlo . . . 47

3.3.3 Optimisation numérique par simulation sous SIMRI . . . 49
3.3.4 Validation expérimentale . . . 53
3.3.5 Bilan sur les méthodes d'optimisation . . . 55
3.4 Mesure de T_1 et quantification d'un agent de contraste: un même problème? . . . 55
3.4.1 Méthode de mesure de la concentration . . . 55
3.4.2 Optimisation de la mesure de concentration par simulation Monte Carlo . . . 56
3.4.3 Extension à une gamme de concentrations . . . 58
3.4.4 Discussion . . . 59
3.5 Correction du champ radiofréquence B_1 . . . 59
3.5.1 Méthodes existantes . . . 60
3.5.2 La problématiques des faibles angles de basculement . . . 62
3.5.3 Mise en évidence d'effets non linéaires dans les impulsions radiofréquences . . . 63
3.5.4 La méthode "Low Angle Mapping" . . . 64
3.5.5 Discussion . . . 71
3.6 Une méthode alternative: cartographie de B_1 et T_1 durant la phase transitoire . . . 71
3.6.1 Régime d'équilibre et régime transitoire . . . 71
3.6.2 Expression du signal SPGR en régime transitoire . . . 72
3.6.3 Protocole de mesure de T_1 et B_1 en régime transitoire . . . 72
3.6.4 Résultats préliminaires et discussion . . . 73
3.7 Conclusion . . . 75

4 Imagerie dynamique hépatique *in vivo* 76
4.1 Introduction . . . 76
4.2 Matériel d'imagerie . . . 76
4.3 Calibration de la séquence SPGR . . . 77
4.3.1 Méthode . . . 77
4.3.2 Résultats . . . 78
4.3.3 Conclusion . . . 80
4.4 Gestion du mouvement respiratoire . . . 80
4.4.1 Synchronisation respiratoire et imagerie quantitative . . . 80
4.4.2 Effets du mode d'anesthésie . . . 81
4.4.3 Effets de la géométrie de l'acquisition . . . 81
4.4.4 Méthodes de correction de mouvement . . . 82
4.5 Effets du flux sanguin . . . 82
4.6 Mise au point du protocole . . . 83
4.6.1 Préparation des animaux . . . 84
4.6.2 Détail du protocole et choix de la géométrie d'acquisition . . . 85
4.6.3 Cartographie B_1 . . . 86
4.6.4 Cartographie T_1 . . . 86
4.6.5 Imagerie dynamique réhaussée par agent de contraste . . . 86
4.6.6 Imagerie à haute résolution du système vasculaire . . . 87
4.7 Traitement des données et résultats . . . 87
4.7.1 Cartes de B_1 et T_1 . . . 87
4.7.2 Images d'angiographie corps entier . . . 88
4.7.3 Traitement des données d'IRM dynamique . . . 89
4.8 Application au carcinome hépatocellulaire: résultats préliminaires . . . 93
4.8.1 Modèle animal . . . 93
4.8.2 Matériel et méthodes . . . 93
4.8.3 Résultats . . . 94
4.9 Discussion . . . 97

Conclusion 99

A Expressions de la borne de Cramér-Rao en écho de Gradient **107**
A.1 Expression de la matrice de Fisher 107
A.2 Expression de la borne de Cramér-Rao 107

B Article paru dans *Physics in Medicine and Biology* **109**

Je tiens à remercier mes directeurs Hervé Saint-Jalmes et Pierre-Antoine Eliat pour leurs précieux conseils et leur grande disponibilité pendant ces trois années.

Je remercie Jean-Michel Franconi et Bernard Van Beers pour leur travail de rapporteur, ainsi qu'Isabelle Magnin et Etienne Garin d'avoir accepté de faire partie du jury.

Merci du fond du cœur à l'équipe METRIQ et à tous ceux qui occupent ou ont occupé le sous sol du bâtiment 5 durant ces trois ans, pour toute la convivialité et l'entraide que j'y ai trouvé.

Merci à toute ma famille d'être venue remplir l'amphithéâtre pendant ma soutenance. Et un merci tout spécial à Isabelle-Marie, pour tout son soutien pendant cet été de rédaction.

Introduction

Les pathologies hépatiques précancéreuses et cancéreuses sont des problèmes majeurs de santé publique dont l'ampleur est croissante au niveau national et mondial, car liées au vieillissement des populations, aux modifications des habitudes alimentaires [1] et à l'évolution démographique des régions les plus touchées (Afrique et Asie du sud-est). La recrudescence d'hépatites virales, en particulier l'hépatite C, est un autre facteur majeur de l'augmentation de l'incidence de la fibrose hépatique et de ses complications cancéreuses. L'apparition des cancers primitifs du foie est dans la grande majorité des cas la conséquence d'une cirrhose d'origine alcoolique ou virale. Le plus fréquent d'entre eux, le carcinome hépatocellulaire, a une mortalité très élevée, et impose souvent d'avoir recours à des traitements radicaux (ablation partielle ou totale du foie). A cause de l'absence de symptômes de fibrose hépatique dans les stades précoces, du caractère irréversible de la cirrhose et de la mortalité élevée des cancers primitifs du foie, il est vital de développer des méthodes pour le diagnostic précoce et fiable de la fibrose et des tumeurs hépatiques.

Alors que la biopsie hépatique, très invasive, demeure la seule vraie référence tant pour le diagnostic de la fibrose que pour le diagnostic des lésions et tumeurs hépatiques, des techniques alternatives de diagnostic peu invasives sont en cours de perfectionnement. Les informations anatomiques supplémentaires apportées par les techniques d'imagerie apparaissent comme essentielles pour définir la stratégie thérapeutique et pour la planification d'une intervention chirurgicale. Toutefois, la sensibilité des méthodes d'imagerie est encore réputée trop faible pour séparer finement les stades précoces de fibrose, et aucune d'entre elles ne remporte un large consensus comme méthode de diagnostic précise et fiable. Les techniques d'imagerie ont en revanche largement confirmé leur intérêt dans la localisation et la caractérisation de tumeurs. La tomographie à rayons X est encore l'examen d'imagerie de référence, mais en raison des contraintes sanitaires liés aux irradiations, elle tend à être remplacée par des techniques non irradiantes. Les deux alternatives les plus courantes sont l'imagerie échographique, moins chère et plus rapide mais moins bien résolue, et l'IRM, plus coûteuse et plus longue, mais qui permet d'obtenir des images 3D bien résolues avec des modes d'acquisitions variés.

En IRM hépatique, le diagnostic repose rarement sur un seul examen mais résulte le plus souvent de la mise en correspondance entre les résultats obtenus par différentes séquences : contraste T_2, diffusion, perfusion, élastométrie, spectroscopie localisée... En ce sens, l'IRM peut être considérée comme une technique multimodale, bien que chaque modalité exploite le même phénomène physique.

Parmi les techniques d'IRM, l'imagerie dynamique rehaussée par un agent de contraste modifiant le temps de relaxation longitudinale T_1, couplée avec un modèle physique de la vascularisation hépatique, peut permettre d'identifier des paramètres de la perfusion des tissus hépatiques. Notamment, dans le cas de la fibrose et des lésions précancéreuses, la modification de la répartition des apports sanguins par la veine porte et l'artère hépatique traduit l'évolution de la sévérité de la maladie. Il s'agit d'une modalité d'imagerie fonctionnelle, au sens où la quantification des débits sanguins permet d'évaluer la fonction hépatique et le degré d'hypertension portale. La détermination précise du stade de fibrose et de la fonction hépatique peut être un élément décisif pour le choix d'un traitement, en particulier pour l'attribution des greffes de foie. Du point de la caractérisation tumorale, son utilisation est motivée par l'importance du diagnostic précoce des cancers primitifs

du foie pour la survie des malades. Bien que le diagnostic du type de tumeur repose essentiellement sur une analyse qualitative de la prise de contraste, le développement d'une approche quantitative offre des perspectives intéressantes pour observer la réponse à un traitement antitumoral et/ou antiangiogénique. L'application de l'IRM de perfusion sur des modèles animaux apporte de nouveaux outils pour l'évaluation peu invasive de la vascularisation du foie et des tumeurs hépatiques. Elle permet un suivi longitudinal des pathologies, très utile pour l'évaluation de nouvelles thérapies. Il existe cependant des contraintes spécifiques telles que la gestion de l'anesthésie et des mouvements physiologiques, ainsi que la taille réduite des sujets étudiés.

L'IRM dynamique de perfusion est une technique exigeante en terme de rapport signal sur bruit et de temps d'acquisition, mais les évolutions continues du matériel apportent des progrès dans ce sens. Cependant, à l'heure actuelle, la caractérisation quantitative et précise de la perfusion hépatique n'est pas encore une réalité en clinique, et reste au stade expérimental. En effet, le foie un organe qui cumule les sources d'artefacts en IRM. Le rapport signal sur bruit, la robustesse au mouvement, la précision de la quantification et le temps d'acquisition sont autant de points qui restent à améliorer pour espérer un diagnostic sensible et spécifique de la fibrose à partir de l'IRM dynamique. Ce travail est consacré à l'amélioration des points clés de la quantification en IRM dynamique, notamment la mesure robuste et rapide de T_1. Pour une transposition rapide et une large diffusion des méthodes et des protocoles en clinique et en recherche, la simplicité des techniques et l'utilisation de séquences accessibles directement sur un imageur clinique ont été privilégiées dans le développement du protocole.

Le manuscrit se décompose en 4 chapitres. Le chapitre 1 situe les travaux effectués dans leur contexte médical et scientifique avec d'abord une description du foie et de ses pathologies cancéreuses et précancéreuses, puis un état de l'art des méthodes diagnostiques. Le chapitre 2 pose les bases physiques de l'IRM et introduit les notions clés de l'IRM dynamique dans une approche utilisant un modèle compartimental de la cinétique de l'agent de contraste dans le foie. Dans le chapitre 3, différents aspects de l'optimisation de la quantification en IRM sont traités, en tant que préliminaire à l'application *in vivo* des méthodes quantitatives. L'optimisation des paramètres en relaxométrie est tout d'abord étudiée, avec l'introduction d'outils numériques pour l'optimisation de séquences d'IRM. Sont ensuite décrits le développement et la validation d'une méthode de mesure de l'angle de basculement spécifiquement adaptée à l'imagerie quantitative avec des séquences d'écho de gradient. Enfin, le développement d'une méthode alternative rapide de mesure de T_1 et l'angle de basculement est présenté. Le chapitre 4 aborde les problématiques spécifiques à l'IRM hépatique et expose le développement d'un protocole complet d'imagerie de perfusion hépatique *in vivo* chez le petit animal. Les premiers résultats obtenus sur des modèles animaux de pathologies hépatiques sont présentés.

Chapitre 1

Contexte clinique et scientifique

1.1 Anatomie du foie

Le foie est un organe volumineux situé dans la partie droite de l'abdomen, directement sous le diaphragme [2]. Son poids moyen chez l'humain adulte est d'environ 1,5 kg. Il se divise en 4 lobes, eux même constitués de lobules, briques élémentaires de la structure hépatique. Le foie joue divers rôles dans le métabolisme. Il remplit des fonctions de synthèse de différentes substances dont la bile, des fonctions d'épuration et de dégradation, ainsi que des fonctions de stockage, notamment du glucose, du fer et des vitamines lipo-solubles. Le foie est un organe remarquable par sa capacité de régénération très importante. Il est vascularisé par un double apport sanguin (figure 1.1): l'artère hépatique, provenant de l'aorte, alimente le foie en sang artériel tandis que la veine porte hépatique apporte le sang veineux drainé par la rate et les intestins. Chez un sujet sain, 75% de l'apport sanguin total provient de la veine porte hépatique. Le foie est drainé par les veines hépatiques qui se rejoignent pour se jeter dans la veine cave inférieure.

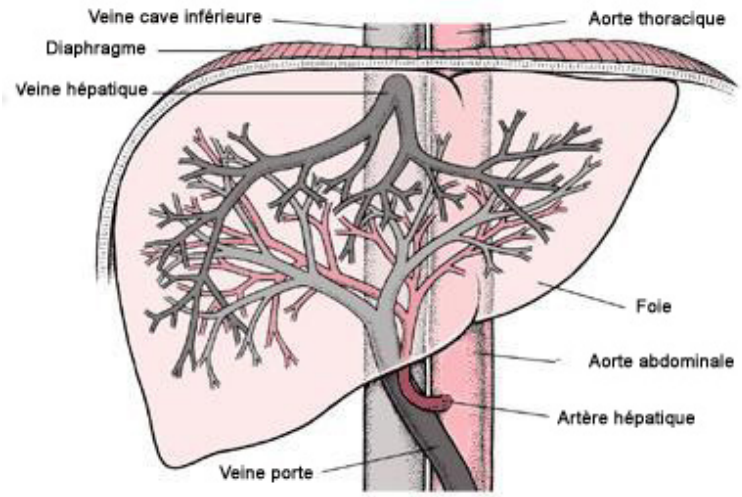

FIGURE 1.1 – Schéma du foie et de sa vascularisation

Les lobules du foie (figure 1.2) sont des assemblages hexagonaux constitués de rangées d'hépatocytes et de cellules de Kupffer disposées radialement et séparées entre elles par un espace vasculaire: les sinusoïdes. L'intervalle entre les hépatocytes et les sinusoïdes est appelé espace de Disse, siège des échanges moléculaires dans le foie. Le lobule est irrigué à sa périphérie par les capillaires portes et artériels, et est drainé par un capillaire veineux au centre du lobule. Les hépatocytes assurent les fonctions métaboliques du foie, notamment la formation de la bile, tandis que les cellules de Kupffer capturent les corps étrangers, jouant un rôle de barrière entre le système digestif et le système sanguin. Les sinusoïdes forment un système cellulaire fenêtré avec des ouvertures larges de 0,2 μm permettant le passage dans l'espace de Disse de macromolécules de poids moléculaires allant jusqu'à 250 000 Dalton.

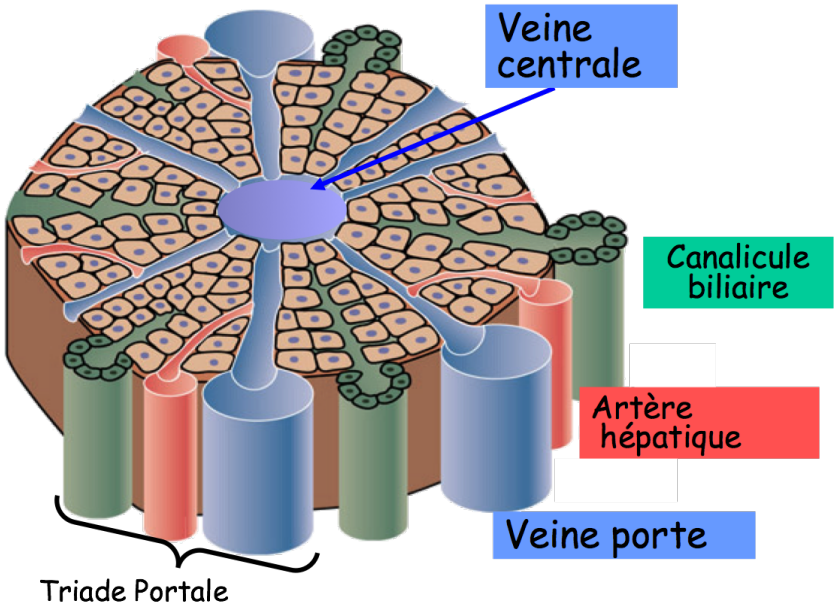

FIGURE 1.2 – Schéma d'un lobule hépatique et de sa vascularisation [2]

1.2 Pathologies hépatiques précancéreuses et cancéreuses

1.2.1 Formation et progression de la fibrose

La fibrose apparaît à la suite d'agressions répétées des tissus hépatiques [3], généralement d'origine toxiques (alcool), métaboliques (obésité, diabète, hépatosidérose), ou virales (hépatites). La régénération excessive des tissus lésés est à l'origine d'un déséquilibre entre la destruction et la formation de la matrice extracellulaire hépatique. A l'échelle cellulaire, le dépôt de protéines de la matrice extracellulaire, notamment de collagène, induisent une perte de la fenestration de l'espace de Disse (figure 1.3). Macroscopiquement, les tissus hépatiques deviennent plus rigides et la pression portale augmente, tandis que la résistance au flux sanguin portal est compensée par une augmentation de l'apport par l'artère hépatique. L'aggravation de la fibrose aboutit à la cirrhose, le stade final de la maladie. La cirrhose, qui est généralement irréversible, est une modification profonde de l'architecture des tissus hépatiques [4]: les tissus sont divisés en nodules de régénération séparés par des bandes fibreuses et l'augmentation de la pression portale fait apparaître une circulation abdominale périphérique ainsi que des varices œsophagiennes. La cirrhose est source de graves complications: insuffisance hépatique, insuffisance rénale, hémorragies du tube digestif causées par des ruptures de varices et ascite [1]. C'est un terrain propice à l'apparition de carcinomes hépatocellulaire avec une fréquence de 2 à 7% par an chez les patients atteints de cirrhose.

1. accumulation de liquide dans la cavité abdominale

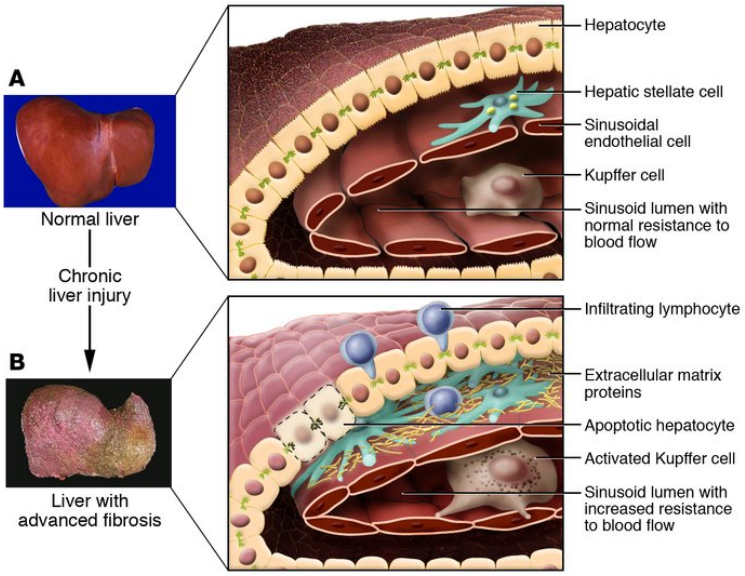

FIGURE 1.3 – Modifications de l'architecture hépatique lors d'une fibrose avancée [3, 4] On note l'apoptose des hépatocytes, les dépôts de protéines de la matrice extracellulaire, l'activation des cellules de Kupffer et la perte de fenestration des sinusoïdes

1.2.2 Gradations des stades de fibrose

Différentes nomenclatures sont utilisées pour définir le stade de la fibrose hépatique, les plus connues sont METAVIR [5] et Ishak [6] (cf tableau 1.1). Dans la classification METAVIR la fibrose est classée selon les stades F0, qui désigne l'absence de fibrose, à F4, pour désigner un foie cirrhotique. La classification Ishak, plus utilisée dans les pays anglo-saxons, classe la fibrose selon 6 stades de F0 à F6. L'histologie est la technique de référence sur laquelle se basent les classifications, chaque stade correspondant à des critères histologiques (présence de fibrose, quantité et taille des septa, cloisonnement des tissus). La lettre F désigne le stade de fibrose mais les classifications considèrent aussi un grade A, qui désigne l'activé inflammatoire de la maladie.

	Score METAVIR	Score Ishak
Pas de fibrose	F0	F0
Fibrose portale	F1	F1/F2
Fibrose portale et rares septa	F2	F3
Fibrose portale et nombreux septa	F3	F4
Cirrhose	F4	F5/F6

Tableau 1.1 – Classifications METAVIR et Ishak des stades de fibrose

1.2.3 Tumeurs hépatiques

Aperçu des principales tumeurs hépatiques

Une grande variété de tumeurs peut se développer dans le foie [7], qui touchent soit les cellules hépatiques, soit les canaux biliaires, soit les vaisseaux sanguins. Parmi les tumeurs bénignes, les plus fréquentes sont les hémangiomes, les adénomes (chez la femme) et les kystes biliaires. Certaines sont beaucoup plus rares comme les papillomes biliaires ou les hamartomes. Les tumeurs malignes sont le plus souvent des carcinomes hépatocellulaires, des cholangiocarcinomes (tumeur des voies biliaires), ou des métastases hépatiques provenant d'une tumeur primitive d'un autre organe. Plus rarement, on observe des carcinomes fibrolamellaire ou des hépatoblastomes. En imagerie, certaines lésions hépatiques focales non tumorales peuvent également ressembler à des tumeurs: stéatose focale, ilôt de foie sain entouré de stéatose, ou nodule de régénération.

Du nodule cirrhotique au carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire est le plus fréquent des cancers primitifs du foie et est une des complications graves de la cirrhose, avec une mortalité très élevée [8]. Il se forme le plus souvent sur un terrain cirrhotique et sa progression se fait en plusieurs étapes. D'abord l'évolution de la fibrose fait apparaître un nodule cirrhotique, aussi appelé nodule régénératif, qui est une région hépatique entourée de fibrose. Puis le nodule peut se transformer en nodule dysplasique, une lésion précancéreuse du foie avec l'apparition d'une néovascularisation. Le carcinome hépatocellulaire (CHC), d'abord bien différencié puis peu différencié, constitue l'évolution ultime du nodule cirrhotique. Le CHC est une tumeur maligne vascularisée quasi exclusivement par des néovaisseaux artériels.

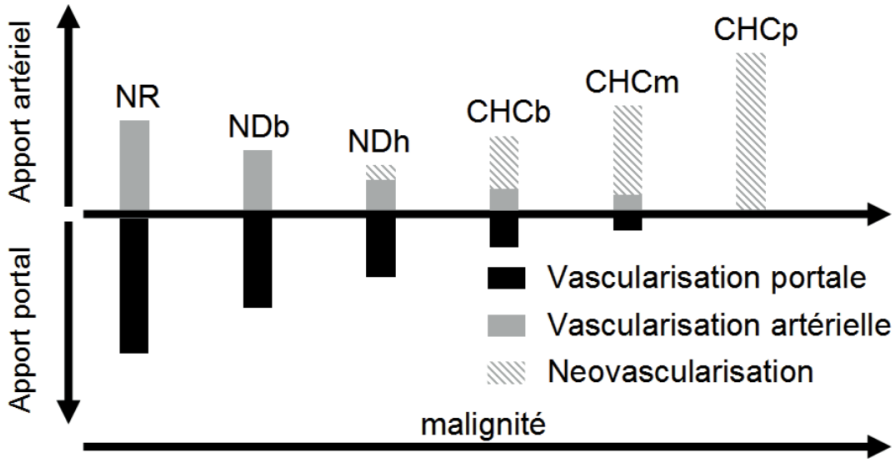

FIGURE 1.4 – Evolution vers le carcinôme hépatocellulaire et modifications de la vascularisation [9]. De gauche à droite: Nodule de régénération (NR), Nodule dysplasique de bas (NDb) et haut (NDh) grade, CHC bien (CHCb), moyennement (CHCm), et peu (CHCp) différencié

1.2.4 Méthodes thérapeutiques

Il n'existe pas de thérapie permettant de traiter la fibrose. Cependant après un traitement de la cause des agressions tissulaires, la fibrose peut régresser spontanément. Il existe également des agents ayant un effet protecteur contre la fibrose: des effets préventifs ont été montré pour des substances comme la *chlorella vulgaris*. Pour les tumeurs hépatiques, un panel de thérapies existe et continue à s'enrichir pour traiter les tumeurs bénignes, mais aussi les cancers primitifs du foie et les métastases hépatiques. L'ablation chirurgicale consiste à retirer la tumeur mais aussi une partie du foie autour, ce qui est délicat car il n'est pas toujours possible de laisser suffisamment de tissu sain pour assurer la fonction hépatique, surtout en cas de cirrhose avancée. Des techniques d'ablations beaucoup moins invasives ont été développées récemment, parmi lesquelles l'ablation percutanée par chauffage radiofréquence [10], qui a fait ses preuves mais qui est cependant limitée par la taille maximale de tumeur que peut traiter l'électrode. Parmi les autres méthodes, on peut citer les ultrasons focalisés à haute intensité [11], encore au stade expérimental, la cryo-ablation [12], ou l'injection d'éthanol pour nécroser les tissus tumoraux. Les tumeurs hépatiques répondent mal aux chimiothérapies et radiothérapies, mais certaines techniques améliorées fournissent de bons résultats, comme chimio-embolisation au lipiodol, la radio-embolisation par injection de microsphères radioactives (capsules remplies d'yttrium ^{90}Y) [13], ou encore la radiothérapie métabolique par du lipiodol marqué au rhenium ^{188}Rh. Pour les tumeurs qui ne sont pas résecables une transplantation hépatique est parfois possible.

1.3 Techniques de diagnostic peu invasives

L'ensemble des techniques de diagnostic des fibroses et tumeurs du foie constitue un domaine vaste. Il comprend la détection des lésions, ainsi que la quantification et la gradation de la fibrose. Le diagnostic idéal est spécifique, sensible, non invasif, quantitatif et anatomique. A l'heure actuelle, la biopsie reste l'examen de référence pour le diagnostic définitif de la fibrose. Toutefois cet examen est invasif, parfois douloureux et comporte des risques de complications, il est de ce fait inapproprié pour le suivi longitudinal de la maladie. Les méthodes de diagnostic non invasives peinent encore à s'imposer en pratique clinique, avec une exception en France où trois méthodes, le Fibroscan, Le Fibrotest et le Fibromètre sont désormais couramment utilisées [14]. Parmi les méthodes non invasives, on peut distinguer les tests globaux des méthodes d'imagerie. Ces dernières sont particulièrement prometteuses car elles donnent accès à la répartition anatomique de la pathologie, mais elles souffrent encore d'un manque de sensibilité pour séparer les faibles stades de fibrose (F1-F2). Les méthodes de diagnostic de la fibrose peuvent se baser principalement sur 3 aspects cliniques de la pathologie: la régénération de la matrice extra-cellulaire, la modification de l'architecture des tissus qui se traduit par des caractéristiques géométriques et mécaniques différentes, et les modifications vasculaires. Pour les tumeurs, la détection peut être fortuite dans les cas des tumeurs bénignes, généralement grâce à l'échographie. Dans les cas où une cirrhose est diagnostiquée, les tumeurs sont souvent recherchées. La caractérisation passe par un examen tomodensitométrique ou un examen IRM, voire une biopsie guidée par échographie. Le diagnostic se base toujours sur les conditions de découvertes de la lésion: découverte fortuite, surveillance après un traitement anticancéreux, surveillance dans le cadre d'une pathologie hépatique de type fibrose, stéatose ou hépatosidérose.

1.3.1 Caractérisation de la valeur diagnostique d'un examen

Un examen produit une mesure, un signe clinique qui peut être binaire (absence ou présence) ou continu (valeur d'une mesure). La valeur diagnostique d'un signe clinique apporté par un examen pour une pathologie donnée peut être caractérisée par différents paramètres. La **valeur prédictive négative** est la probabilité que la pathologie soit absente si le signe clinique est absent. La **valeur prédictive positive** est la probabilité que la pathologie soit présente si le signe clinique est présent. La **sensibilité** est la probabilité que le signe soit présent si la pathologie est présente. Un examen sensible détectera une grande majorité des cas positifs. La **spécificité** est la probabilité que le signe soit absent si la pathologie est absente. Un examen très spécifique donnera donc très peu de faux positifs. A partir de la spécificité et de la sensibilité pour différentes valeurs du signe, on peut construire une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). Cette courbe permet notamment de déterminer la valeur seuil la plus discriminante d'un signe clinique, c'est à dire qui offrira à la fois une bonne spécificité et une bonne sensibilité. L'aire sous la courbe ROC (AUROC) est un indicateur très répandu de la valeur diagnostique d'un examen.

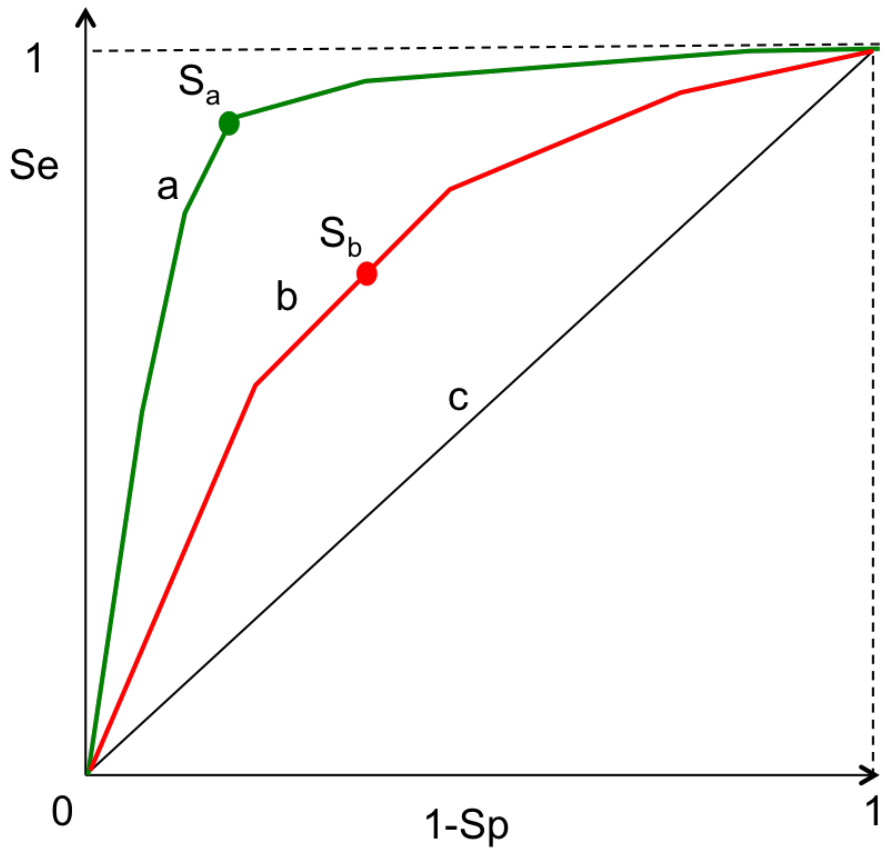

FIGURE 1.5 – Exemples de courbes ROC avec la spécificité en abscisse et la sensibilité en ordonnée: l'examen A présente une plus grande valeur diagnostique que l'examen B car il permet à la fois une meilleur sensibilité et une meilleure spécificité. La courbe C est celle d'un signe n'apportant aucune information sur la maladie.

1.3.2 Marqueurs sérologiques

La fibrose peut être diagnostiquée par des analyses sanguines ou biochimiques. Il existe des biomarqueurs sérologiques des différents stades de fibrose. Certains tests, basés sur un ensemble de marqueurs sérologiques, comme le Fibrotest (Biopredictive) [15] ou le Fibromètre [16] sont déjà employés en clinique. Les marqueurs de classe II sont des marqueurs indirects de la pathologie qui traduisent des modifications fonctionnelles du foie, comme la bilirubine ou les gamma glutamyl-transférase. Les marqueurs de classe I, apparus plus tardivement, reflètent directement l'activité de régénération de la matrice extra-cellulaire, et permettent une détection plus précoce. Les marqueurs de calsse I sont des molécules comme les peptides du procollagène ou des métalloprotéinases, intervenant dans la formation et la destruction de la matrice extracellulaire. Les tests sérologiques sont bon marché mais manquent de sensibilité pour séparer les stades faibles et modérés de fibrose.

1.3.3 Techniques ultrasonores

Les techniques ultrasonores sont intéressantes pour détecter les altérations des caractéristiques mécaniques des tissus. Le Fibroscan [17], notamment, est devenu une technique complémentaire de diagnostic couramment utilisée pour déterminer le stade de fibrose. Le Fibroscan peut être vu comme une palpation à distance des tissus, qui couvre une zone plus large qu'une biopsie, mais n'est pas une technique d'imagerie. Des applications d'imagerie élastographique quantitatives ont aussi été développées, dont les techniques d'Accoustic Radiation Force Imaging [18] ou d'élastographie ShearWave^{tm} [19], utiles à la fois pour caractériser la fibrose et pour diagnostiquer les types de tumeur. L'échographie dynamique avec des agents de contraste basés sur des micro-bulles et les

mesures de flux portal par échographie Doppler peuvent servir à quantifier les modifications des apports vasculaires. Les techniques ultrasonores ont l'avantage d'être peu coûteuses par rapport aux autres modalités d'imagerie. Cependant la qualité des résultats de l'imagerie échographique est dependante de l'opérateur et du patient. Par exemple, la graisse abdominale peut poser des problèmes chez les patients obèses. Le diagnostic peut aussi être faussé par une inflammation des tissus qui modifie leur dureté.

1.3.4 Imagerie tomodensitométrique et imagerie nucléaire

L'imagerie tomodensitométrique, aussi appelée scanner-X ou CT-scan (pour *computed tomography*), est une modalité d'imagerie volumique basée sur les rayons X. Le contraste est alors formé par les différences de densité optique entre les tissus. Cette technique permet une très bonne résolution spatiale, généralement submillimétrique. L'imagerie dynamique avec injection veineuse d'agent de contraste radio-opaque peut mettre en évidence les modifications vasculaires causées par la fibrose ou la vascularisation typique de certaines tumeurs [7]. L'analyse de texture des images anatomiques obtenues en scanner X peut éventuellement être corrélée au stade de fibrose des tissus hépatiques. La tomodensitométrie est une modalité moins coûteuse que l'IRM et assez comparable en termes de résolution spatiale, de résolution temporelle et de champ de vue, mais elle offre moins de diversité dans la gamme d'examens et de contrastes possibles. De plus elle utilise des rayonnement ionisants et l'agent de contraste utilisé en imagerie dynamique est plus allergisant et néphrotoxique que les produits couramment utilisés en IRM. La tendance actuelle étant à la limitation des irradiations causées par les examens d'imagerie médicale, le choix de l'IRM est de plus en plus fréquent.

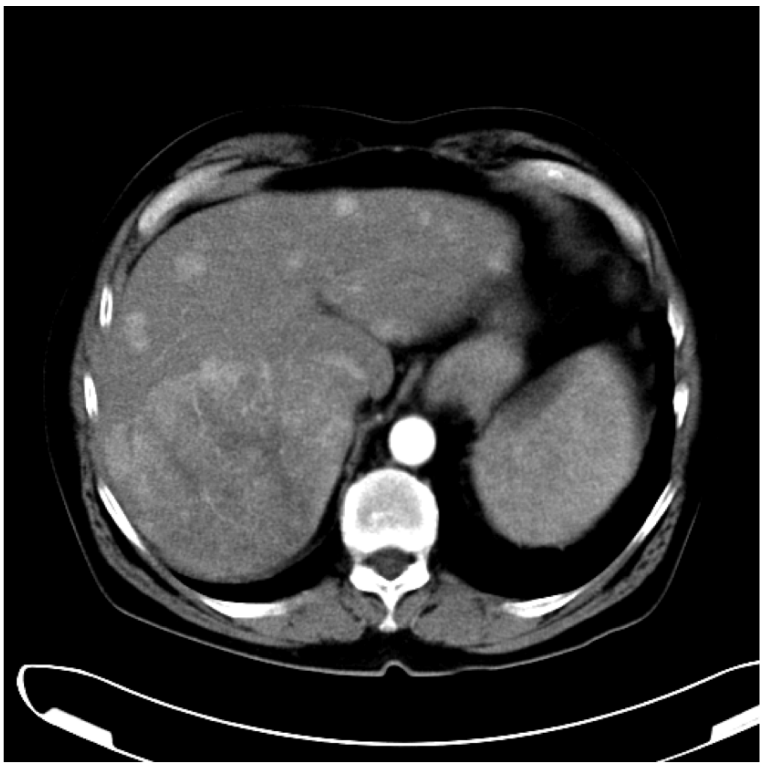

FIGURE 1.6 – Image d'un foie cirrhotique avec carcinome hépatocellulaire en tomodensitométrie [7]

Les techniques d'imageries fonctionnelles comme la tomographie par émission de positons (TEP) peuvent être utilisées pour mettre en évidence le métabolisme des tumeurs. En effet, l'utilisation d'un marqueur radioactif dérivé du glucose, le ^{18}FDG permet d'obtenir une carte de la consommation en glucose dans l'organisme, qui est la plupart du temps élevée chez les tumeurs malignes. La TEP a notamment une très bonne sensibilité pour détecter les métastases hépatiques [20]. A l'heure actuelle, l'imagerie nucléaire est très peu utilisée en imagerie hépatique clinique en raison

de son coût élevé et des contraintes liées à l'utilisation du traceur radioactif.

1.3.5 Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est une technique basée sur les propriétés magnétiques des noyaux atomiques (cf Chapitre 2), généralement des protons, qui sont abondants dans les tissus biologiques riches en eau et en graisses. Sur les tissus mous, elle offre de très bons contrastes qui peuvent être modulés grâce à l'utilisation de séquences spécifiques. L'imagerie par résonance magnétique offre une gamme variée d'examens permettant de caractériser la fibrose [21] et les tumeurs hépatiques [22] par différentes modalités. Un même examen permet alors de quantifier différents paramètres physiologiques. Les temps d'acquisition importants sont une des principales limitations de l'IRM, restreignant les possibilités de réaliser l'ensemble des examens IRM potentiellement utiles, bien que les évolutions méthodologiques et technologiques laissent espérer une marge de progression conséquente.

IRM anatomique et analyse de texture

Une image anatomique acquise en IRM recèle des informations non quantitatives mais néanmoins utiles pour le diagnostic. La plupart des tumeurs pésentent un hypersignal très intense en T2 comme on peut le voir sur la figure 1.7. Une séquence T2 permet de localiser les tumeurs, mais n'est pas toujours suffisante pour les caractériser complètement. L'analyse de texture est une approche

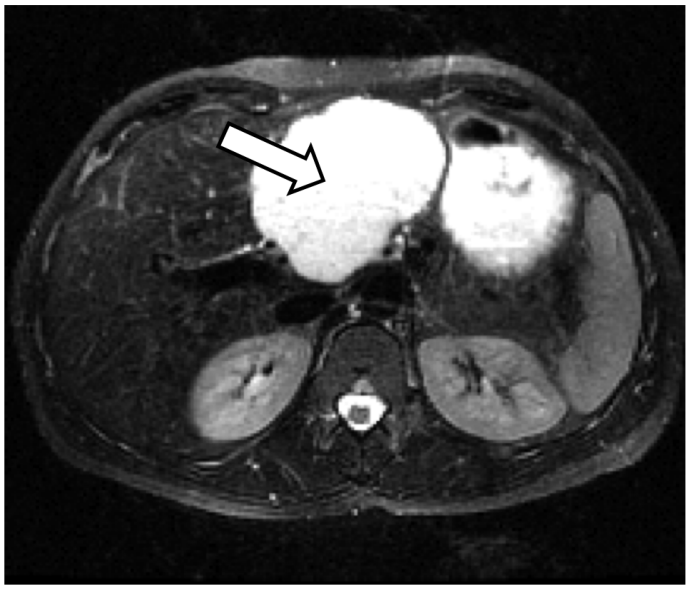

FIGURE 1.7 – Image pondérée T2 du foie en coupe axiale avec un hémangiome visible en hypersignal

statistique de diagnostic de la fibrose. Une étude de Kato *et al.* [23] a montré des corrélations entre les paramètres de texture et la fibrose. Cette étude montre également que l'analyse de texture est plus efficace si les images pondérées T1 ou T2 sont réhaussées par un agent de contraste paramagnétique. L'utilisation combinée d'un agent de contraste paramagnétique et d'un agent de contraste SPIO (Super Paramagnetic Iron Oxyde), proposée par Aguirre *et al.* [24], a montré une précision supérieure à 90% dans le classement des fibroses sur l'échelle METAVIR.

IRM de diffusion

L'IRM pondérée en diffusion permet de calculer le coefficient de diffusion apparent de l'eau. La restriction du mouvement brownien des molécules d'eau par les tissus se traduit par une chute du coefficient de diffusion apparent. La microperfusion à l'échelle des lobules se ressent sur le signal pondéré en diffusion: un choix approprié du facteur b de la séquence de diffusion permet de séparer la composante liée à la microperfusion de la composante liée au mouvement brownien des molécules

d'eau [25]. Il est donc possible de retirer des images pondérées en diffusion des informations sur la microvascularisation dans le foie.

Elastométrie IRM

L'élastométrie IRM est assez proche des techniques d'élastométrie ultrasonore. Le foie est excité mécaniquement via un transducteur et la phase de signal IRM est utilisée pour calculer le champ de déformation induit dans le tissu. Par rapport à l'élastométrie échographique, l'élastométrie IRM a l'avantage d'être indépendante de l'opérateur et les cartes d'élasticité peuvent être fusionnées avec les images anatomiques bien résolues. En revanche, les temps d'acquisition sont nettement plus long, et limitent l'utilisation clinique de cette technique dans le cadre d'un examen IRM complet.

Spectroscopie RMN localisée

La spectroscopie RMN localisée consiste à analyser *in vivo* le signal d'un échantillon de tissu contenu dans un voxel. Le spectre RMN du volume de tissu étudié fournit des informations sur la présence et la quantité de certains métabolites comme l'ATP. La spectroscopie ^{1}H peut être utilisée pour la quantification d'une éventuelle stéatose hépatique, afin de mieux caractériser l'origine de la fibrose. La spectroscopie ^{31}P est utile pour mesurer les quantités d'adénosine-triphosphate (ATP), phosphodiesters et phosphomonoesters, dont la présence est corrélée avec la fibrose, mais sans que la causalité soit encore clairement établie. La spectroscopie localisée est une technique difficile à mettre en œuvre sur le foie, car cet organe concentre plusieurs importantes sources d'artéfacts. Les mouvements respiratoires sont très marqués et le taux de graisse élevé. De plus l'examen est également relativement long, de l'ordre plusieurs dizaines de minutes.

IRM dynamique de perfusion

L'injection par voie veineuse d'un agent de contraste paramagnétique modifie le signal IRM des tissus dans lesquels se propage l'agent de contraste. Une série d'images acquises rapidement après l'injection permet d'obtenir les dynamiques de concentration d'agent de contraste dans les tissus. On accède ainsi à des informations sur la quantité et l'origine des apports vasculaires des tissus. La plupart des tumeurs peuvent être identifiées par leur rehaussement caractéristique, directement lié à leur vascularisation: le carcinome hépatocellulaire, par exemple, est fortement hypervascularisé et son apport sanguin est exclusivement artériel. La proportion d'apport portal et artériel est révélatrice du stade d'évolution des nodules précurseurs du CHC (figure 1.4 page 10). Dans le cas de la fibrose, la progression de la pathologie se traduit par une baisse de l'apport portal, compensé par une hausse de l'apport artériel. L'IRM dynamique rehaussée par agent de contraste met évidence des modifications quantitatives de la vascularisation, et peut permettre de séparer certains stades de fibrose, mais reste encore peu sensible pour les faibles stades. Le choix de l'agent de contraste, la pertinence de la modélisation physique des tissus, et les méthodes de résolution utilisées pour calculer les paramètres vasculaires jouent un rôle très important dans l'efficacité de la méthode.

Chapitre 2

L'IRM dynamique de perfusion du foie

2.1 Historique de l'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est issue d'une série de découvertes scientifiques faites tout au long du $20^{\text{ème}}$ siècle, qui commencent avec les débuts de la physique quantique. En 1900, Sir Joseph Larmor décrit la précession du moment magnétique des électrons et des protons. Wolfgang Pauli découvre le spin des noyaux en 1924 et le phénomène de résonance magnétique nucléaire est mis en évidence dans les années 1930' par les travaux d'Isaac Isidor Rabi, qui recevra le prix Nobel de Physique en 1944. Mais la spectroscopie par RMN est introduite par Felix Bloch et Edwar M. Purcell qui réalisent la première mesure de résonance magnétique nucléaire en 1946, et obtiendront le prix Nobel de physique en 1952. Les techniques d'analyse par RMN connaîtront ensuite de nombreuses avancées dont deux préfigurent l'IRM médicale: en 1966, Richard R. Ernst introduit l'utilisation de la transformée de Fourier en RMN, à la base du codage du signal et des séquences IRM utilisées à l'heure actuelle et pour laquelle il recevra le prix Nobel de chimie en 1991. Puis en 1971, Raymond Damadian met en évidence les différences de temps de relaxation entre les différents tissus biologiques, et propose d'utiliser la relaxométrie RMN pour la détection de tumeurs. Finalement, la notion d'imagerie par résonance magnétique, sous forme de tomographie avec sélection de coupe alors appelée *zeugmatographie*, est proposée par Lauterbur en 1973. En 1977, Paul Lauterbur et Peter Mansfield présentent séparément les premières images de corps humain obtenues par IRM. Ils recevront conjointement le prix Nobel de médecine pour leurs travaux en 2003.

2.2 Bases physiques et principes de l'IRM

2.2.1 Le phénomène de résonance magnétique nucléaire [1]

Le moment magnétique de spin dans un champ magnétique statique

La résonance magnétique nucléaire s'applique aux noyaux des atomes ayant un nombre de spin non nul. Les principaux éléments concernés sont l'hydrogène ^1H, le fluor ^{19}F, le phosphore ^{31}P, et le sodium ^{23}Na. Les isotopes peu abondants ^{15}N de l'azote et ^{13}C du carbone sont aussi parfois utilisés du fait du rôle important de ces deux éléments dans les molécules biologiques. Ces noyaux possèdent un moment magnétique intrinsèque: le moment magnétique de spin, ou simplement le spin. Pour le cas de l'IRM, c'est le proton, noyau de l'atome d'hydrogène, qui concerne la très grande majorité des applications. Dans un volume de matière contenant des protons, les spins n'ont pas de direction quantifiable: leur orientation est aléatoire et d'un point de vue macroscopique, leur résultante est nulle. Mais si les protons sont placés dans un champ magnétique statique B_0, il en

1. Remarque importante: la description des spins à l'échelle individuelle présentée ici n'est qu'une simplification pratique utilisée dans la plupart des manuels mais qui montre ses limites lorsqu'on passe du modèle quantique au modèle classique. Pour aller plus loin, voir [26].

résulte deux principaux effets sur les spins. Le premier effet, illustré figure 2.1, est une levée de dégénérescence: les spins ne peuvent s'orienter que selon B_0 de façon parallèle ou anti-parallèle.

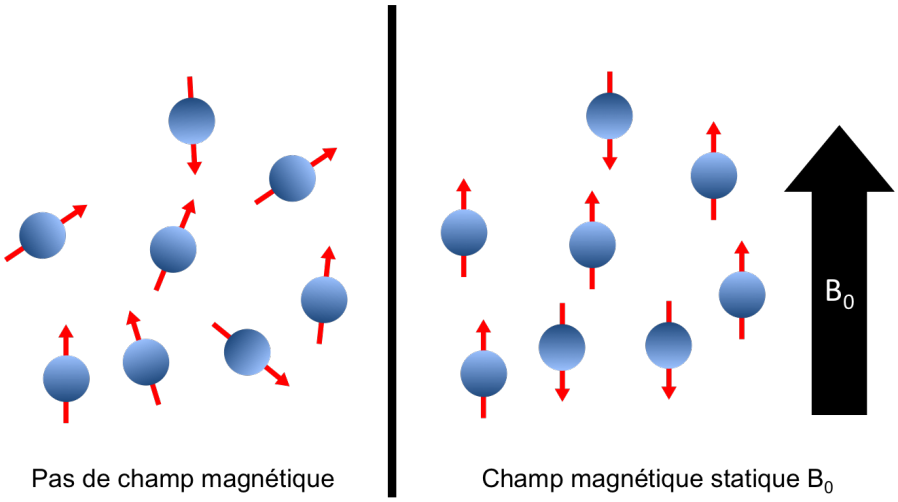

FIGURE 2.1 – Alignement des spins en présence d'un champ magnétique statique B_0. Les spins peuvent être alignés ou anti-alignés

Le deuxième effet, illustré figure 2.2, est une précession angulaire du spin ayant pour axe la direction du champ magnétique B_0 à une fréquence angulaire $\omega_0 = \gamma.B_0$. γ est appelé rapport gyromagnétique et est propre à chaque noyau. Cette fréquence est la fréquence d'excitation à laquelle le spin du noyau résonne, elle est à la base des mesures de RMN. Le proton à un rapport gyromagnétique de $267,513.10^6 rad.s^{-1}.T^{-1}$, ce qui signifie qu'à 1T, sa fréquence de résonance est de $42,567 MHz$.

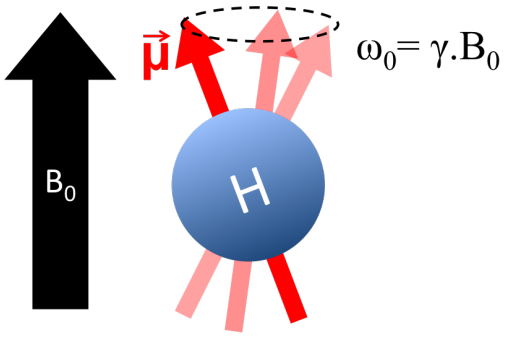

FIGURE 2.2 – Illustration de la précession du spin magnétique $\vec{\mu}$ du proton en présence d'un champ magnétique B_0

Les deux alignements possibles des spins correspondent à 2 niveaux d'énergies: l'état de basse énergie $E_1 = -\gamma\hbar B_0/2$ appelé spin up, et l'état de haute énergie $E_2 = +\gamma\hbar B_0/2$ appelé spin down (cf figure 2.3 [2]. La différence ΔE entre les niveaux E_1 et E_2 est directement proportionnelle à l'intensité du champ B_0. L'occupation des deux niveaux d'énergie est donnée par l'équation 2.1, où k est la constante de Boltzmann. Dans des conditions habituelles en IRM, la répartition est quasiment équilibrée, avec un faible excédent en faveur des spins up: à 1T et 37°C, l'écart entre les deux populations est d'environ 3 par million.

$$\frac{N_1}{N_2} = e^{-\frac{\Delta E}{k.T}} \; avec \; \Delta E = \gamma.\hbar.B_0 \tag{2.1}$$

Cette légère différence fait apparaître une aimantation macroscopique, orientée dans la direction du champ B_0. La valeur de cette aimantation peut être vue comme la quantité maximale de signal

2. $\hbar = 1,054571726.10^{34} J.s^{-1}$ est la constante de Planck réduite

disponible en IRM et en RMN en général. C'est donc un facteur essentiel pour définir la qualité de l'image. Pour un volume donné de matière, ou de tissus vivants, l'aimantation totale du volume est déterminée par: la différence ΔE et donc par B_0, la température et le nombre N de protons contenus dans un volume. L'intérêt d'utiliser un champ magnétique intense en IRM est d'augmenter le signal disponible dans un volume donné à explorer, pour soit augmenter le rapport signal sur bruit de la mesure, soit améliorer la résolution spatiale en diminuant le volume, soit diminuer le temps d'acquisition.

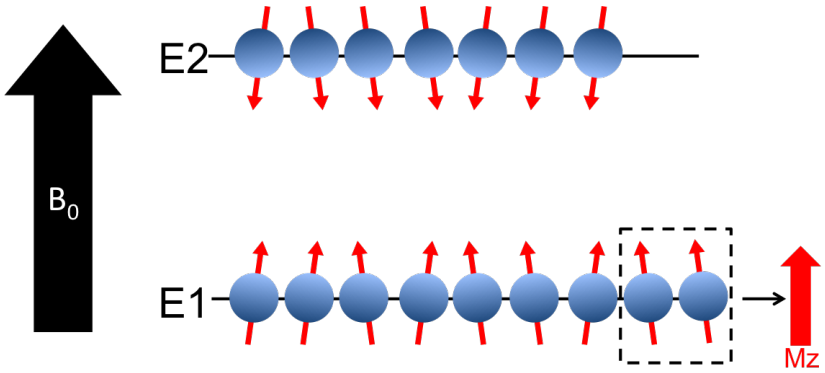

FIGURE 2.3 – Répartitions des spins sur les deux niveaux d'énergies et création d'une aimantation macroscopique longitudinale due à la différence de populations

En RMN, il est d'usage d'utiliser un repère cartésien, Le champ B_0 étant orienté suivant l'axe z et le plan xy étant le plan transverse au champ B_0.

Effet d'une impulsion radiofréquence B_1 transverse

Si on applique un champ magnétique B_1 oscillant à la fréquence de résonance ω_0 du proton dans le plan transverse au champ B_0, l'aimantation de l'échantillon de protons soumis au champ B_1 va basculer. Ce basculement provient de deux phénomène séparés et indépendants agissant respectivement sur l'aimantation longitudinale M_z et sur l'aimantation transverse M_{xy}. Tout d'abord, l'énergie apportée par le champ B_1 engendre des transitions de spins de l'état *spin up* à l'état *spin down*, ce qui a pour conséquence de réduire, voir d'inverser l'aimantation longitudinale de l'aimantation (figure 2.4). Parallèlement, l'impulsion radiofréquence (RF) engendre une cohérence de phase dans la population de spins, la résultante des composantes transverse fait alors apparaître une aimantation macroscopique dans le plan transverse (figure 2.5).

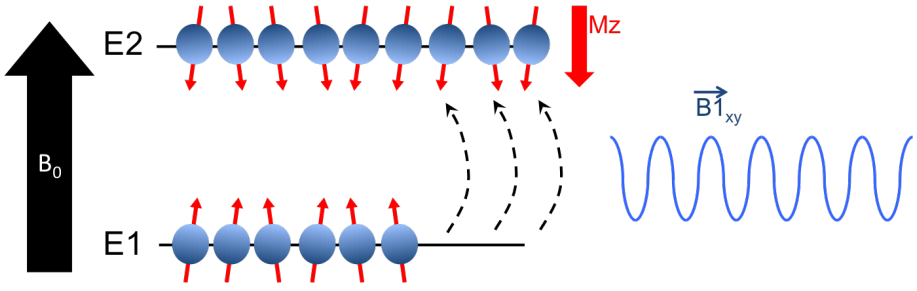

FIGURE 2.4 – Transition de niveau d'énergie des spins sous l'effet d'une impulsion radiofréquence B_1 dans le plan transverse au champ B_0: basculement de l'aimantation macroscopique longitudinale

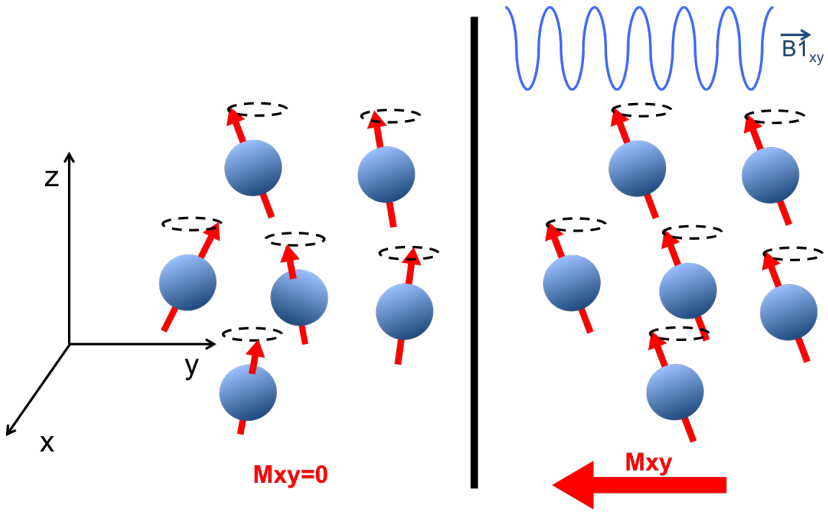

FIGURE 2.5 – Création d'une cohérence de phase des spins sous l'effet d'une impulsion radiofréquence B_1 dans le plan transverse au champ B_0: apparition d'une aimantation macroscopique transverse

L'aimantation nette d'un échantillon de spins se décrit selon un modèle de mécanique classique, comme un unique vecteur ayant une composante longitudinale et une composante transverse. Une impulsion radiofréquence B_1, comme le montre la figure 2.6, fait basculer l'aimantation d'un angle θ par rapport à l'axe du champ B_0. L'angle θ, appelé angle de basculement, est directement proportionnel à l'amplitude et à la durée de l'impulsion RF.

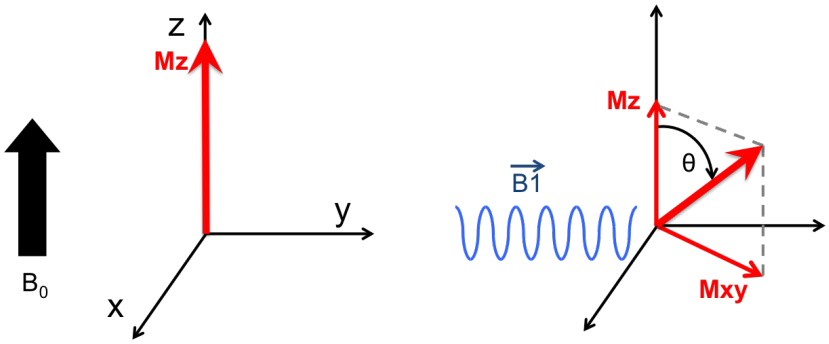

FIGURE 2.6 – Basculement de l'aimantation après l'application d'une impulsion radiofréquence B_1 dans le plan transverse au champ B_0

Evolution libre de l'aimantation: modèle classique et équations de Bloch

Si on laisse évoluer l'aimantation d'un échantillon de protons après l'avoir fait basculer en appliquant une impulsion radiofréquence, on observe un retour à l'équilibre des composantes longitudinale et transverse. La composante longitudinale M_z repousse exponentiellement vers sa valeur initiale avec un temps caractéristique T_1. La composante transversale M_{xy} disparaît exponentiellement avec un temps caractéristique T_2. T_1 est le temps nécessaire pour que M_z récupère 66% de sa valeur initiale après un basculement de 90° de l'aimantation. T_2 est le temps après lequel il ne reste 33% de l'aimantation M_{xy} initiale. La relaxation longitudinale provient des interactions entre les spins et leur environnement moléculaire, on l'appelle aussi relaxation *spin-réseau* (spin-lattice en anglais). La relaxation transverse provient des interactions des spins entre eux qui résulte en une perte de cohérence de phase des spins, c'est pourquoi elle est aussi appelée relaxation *spin-spin*. Lorsque la relaxation transverse est purement liée aux interactions *spin-spin* dans le milieu, on parle de T_2 vrai, ou tout simplement de T_2. Mais en réalité la perte de cohérence de phase provient aussi en partie des inhomogénéités locales de champ magnétique: le temps de relaxation observé est

alors appelé T_2^*. L'évolution libre de l'aimantation après l'excitation est décrite par les équations de Bloch (Equation 2.2).

$$\begin{cases} \frac{dM_x(t)}{dt} &= \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_x - \frac{M_x(t)}{T2} \\ \frac{dM_y(t)}{dt} &= \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_y - \frac{M_y(t)}{T2} \\ \frac{dM_z(t)}{dt} &= \gamma(\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_z - \frac{M_z(t)-M_0}{T1} \end{cases} \tag{2.2}$$

Suivant les équations de Bloch, après avoir subi une impulsion RF, l'aimantation suit un mouvement de rotation dans le plan transverse, en plus d'une repousse exponentielle de sa composante longitudinale et d'une décroissance exponentielle de sa composante transverse (figure 2.7).

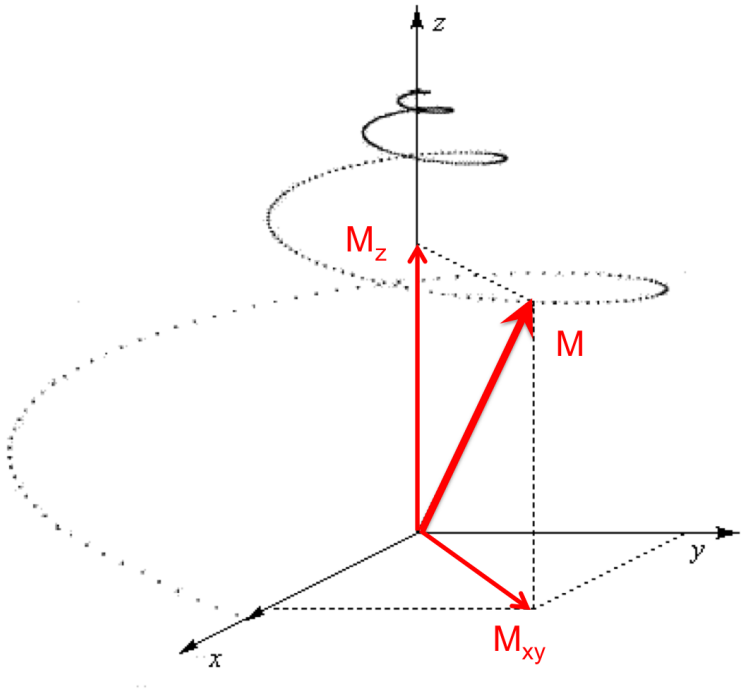

FIGURE 2.7 – Trajectoire du retour à l'équilibre de l'aimantation après basculement par une impulsion radiofréquence

2.2.2 Le signal de RMN

La mesure du signal de RMN

La mesure de l'aimantation en IRM, et en RMN en général, est indirecte. C'est la composante transverse de l'aimantation qui, en tournant dans le plan transverse, génère un signal de précession libre: le signal de FID (*free impulsion decay*), illustré par la figure 2.8. Par conséquent, on ne mesure un signal sensible que quand toutes les aimantations du sujet excité sont en phase, or les spins se déphasent vite: la composante transverse disparaît avec une constante de temps T_2^*. Pour mesurer le signal, il faut forcer les spins à revenir en phase pendant un instant, c'est à dire créer un écho. Ainsi, on appelle temps d'écho (TE) le délai entre l'impulsion RF d'excitation et le pic de signal correspondant à la mise en phase de l'aimantation. L'acquisition du signal se fait au temps TE après l'impulsion RF.

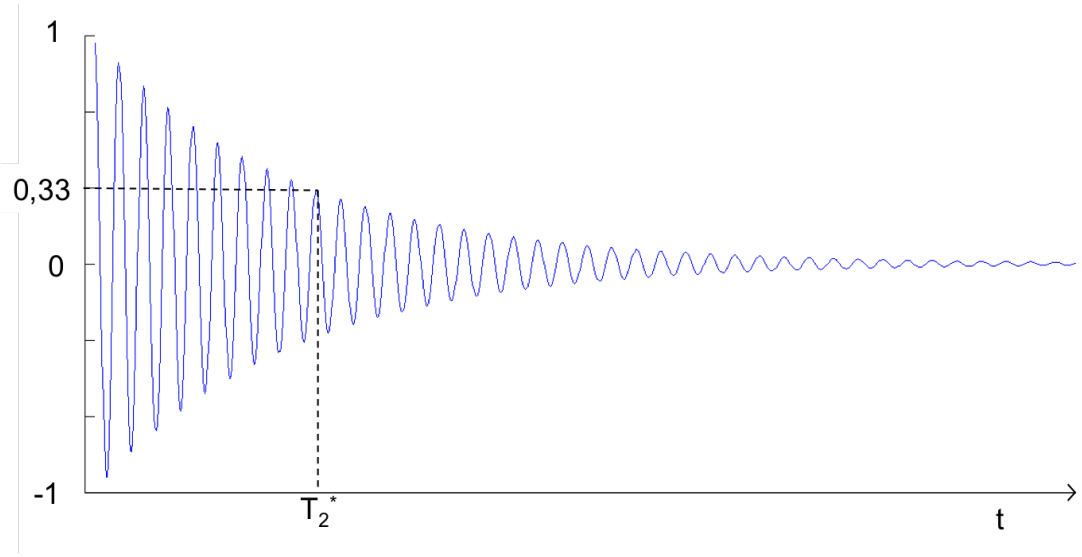

FIGURE 2.8 – Signal RMN de précession libre (*FID*) mesuré par l'antenne de réception

Régime d'équilibre dynamique et pondération du signal

Le signal mesuré en RMN n'est que la projection de la composante transverse sur un axe. L'amplitude du signal mesuré dépend alors de la quantité de protons dans l'échantillon excité qui fixe la quantité de signal initiale, et du rapport entre T_2 (ou T_2^* selon les cas) et TE, qui fixe la quantité de signal restant lors de la réception. Plus le rapport TE/T2 est petit, plus le signal est important. En imposant à l'aimantation un régime d'équilibre par des impulsion périodiques, espacées d'un délai appelé temps de répétition (ou TR), on crée aussi une dépendance du signal en T1: la quantité d'aimantation basculée est la quantité d'aimantation longitudinale qui a repoussé pendant le temps TR, comme le montre la figure 2.9. Quand les paramètres de séquence sont fixés tels que le signal soit dépendant principalement d'un des paramètres (densité de proton ρ, T_1, T_2), le signal est dit pondéré selon ce paramètre. Typiquement, le temps d'écho fixe la pondération en T_2 ou T_2^*, et le temps de répétition la pondération en T_1.

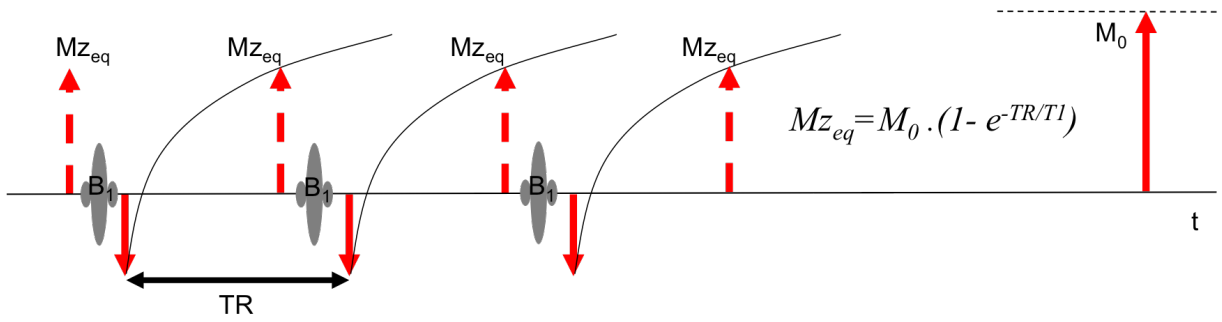

FIGURE 2.9 – Régime d'équilibre d'une séquence IRM et pondération T_1 du signal

2.2.3 Formation d'une image en IRM

Le signal reçu par l'antenne de réception est un signal délocalisé qui ne contient pas d'information spatiale et provient de toute la partie de l'échantillon excitée et située dans la zone de sensibilité de l'antenne de réception. Pour former une image à partir d'un signal de RMN, des gradients de champ magnétiques sont appliqués pour modifier la phase et la fréquence du signal en fonction des coordonnées spatiales. On parle alors d'encodage spatial du signal.

La sélection de coupe

En présence d'un gradient linéaire de champ magnétique le long de l'axe z, les spins auront une fréquence de résonance associée à leur abscisse z. Si on applique une impulsion ayant une bande passante limitée, seuls les protons d'une tranche d'abscisse donnée seront excités: on sélectionne une tranche, ou une coupe de l'échantillon. L'épaisseur de coupe dépend alors de l'amplitude du gradient de sélection de coupe et de la bande passante de l'impulsion d'excitation tandis que la position de la coupe est déterminée par la fréquence centrale de l'impulsion (figure 2.10).

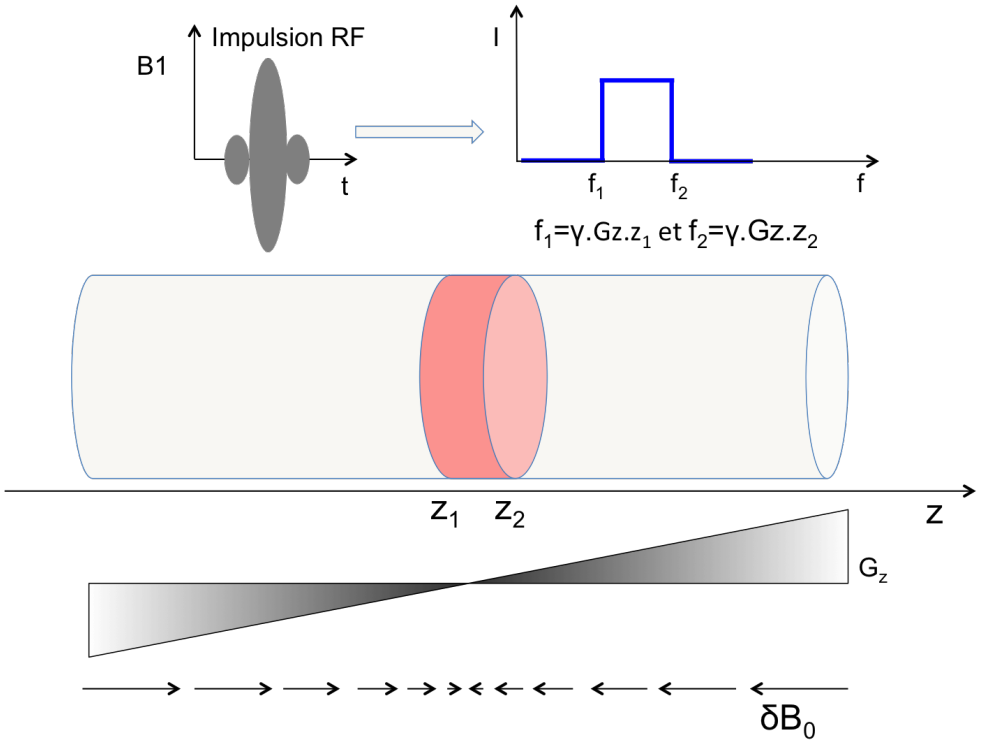

FIGURE 2.10 – Sélection de coupe par un gradient de champ magnétique en z pendant l'impulsion radiofréquence d'excitation

Le codage en fréquence

Après excitation et relaxation d'une coupe, un gradient est appliqué dans une direction du plan transverse lors de la lecture du signal. Le signal reçu possède donc un spectre de fréquences dans lequel chaque fréquence correspond à la relaxation des protons placés à une abscisse donnée. En d'autres termes, le signal mesuré est une transformée de Fourier 1D du signal de l'échantillon.

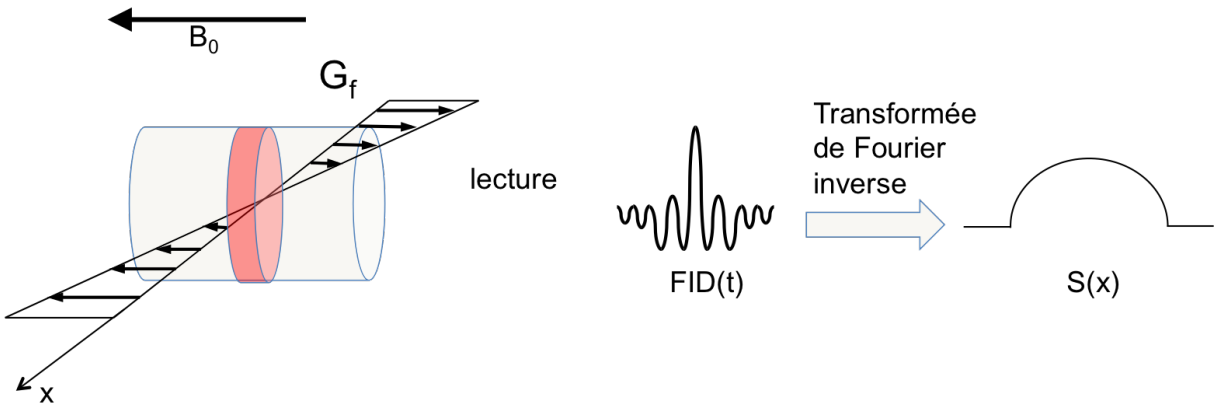

FIGURE 2.11 – Codage en fréquence pendant la lecture du signal

Le codage de phase

Une fois la coupe sélectionnée, il faut encoder le signal dans le plan qui a été excité. En appliquant pendant un court instant un gradient selon l'axe y, un gradient de phase est créé dans cette direction. Le codage de phase est réalisé après l'impulsion d'excitation et la sélection de coupe et avant la phase de lecture du signal. A chaque répétition du signal, le signal est acquis pour un pas de codage de phase donné, donc il faut répéter la phase d'excitation/lecture autant de fois qu'il y a de pas de codage de la phase. La phase étant périodique, la direction du codage de phase est sujette au repliement spatial du signal.

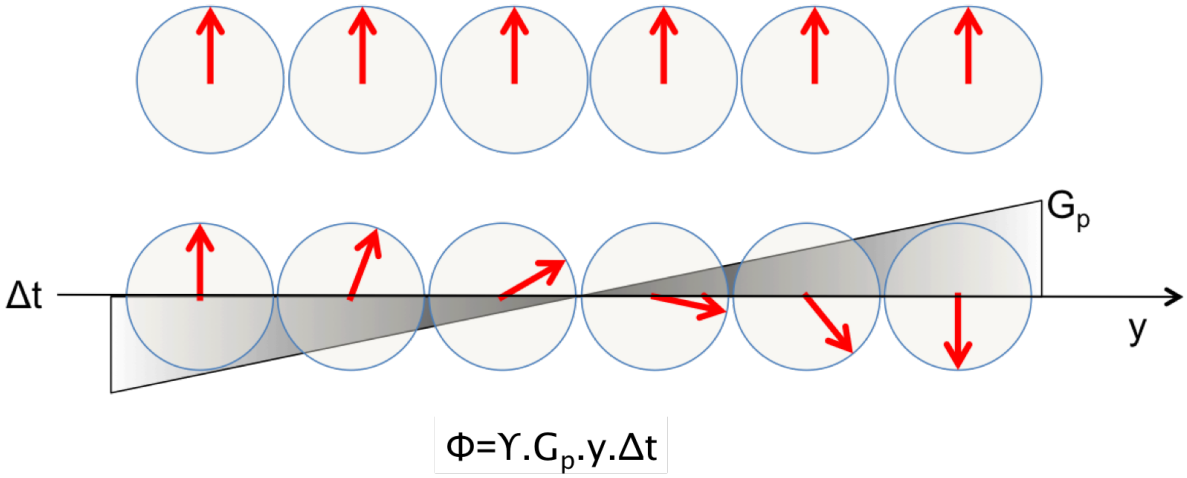

FIGURE 2.12 – Codage en phase avant la lecture du signal

Imagerie 2D et imagerie 3D

Le codage du signal décrit ci-dessus correspond à l'acquisition cartésienne d'une image 2D issue d'une coupe de l'échantillon ou du patient. Un volume peut être reconstitué par la juxtaposition de coupes acquises successivement, mais le signal peut aussi être codé dans les trois directions de l'espace: l'excitation sélectionne une coupe très large dans laquelle sont appliqués 2 gradients de codage de phase et un gradient de codage en fréquence. Toutefois, à cause du double codage de phase, l'acquisition 3D est très coûteuse en temps, et nécessite l'utilisation de temps de répétition courts pour des applications *in vivo*.

Acquisition et reconstruction: notion d'espace k

Le codage spatial du signal précédemment décrit est un codage cartésien au cours duquel la transformée de Fourier de l'image est acquise ligne par ligne, l'ordre d'acquisition des lignes pouvant varier. L'espace fréquentiel ainsi balayé est appelé l'espace k. Le mode d'acquisition cartésien est le plus répandu mais il existe d'autres modes de balayage du plan de Fourier, dont les plus connus sont l'écho planar imaging (EPI), l'acquisition radiale et l'acquisition en spirale. De façon générale, le ou les gradients de lecture décrivent à chaque répétition une trajectoire dans l'espace k [27]. Chacun de ces modes d'acquisition présente des artefacts spécifiques.

2.2.4 Simulation d'imagerie par résonance magnétique

Etat de l'art

A partir des équations de Bloch, il est possible de simuler le comportement de l'aimantation d'un échantillon soumis à des impulsions RF et à des gradients [28]. On peut donc simuler le signal RMN et l'acquisition de données en IRM. Les outils de simulations permettent de développer de nouvelles séquences plus facilement, plus vite, et à moindre coût. Il permettent aussi de comprendre

et d'analyser en détail des séquences existantes ou nouvelles en permettant des conditions expérimentales parfaitement maîtrisées et reproductibles. Enfin ils ont intérêt pédagogique en permettant de réaliser des expériences de RMN et d'IRM simplifiées. Quelques simulateurs d'IRM basés sur les équations de Bloch ont été implémentés récemment. ODIN [29] (2006) et JEMRIS [30] (2008) sont des simulateur écrits en C++ qui ont pour but le développement de séquence. JEMRIS permet notamment d'émuler des machines commerciales et prend en compte les antennes utilisées. SIMRI [31] est un simulateur écrit en C qui peut prendre en compte une grande part de sources d'artefacts en IRM. Spinbench [32] (2007)est un outil de simulation qui permet de concevoir et de simuler des séquences IRM à l'aide d'une interface graphique. Tous les simulateurs cités sont des logiciels libres. Comme le temps de calcul est une difficulté majeure dans la simulation d'IRM, notamment pour simuler des acquisitions en 3D ou avec des matrices de grande taille, la parallélisation du code est une préoccupation importante dans les développement de ces simulateurs.

Le simulateur SIMRI

SIMRI est un simulateur écrit en C qui intègre numériquement les équations de Bloch et qui simule séquentiellement les événements de l'acquisition correspondant à une transformation de l'aimantation: les impulsions RF, les gradients et la précession. Comme le montre la figure 2.13, SIMRI prend en compte les caractéristiques du sujet (géométrie, densité de protons, T_1, T_2 et susceptibilité magnétique), la carte du champ B_0, la carte du champ B_1, la séquence de RMN, le bruit et la reconstruction de l'image. SIMRI prend en entrée une image segmentée de l'objet, et associe à chaque région de l'image ses caractéristiques T_1, T_2 et ρ. Malgré l'absence d'interface graphique, SIMRI présente l'avantage d'avoir une architecture relativement flexible ce qui permet de nombreuses modifications.

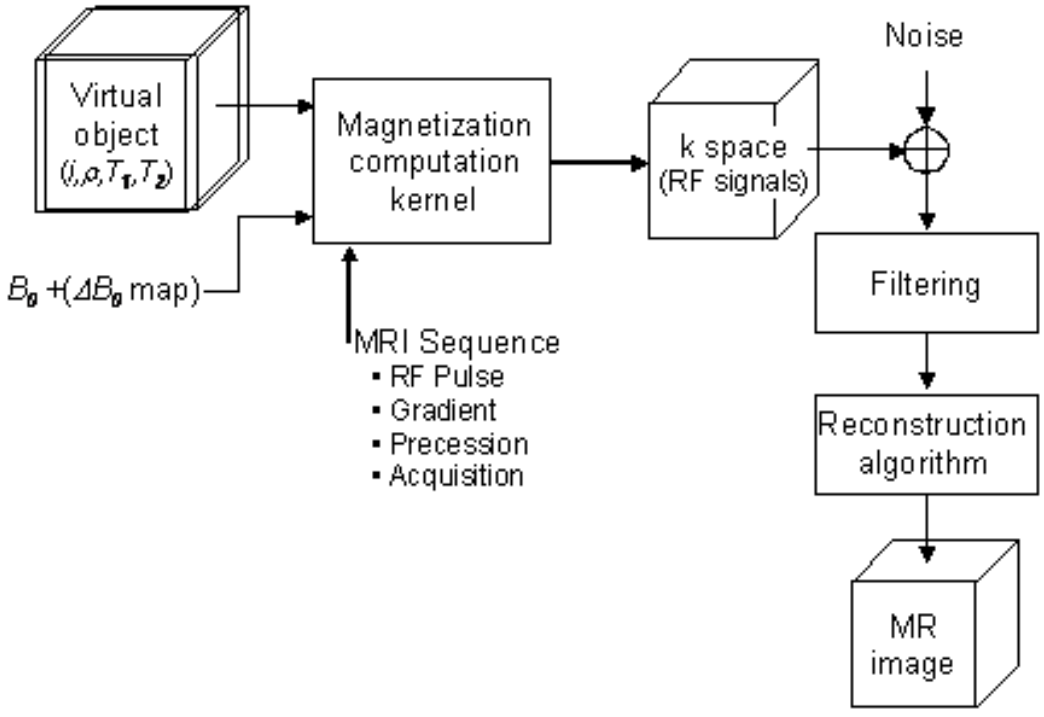

FIGURE 2.13 – Schéma du processus de simulation d'une acquisition IRM avec SIMRI [31]

La figure 2.14 donne un exemple de simulation SIMRI réalisée à partir d'un image segmentée de cerveau. Les temps de calcul avec SIMRI, dépendent de la taille de l'acquisition, de la séquence simulée, et de la parallélisation. Avec un ordinateur de bureau (double cœur à 2,66GHz), les temps de calcul sont de l'ordre de 1min à 10min pour une image 2D de taille 64x64 à 256x256.

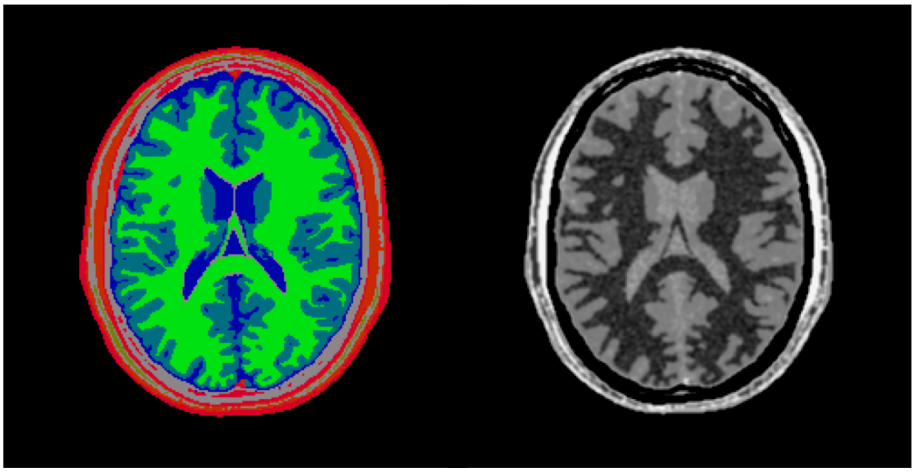

FIGURE 2.14 – Exemple d'image simulée sous SIMRI. A gauche: l'objet d'entrée, image 2D labelisée du cerveau, chaque label (couleur sur l'image) correspond à un tissu (peau, graisse, matière grise, matière blanche, liquide céphalo-rachidien). A gauche, image simulée de l'objet pour une séquence d'écho de spin 2D à TE=5ms, TR=1000ms et à 1T

2.2.5 Les séquences en IRM

Une séquence définit la chronologie complète de création, de codage et de lecture du signal. Le motif de base de la séquence qui est répété est usuellement décrit par un chronogramme qui comporte plusieurs lignes: impulsions radiofréquence, lecture du signal, amplitude et durée des gradients de sélection de coupe, de lecture et de phase. La classification des séquences d'IRM est complexe et ne cesse de s'agrandir et de se ramifier avec les avancées de la technique. Néanmoins on distingue deux grandes familles de séquences: les séquences d'écho de spin et les séquences d'écho de gradient, les autres séquences étant généralement des variantes ou des combinaisons de ces deux séquences de bases.

Les séquence écho de spin

Après un délai $TE/2$ suivant l'impulsion 90°, une impulsion 180° qui retourne les phases est appliquée. Après un deuxième délai $TE/2$ toutes les aimantations se retrouvent alors à leur phase initiale et on observe un écho de signal. Le principal avantage de l'écho de spin est l'absence d'effet T_2^* car les effets d'inhomogénéitié locale du champ B_0 sont annulés par la refocalisation. On peut alors avoir une véritable pondération en T_2. Le chronogramme de base de la séquence d'écho de spin est donné dans la figure 2.15.

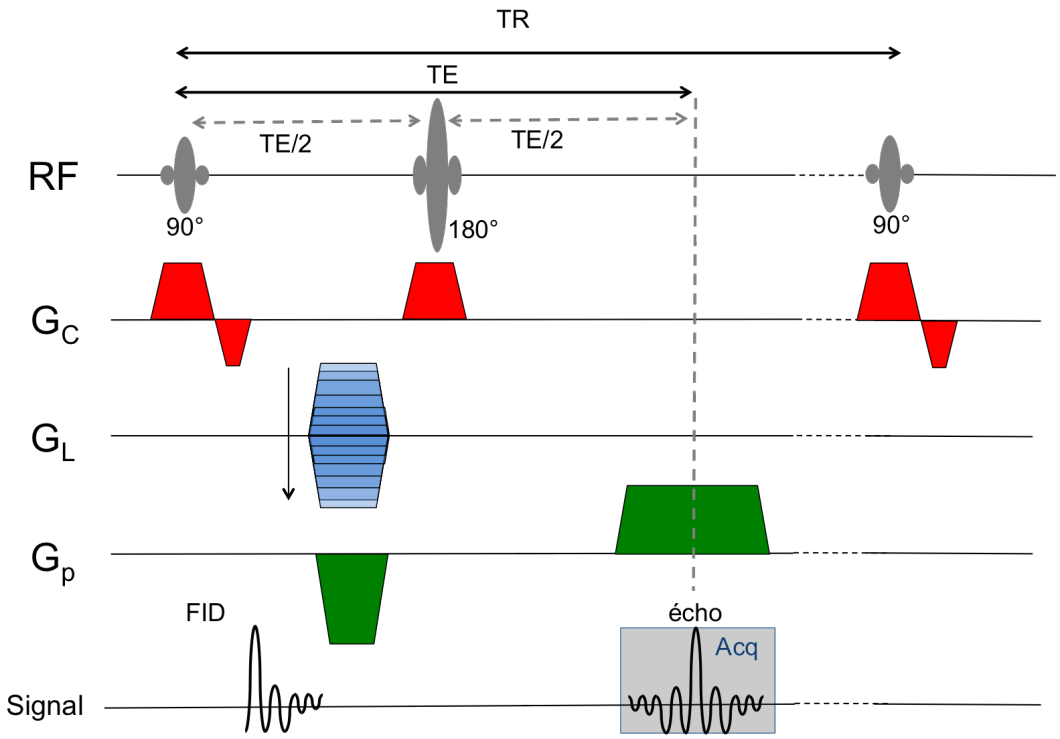

FIGURE 2.15 – Chronogramme de la séquence écho de spin

Le signal de la séquence écho de spin dépend des 3 paramètres du sujet M_0, T_1 et T_2, ainsi que des deux paramètres de séquence TE et TR. Cette séquence permet de fixer le contraste de l'image de façon directe par le choix des paramètres TE et TR. Avec un TE court [3] et un TR long [4], le signal sera pondéré en densité de protons. Avec un TE long et un TR long, le signal sera pondéré en T_2. Avec un TE court et un TR court, le signal sera pondéré en T_1.

$$S = M_0.(1 - \exp(\frac{-TR}{T1})).\exp(\frac{-TE}{T2}) \tag{2.3}$$

La figure 2.16 illustre les 3 pondérations possibles en écho de spin obtenues avec 3 jeux de paramètres différents. Les images ont été simulées avec SIMRI en prenant comme objet d'entrée une mire de T_1 et T_2 avec une densité de protons uniforme. Horizontalement, les valeurs de T_1 varient linéairement de 100ms à 900ms, tandis que verticalement, c'est le rapport T_2/T_1 qui varie de 1/10 à 9/10. La conception et l'utilisation de la mire dans le cadre d'une approche quantitative sont traitées dans le chapitre 3.

3. Pour le TE, $TE_{court} < T_2/5$ et $TE_{long} > T2$, la décroissance transverse de l'aimantation durant le délai TE est négligeable

4. Pour le TR, $TR_{court} < T1$ et $TR_{long} > 5T_1$, la repousse de l'aimantation après le délai TR est quasi complète

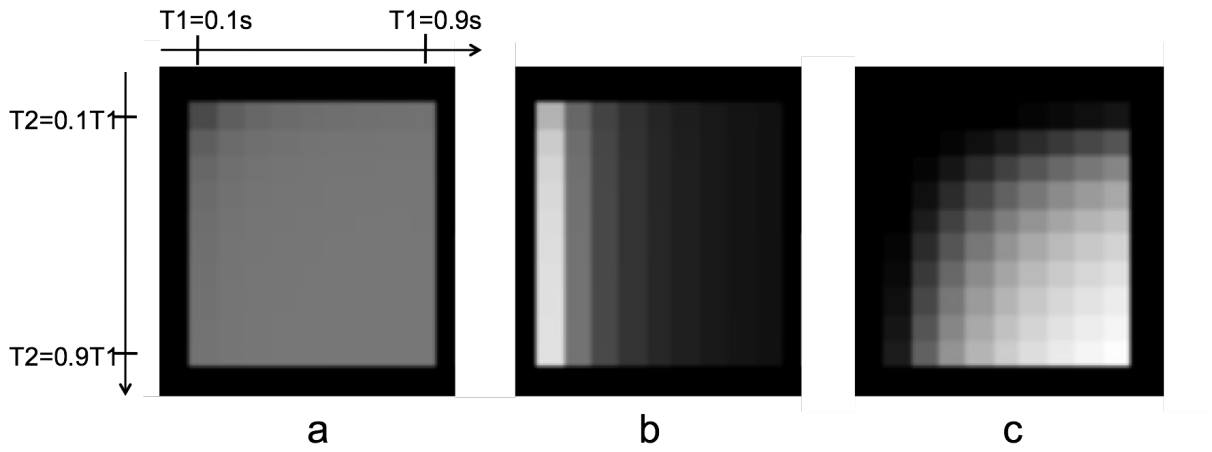

FIGURE 2.16 – Pondération du signal en écho de spin visualisée sur la mire 2D virtuelle simulée par SIMRI. a) Images pondérée en densité de protons: TE=2ms et TR=5000ms. b) image pondérée en T_1: TE=2ms et TR=70ms. c) image pondérée en T_2: TE=200ms et TR=5000ms

La séquence d'écho de spin permet de conserver une grande part de l'aimantation initiale, tout en s'affranchissant des effets d'inhomogénéité locale du champ B_0. Elle fournit donc des images de qualité avec un bon rapport signal sur bruit. En contrepartie, pour avoir une quantité de signal suffisante, il est nécessaire de fixer un TR relativement long (généralement plusieurs centaines de milisecondes, voire plusieurs secondes). L'utilisation de tels TR ne permet pas d'acquérir des données en 3 dimensions dans un temps raisonnable, donc la séquence d'écho de spin de base est limitée à l'acquisition d'images 2D multicoupes. La séquence d'écho de spin est utilisée en relaxométrie, pour la mesure de T_1, mais aussi et surtout pour la mesure de T_2 car elle présente un vrai contraste en T_2. Son contraste en T_2 en fait une séquence de choix pour l'imagerie des tumeurs. Pour des applications *in vivo*, elle est souvent couplée avec des techniques d'acquisitions accélérées qui permettent les acquisitions 3D: il s'agit des séquences RARE, Turbo-RARE, SE-EPI [27].

Les séquences écho de gradient

Les séquences d'écho de gradient sont caractérisées par l'absence de l'impulsion 180° de refocalisation. Ces séquences ont été initialement développées pour l'imagerie rapide. L'écho de signal est formé par application d'un gradient de lecture: un gradient de préphase est appliqué, puis le gradient de lecture de sens opposé ramène la cohérence de phase après un délai TE. Comme les spins ne sont pas refocalisés par une impulsion de 180°, les inhomogénéités locales du champ B_0 accélèrent le déphasage des spins, on a alors une décroissance du signal en T_2^* sauf si l'aimantation transverse est recyclée par des gradients équilibrés (séquence TrueFISP). Il existe différents types de séquences d'écho de gradient, qui varient selon les transformations opérées sur l'aimantation transverse à chaque répétition. La séquence d'écho de gradient spoiled [33], (qu'on appelle aussi communément SPGR ou FLASH) est une séquence où l'aimantation transverse résiduelle est détruite à la fin de chaque de temps de répétition. L'aimantation transverse est brouillée par l'application d'un gradient de "spoiling" (ou de brouillage) qui déphase fortement l'ensemble des spins (figure 2.17). Elle peut aussi être brouillée en incrémentant à chaque TR la phase de l'impulsion radiofréquence d'un angle de 117°. On parle alors de spoiling RF [34].

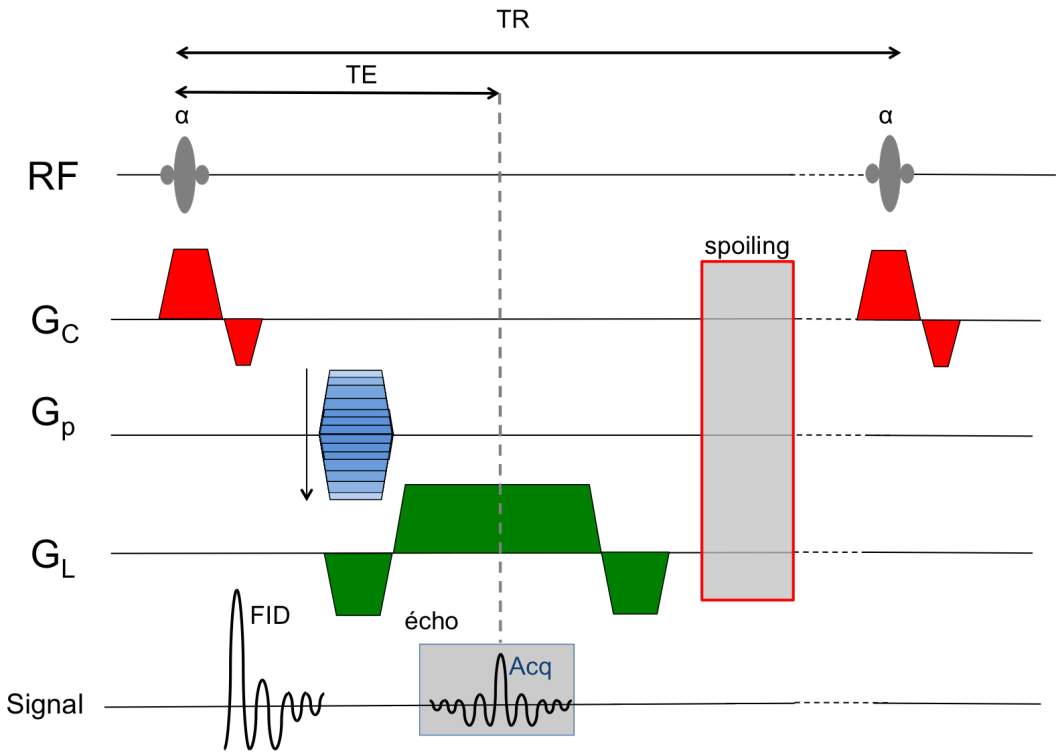

FIGURE 2.17 – Chronogramme de la séquence d'écho de gradient avec destruction de l'aimantation transverse résiduelle

L'expression du signal de la séquence SPGR est donnée par l'équation 2.4. A TR et T_1 fixés, Le signal de la séquence SPGR en fonction de l'angle de basculement passe par un maximum à un angle précis appelé angle de Ernst et donné par la relation $\theta_{Ernst} = arccos(e^{\frac{-TR}{T_1}})$. Cet angle de Ernst est une valeur importante à considérer pour l'amélioration du rapport signal sur bruit lorsqu'on utilise la séquence SPGR.

$$S_{SPGR} = M_0.\frac{(1-e^{\frac{-TR}{T1}}).\sin\theta}{1-\cos\theta.e^{\frac{-TR}{T1}}}.e^{\frac{-TE}{T2^*}} \tag{2.4}$$

La pondération du signal pour deux angles de basculements différents est illustrée figure 2.18 par l'image simulée d'une mire de T_1 et T_2.

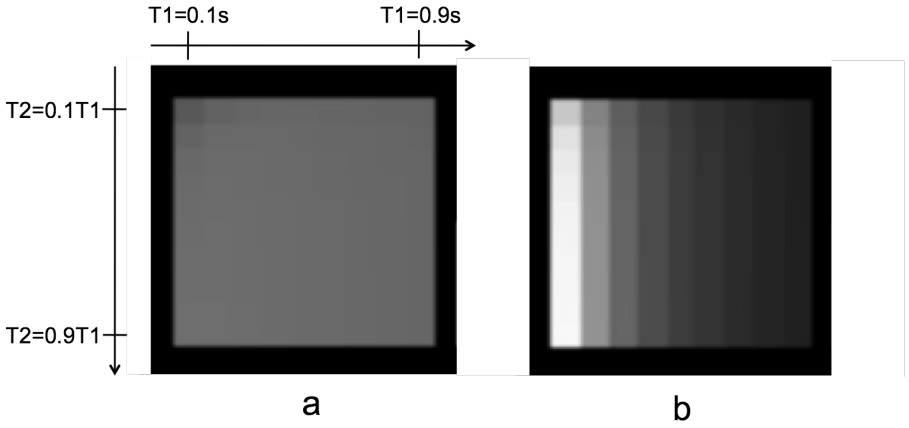

FIGURE 2.18 – Pondération du signal avec une séquence spoiled écho de gradient visualisée sur une mire 2D virtuelle de T_1 et T_2 allant de 100ms à 900ms. a) Image pondérée en densité de protons: TE=2ms, TR=5ms et $\theta = 2^o$. b) image pondérée en T_1: TE=2ms, TR=5ms et $\theta = 20^o$

La séquence d'écho de gradient à l'équilibre avec recyclage de l'aimantation résiduelle, est appelée généralement séquence TrueFISP [35]. Dans cette séquence, tous les gradients appliqués pendant l'intervalle TR sont équilibrés, c'est à dire que leur intégrale est nulle (figure 2.19). L'aimantation transverse est alors ramenée à son état initial à chaque répétition. Cette séquence permet de conserver beaucoup de signal, tout en utilisant des TR courts, elle a donc un très bon rapport signal sur bruit par unité de temps, ce qui en fait une séquence de choix pour l'imagerie rapide *in vivo*. De plus son contraste en T_2/T_1 peut être utilisé dans une approche quantitative. En revanche elle est extrêmement sensible aux inhomogénéités de champ magnétique, qui produisent des artéfacts en bandes.

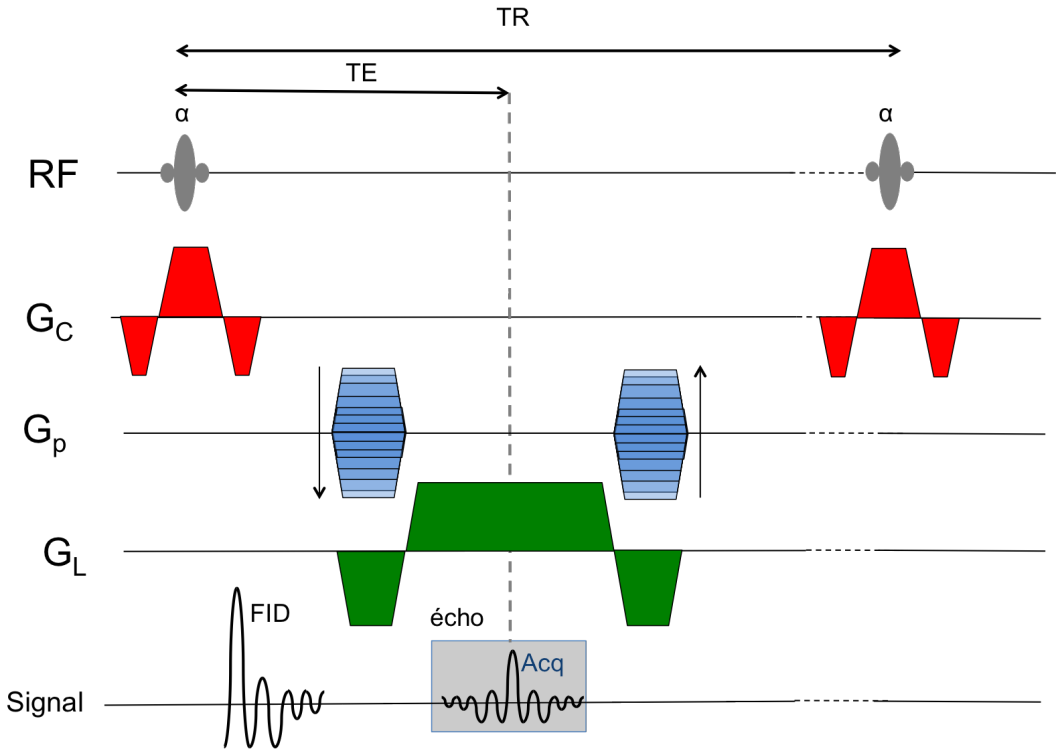

FIGURE 2.19 – Chronogramme de la séquence d'écho de gradient avec état d'équilibre de l'aimantation transverse résiduelle et gradients équilibrés

L'expression du signal de la séquence True-FISP est donnée dans l'équation 2.5

$$S_{bSSFP} = M_0 . \sin\theta . \frac{1 - e^{\frac{-TR}{T1}}}{1 - \cos\theta . (e^{\frac{-TR}{T1}} - e^{\frac{-TR}{T2}}) - e^{\frac{-TR}{T1}} . e^{\frac{-TR}{T2}}} . e^{\frac{-TE}{T2}} \tag{2.5}$$

La figure 2.20 montre le contraste de la séquence TrueFISP sur la mire virtuelle de T_1 et T_2

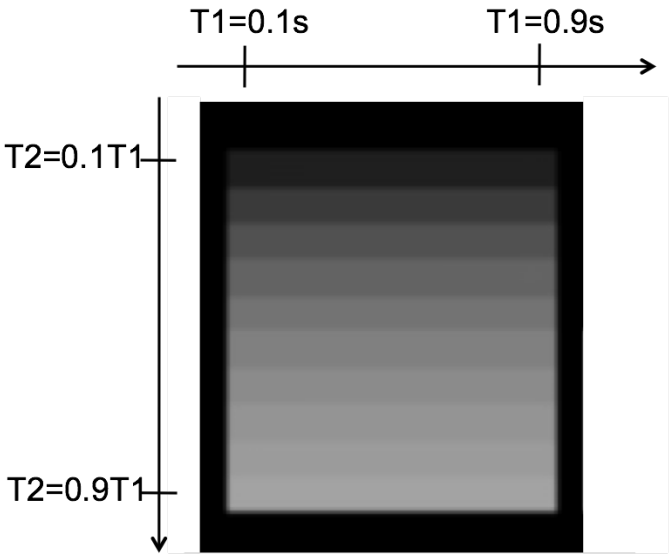

FIGURE 2.20 – Pondération du signal avec une séquence TrueFISP (TE=2ms, TR=5ms, $\theta = 70^o$) visualisée sur une mire 2D virtuelle de T_1 et T_2 allant de 100ms à 900ms. Le contraste de la séquence est en T_2/T_1

2.2.6 Les agents de contrastes en IRM

Les agents de contraste sont des composés capables de modifier le signal IRM de l'eau ou des tissus dans lesquels ils sont présents. On parle souvent d'agent de contraste positif ou négatif selon que sa présence augmente ou diminue le signal. En réalité, cela dépend de la pondération de la séquence et de la concentration de l'agent de contraste. En effet, les agents de contraste agissent en réduisant les temps de relaxation T_1 et T_2 ou T_2^*. La réduction du T_1 entraîne une augmentation du signal avec une séquence pondérée T_1 tandis qu'une réduction du T_2 entraîne une réduction du signal avec une séquence pondérée en T_2 ou T_2^*. Les agents de contrastes paramagnétiques, à base de gadolinium ou de manganèse sont surtout utilisés pour leur effet de réduction du T_1. Le gadolinium seul étant très toxique, les agents de contrastes paramagnétiques sont des chélates de gadolinium: une molécule encapsulant un ou plusieurs ions gadolinium. Les plus utilisés sont le Gd-DTPA (Magnevist, Bayer, Allemagne), et le Gd-DOTA (Dotarem, Guerbet, France). Ces 2 produits sont non spécifiques: leur faible poids moléculaire leur permet de se répartir dans tout l'espace extracellulaire, sans toutefois franchir la barrière hématoencéphalique. Injectés en bolus, ils permettent d'observer les apports vasculaires dans les organes ou les tumeurs. Il existe des agents plus spécifiques qui peuvent présenter un intérêt pour l'IRM de la fibrose, comme les agents de contraste à rémanence vasculaire, capables de se lier à des protéines comme l'albumine pour former un agent à très fort poids moléculaire, qui reste confiné dans le système vasculaire [36]. L'effet d'un agent de contraste paramagnétique sur les temps de relaxation du milieu dans lequel il se trouve est donné par les équations 2.6 et 2.7, et est fonction de ses relaxivités r_1 et r_2. La relaxivité d'un agent de contraste n'est pas une valeur fixe: elle varie fortement en fonction de la température, du type de tissu, et de l'intensité du champ B_0.

$$T_1(c) = \frac{1}{\frac{1}{T_1(c=0)} + r_1.c} \tag{2.6}$$

$$T_2(c) = \frac{1}{\frac{1}{T_2(c=0)} + r_2.c} \tag{2.7}$$

Les agents de contraste superparamagnétiques SPIO (superparamagnetic iron oxyde) sont des colloïdes à base d'oxydes de fer qui ont principalement un effet T_2^*, mais peuvent avoir un effet T_1 à plus faible dose. Les SPIO sont des particules dont le diamètre est supérieur à 50 nm. Ils sont

souvent utilisés en IRM hépatique car ils sont captés par les cellules de Kupffer. Les USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxyde), plus petits avec un diamètre de 10 à 50nm, sont utilisés pour réhausser le contraste des nœuds lymphatiques. Il existe aussi des agents de contrastes admnistrés par voie orale pour supprimer le signal du tube digestif et du bol alimentaire. Les jus d'ananas et de myrtille peuvent remplir ce rôle, grâce à leur forte teneur en manganèse qui leur confère une forte relaxivité r_2^*.

2.3 Acquisitions rapides en IRM

2.3.1 Problématique des temps d'acquisition en IRM

Le temps d'acquisition d'une image IRM se calcule par une relation simple, comme le produit du TR, du nombre de pas de codages de phase utilisés pour construire l'image, et du nombre d'acquisitions réalisées pour moyenner le signal (équation 2.8), avec éventuellement un facteur d'accélération obtenu grâce à l'utilisation de techniques d'imagerie parallèle. Le nombre de points acquis pendant le codage en fréquence n'a pas d'influence directe sur le temps d'acquisition, mais il impose la bande passante minimale de l'acquisition et donc le niveau de bruit. Par conséquent, à rapport signal sur bruit égal, l'augmentation de la matrice dans la direction du codage en fréquence augmente proportionnellement le temps d'acquisition (à condition qu'on utilise la bande passante minimale).

$$T_{acq} = \frac{TR.Np.Nex}{A_{parallèle}} \tag{2.8}$$

L'équation 2.9 du rapport signal sur bruit en fonction des paramètres de l'acquisition fait apparaître le volume du voxel, le nombre N_p total de pas de codages de phase, le nombre Nex d'accumulations du signal et la bande passante B. En IRM, l'augmentation de la résolution spatiale est extrêmement coûteuse en temps d'acquisition. Par exemple, si on divise les dimensions d'un voxel par 2, on divise par 8 son volume, et donc d'autant la quantité de signal par voxel. Comme le rapport signal sur bruit augmente en $\sqrt{N_{acq}}$ lorsque on accumule du signal, un volume de voxel divisé par 8 nécessite un temps d'acquisition multiplié par 64 pour conserver le même rapport signal sur bruit et le même champ de vue. En bref, si une image est acquise en une minute avec un signal sur bruit donné, une image de résolution deux fois meilleure avec le même champ de vue nécessitera une heure d'acquisition pour obtenir le même rapport signal sur bruit.

$$RSB \# \frac{V_{voxel}\sqrt{N_p}.\sqrt{Nex}}{\sqrt{B}} \tag{2.9}$$

Plusieurs moyens permettent de diminuer le temps d'acquisition. Tout d'abord, optimiser le rapport signal sur bruit pour réduire au minimum (idéalement à 1) le nombre d'acquisitions sur lesquelles le signal est moyenné. Cela passe par une optimisation de l'ensemble du protocole, allant du matériel aux paramètres de séquence. Ensuite, réduire le nombre de pas de codages de phase, ce qui se fait toujours au détriment de la résolution spatiale ou du champ de vue de l'image. Il s'agit alors de trouver le meilleur compromis dans la géométrie de l'acquisition, et de choisir des stratégies d'acquisition optimales (ce qu'on appelle le compressed sensing). Enfin, réduire le temps de répétition de la séquence. La réduction du temps de répétition est délicate car ce paramètre influence fortement le contraste de la séquence. Les séquences d'écho de gradient permettent l'utilisation de TR très courts, de l'ordre de quelques milisecondes. De plus il existe des contraintes physiques qui imposent des durées minimales. Pour l'impulsion radiofréquence, la durée ne peut pas être réduite sans augmenter la bande passante de l'impulsion ce qui pose des problèmes pour la sélection de coupe (coupe plus large ou profil de coupe distordu). L'application des gradients est soumise aux limitations du matériel: le *slew rate* ou temps de montée des gradients (en $mT.m^{-1}.s^{-1}$) Si les délais sont trop courts, les gradients ne peuvent parfois plus être appliqués à l'intensité voulue, ce qui cause des distorsions ou des défauts de spoiling.

2.3.2 Méthodes d'acquisition rapide pour l'imagerie dynamique

L'équation 2.8 montre que pour acquérir vite, il faut acquérir peu (peu de moyennages, peu de pas de codage de phase). Il faut maximiser l'information contenue dans le signal acquis, et minimiser toute information redondante. Comme les données acquises sont des données fréquentielles et non spatiales, c'est l'échantillonnage du plan de Fourier qui doit être optimisé.

L'acquisition en demi plan de Fourier

Tout d'abord, comme la transformée de Fourier présente une symétrie, la totalité de l'information est contenue dans la moitié du plan de Fourier de l'image. Il est donc possible d'acquérir la moitié du plan de Fourier seulement, c'est à dire uniquement la première moitié du codage de phase, au détriment cependant du rapport signal sur bruit. Comme l'illustre la figure 2.21, l'image est reconstruite en interpolant la partie manquante de l'espace k par symétrie. Le plus souvent on acquiert un peu plus que la moitié du plan de Fourier, pour assurer une meilleure robustesse aux artéfacts de mouvements et aux imperfections des gradients.

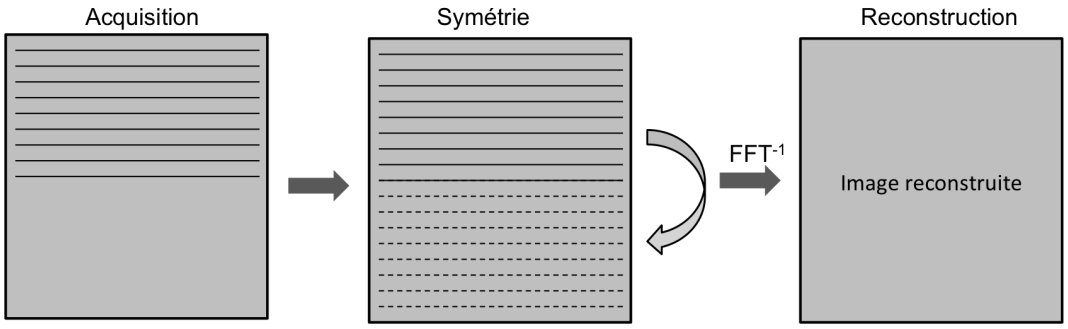

FIGURE 2.21 – Processus de l'acquisition et de la reconstruction en demi plan de Fourier

La technique du "keyhole"

Lorsqu'on observe la transformée de Fourier d'une image, la densité d'information est plus dense au centre du plan de Fourier qu'à sa périphérie. Pourtant l'acquisition classique cartésienne de l'espace k échantillonne de façon uniforme tout le plan de Fourier: il y a donc un surplus d'acquisition là où il y a peu d'information (les hautes fréquences spatiales). Dans le cadre de l'IRM de perfusion, le contraste, qui constitue l'information dynamique est principalement contenu dans le centre du plan de Fourier alors que les contours, qui sont de l'information statique, sont des hautes fréquences spatiales, situées en périphérie du plan de Fourier. En résumé, le centre du plan de Fourier est plus dense en information et ses variations temporelles sont prépondérantes. La technique du keyhole [37] tire parti de ces informations *a priori*. Elle consiste à acquérir une image bien résolue du sujet avant l'acquisition dynamique. Ensuite lors de l'acquisition dynamique, seul le centre du plan de Fourier est acquis. L'image est reconstruite en combinant le centre du plan de Fourier acquis dynamiquement et la périphérie du plan de Fourier acquise au préalable (figure 2.22).

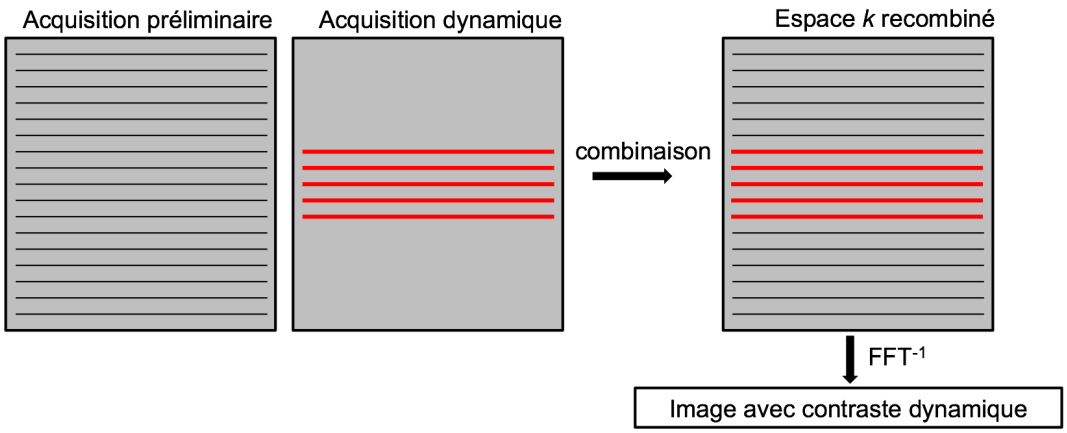

FIGURE 2.22 – Schéma de l'acquisition du plan de Fourier avec la technique du "keyhole"

Cependant, il est inexact d'affirmer que seul le centre du plan de Fourier est affecté par l'injection de l'agent de contraste. Les hautes fréquences spatiales, dans une moindre mesure, sont aussi modifiées. Des méthodes plus optimisées permettent d'échantillonner dynamiquement l'ensemble du plan de Fourier, mais en rafraîchissant les basses fréquences plus souvent que les hautes fréquences. Dans la méthode TRICKS (time resolved imaging of contrasts kinetics) [38], le plan de Fourier est découpé en plusieurs zones correspondant à différentes gammes de fréquences spatiales. Ensuite, une acquisition séquentielle est définie, dans laquelle l'ordre et la fréquence d'acquisition de chaque zone du plan de Fourier sont fixés comme dans l'exemple montré figure 2.23.

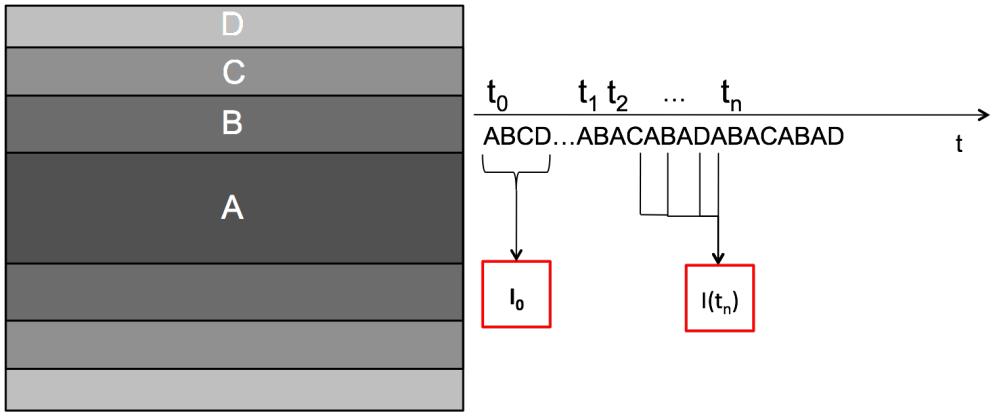

FIGURE 2.23 – Schéma de l'acquisition du plan de Fourier avec la technique "Time resolved imaging of contrast kinetics"

Acquisition radiale

L'acquisition radiale est historiquement la première technique d'encodage du signal IRM [39] (Lauterbur 1973), comparable à la tomographie utilisée en rayons X. En acquisition radiale, on n'acquiert pas des lignes parallèles de l'espace k mais une série de projections radiales (figure 2.24). Un gradient de lecture oblique est appliqué en incrémentant l'angle de projection à chaque répétition. Ce mode d'acquisition présente l'avantage d'échantillonner naturellement de façon plus dense le centre du plan de Fourier, où se trouve la plus grande partie de l'énergie du signal. Cependant, le sous échantillonnage de la périphérie du plan de Fourier est source d'artéfacts de repliement. Il existe deux façons d'acquérir des images 3D en géométrie radiale. La première consiste à appliquer un codage radial dans un plan et un codage de phase cartésien classique dans la troisième direction, on réalise alors une acquisition cylindrique avec des plans radiaux empilés. La seconde consiste à acquérir des projections radiales dans les 3 directions, selon une géométrie sphérique. Les données acquises de façon radiale étaient à l'origine reconstruites par transformée de radon ou par rétroprojection filtrée, à l'instar des techniques de tomodensitométrie. Actuellement,

la reconstruction passe le plus souvent par des algorithmes de gridding (rééchantillonnage) qui transforment les données radiales en espace de Fourier cartésien, puis par une transformée de Fourier inverse [27].

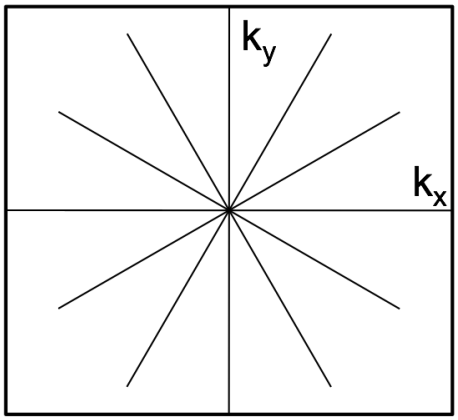

FIGURE 2.24 – Schéma de l 'acquisition du plan de Fourier en géométrie radiale

Acquisition spirale

Lors de l'acquisition en spirale, la trajectoire d'acquisition est entièrement décrite par les gradients de lecture, comme en acquisition radiale. Il n'a plus de gradient de codage de phase: les gradients des 2 directions sont utilisés de façon combinée comme des gradients de lecture qui décrivent une trajectoire en spirale dans l'espace k (figure 2.25). A chaque répétition la spirale est incrémentée d'un certain angle, et l'ensemble des points acquis par les spirales entrelacées est utilisé pour reconstituer un espace k par des algorithmes de gridding [27]. Cette technique offre la possibilité d'acquérir en un seul (ou quelques) passage(s) l'espace k dans son ensemble, et donc de réaliser des images dans un temps extrêmement court. En contrepartie la bande passante requise est élevée, et l'échantillonnage du signal est source d'artéfacts. Pour l'acquisition 3D, comme pour l'acquisition radiale, la solution la plus utilisée est l'acquisition de plans spiraux empilés.

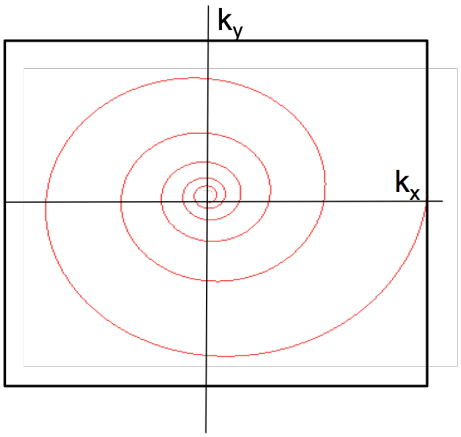

FIGURE 2.25 – Schéma de l'acquisition en spirale du plan de Fourier

Généralisation à l'espace k.t: notion de compressed sensing

Lors de l'acquisition d'une image seule, il est important d'échantillonner au mieux l'espace k pour maximiser l'information contenue dans le signal et minimiser le temps d'acquisition. Or, les données d'une expérience d'IRM dynamique ne sont pas des données 3D mais des données 4D, la dimension temporelle étant tout aussi importante, et sujette aux bruit que les 3 dimensions spatiales. Il devient alors pertinent d'optimiser le remplissage de l'espace *k.t.* Les méthodes dites de *compressed sensing* consistent à acquérir partiellement des données et à reconstituer les données

manquantes. Dans le cas de l'IRM dynamique, il s'agit d'acquérir de façon incomplète l'espace $k.t$ puis de compléter les points manquants par des méthodes d'interpolation de type plus proche voisin, ou splines cubiques. La stratégie d'acquisition est alors fortement liée aux méthodes de reconstruction de l'image. Parmi les stratégies d'acquisition partielle de l'espace $k.t$ on peut citer la méthode radiale sous-échantillonnée [40], la méthode TRICKS, ou encore la méthode k.t-BLAST [41]. Certaines méthodes répartissent de façon homogène les données à acquérir (TRICKS, radiale sous-échantillonnée) d'autres méthodes utilisent des connaissances *a priori* des propriété du signal, comme des corrélations spatio-temporelles (k.t-BLAST), et d'autres encore se basent sur une acquisition aléatoire ou pseudo-aléatoire des données de l'espace $k.t$ [42].

Imagerie parallèle avec plusieurs éléments d'antennes

L'imagerie parallèle consiste à utiliser plusieurs antennes de réception en réseau phasé, chacune connectée à son propre canal de réception. On peut l'utiliser soit pour améliorer le rapport signal sur bruit de l'image, soit pour accélérer l'acquisition. Avec les technique d'accélération parallèle, les éléments d'antenne acquièrent simultanément différentes lignes du plan de Fourier. Au final, chaque élément aura acquis une partie du plan de Fourier, et la recombinaison des données acquises par chaque élément permet de reconstituer l'image complète. Comme chaque élément possède son propre profil de sensibilité, la reconstitution des données est délicate. Certains algorithmes de reconstruction combinent les données reconstruites dans le domaine image. C'est le cas de la méthode SENSE [43] qui génère l'image avec une somme pondérée des images acquises par chaque élément antenne. D'autres algorithmes, comme SMASH [44] ou GRAPPA [45], combinent les données dans l'espace k pour reformer un plan de Fourier complet avant de reconstruire l'image. Certaines lignes sont acquises par tous les éléments pour servir de référence lors de la reconstruction. Les techniques d'imagerie parallèle peuvent être combinées avec des stratégies d'acquisition de type *compressed sensing*, pour réduire encore plus le temps d'acquisition. C'est le cas de la méthode k.t-SENSE par exemple [41].

2.4 L'IRM dynamique rehaussée par agent de contraste

2.4.1 Modélisation du transport de molécules dans le foie

La dynamique de la biodistribution d'une molécule administrée à un sujet vivant peut être modélisée par une approche compartimentale. Les tissus vivants et la concentration de molécule qu'ils contiennent sont représentés par des compartiments reliés entre eux par des constantes d'échange, le système étant alors régi par un ensemble d'équations d'état. Le formalisme de la pharmacocinétique et des modèles compartimentaux est décrit de façon plus détaillée dans [46] et [47]. Mescam [48] a présenté un travail très complet de modélisation multi-échelle du foie basée sur une approche compartimentale. En imagerie, que ce soit en imagerie nucléaire, en tomodensitométrie ou en IRM, la combinaison de la pharmacocinétique et de la dynamique du signal après injection de l'agent de contraste ou du traceur apporte des informations fonctionnelles sur les tissus, notamment sur leur vascularisation et leur perméabilité. Il n'y a pas de modèle pharmacocinétique unique pour un organe, le modèle doit être adapté à la cinétique du produit étudié et aux possibilités de la technique de mesure. Les éléments du foie d'un point de vue pharmacocinétiques sont: les arbres vasculaires (artériels, portal et hépatique), les sinusoïdes, l'espace extracellulaire, les hépatocytes, et les voies biliaires. Tous ces éléments peuvent être pris en compte dans la modélisation. Cependant si l'agent de contraste utilisé est un composé qui reste confiné dans l'espace extracellulaire, les hépatocytes et les voies biliaires ne participent pas à sa cinétique et il n'est pas utile de les inclure dans le modèle.

Modèle courant: monocompartimental à double entrée

Dans le modèle monopartimental à double entrée [49], illustré figure 2.26, un seul compartiment est considéré. Il inclut l'ensemble des tissus hépatiques: les hépatocytes, les capillaires, et l'espace extracellulaire. Les concentrations artérielles et portales (en $mol.L^{-1}$) sont considérées comme des

fonctions d'entrées avec des constantes d'entrée $k1_a$ et $k1_p$ (en s^{-1}) tandis que la sortie est modélisée par une constante de sortie $k2$, qui correspond à un temps de transit moyen $TTM = 1/k2$ (en s). En IRM, la résolution spatiale ne permet pas de distinguer les hépatocytes des sinusoïdes et de l'espace de Disse: le signal de RMN total dans un voxel provient toujours des 3 à la fois. C'est pourquoi un modèle monocompartimental est particulièrement adapté pour l'IRM dynamique avec un agent de contraste non spécifique(cf figure 2.29).

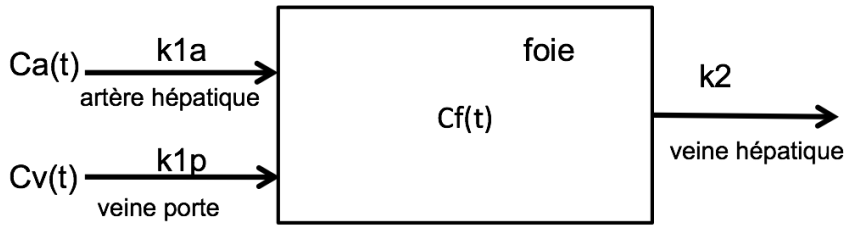

FIGURE 2.26 – Modèle monocompartimental à deux entrées

$$\frac{dC_f}{dt} = k1_a.C_a + k1_p.C_p - k2.C_f \tag{2.10}$$

Ce modèle est décrit par une équation différentielle d'ordre 1 (Equation 2.10). Les paramètres du modèles $k1_a$, $k1_p$ et $k2$ ont chacun un intérêt diagnostic. D'après une étude de Olivié *et al.* [50], $k1_a$ est un paramètre discriminant pour les faibles stades de fibrose (F1-F2 sur l'échelle METAVIR), tandis que $k1_p$, $k2$ et la fraction portale $fp = k1_p/(k1_a + k1_p)$ permettent de différencier classe par classe les stades plus élevés et la cirrhrose. L'étude montre aussi que le système METAVIR permet une meilleure classification que le système Ishak, qui est peut-être trop détaillé. Dans le cadre des tumeurs hépatiques, les paramètres $k1_a$ et $k1_p$ sont significatifs de la néoangiogenèse et de la malignité de la lésion tumorale (cf figure 1.4 page 10). Les modifications liées à la fibrose, particulièrement lors des stades précoces, modifient moins le débit total de sang apporté au foie que la répartition entre l'apport veineux et l'apport artériel. Dès lors, il est primordial que l'imagerie de perfusion permette de clairement visualiser et quantifier la phase artérielle et la phase veineuse, pour déterminer la contribution de chaque apport dans le rehaussement total du tissu hépatique. Pour cela, l'injection d'un bolus d'un agent de contraste non spécifique produisant un pic de concentration à un temps donné est préférable.

Autres exemples de modèles compartimentaux du foie

Le modèle de Becker [51] est un autre modèle monocompartimental à double entrée, mais pour lequel les flux d'entrée et de sortie sont équilibrés. De plus il fait apparaître le volume de distribution dans les tissu hépatiques. Il est aussi décrit par une équation différentielle linéaire d'ordre 1. Dans l'équation 2.11, on retrouve les concentrations C_a, C_p et C_f (en $mol.L^{-1}$), mais un volume de distribution Vd (en L) est introduit, et les constantes d'entrées sont remplacées par des flux F_a et F_p (en $L.s^{-1}$). Le flux de sortie est donnée comme la somme des flux d'entrées.

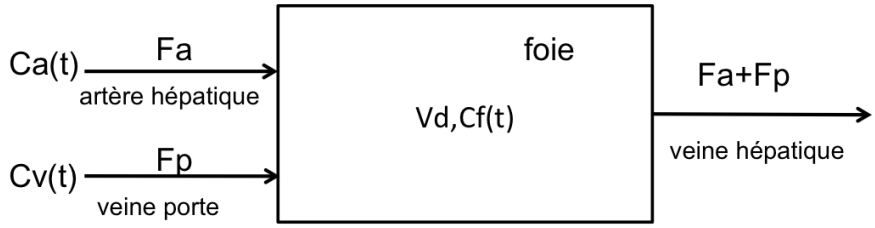

FIGURE 2.27 – Modèle monocompartimental à double apport artério-portal de Becker *et al.* [51]

$$V_d.\frac{dC_f}{dt} = F_a.C_a + F_p.C_p - (F_a + F_p).C_f \tag{2.11}$$

Le modèle à 4 compartiments de Kapanen [52] sépare le tissu hépatique en capillaires et espace interstitiel. Il fait aussi apparaître 2 compartiments d'entrée et de sortie.

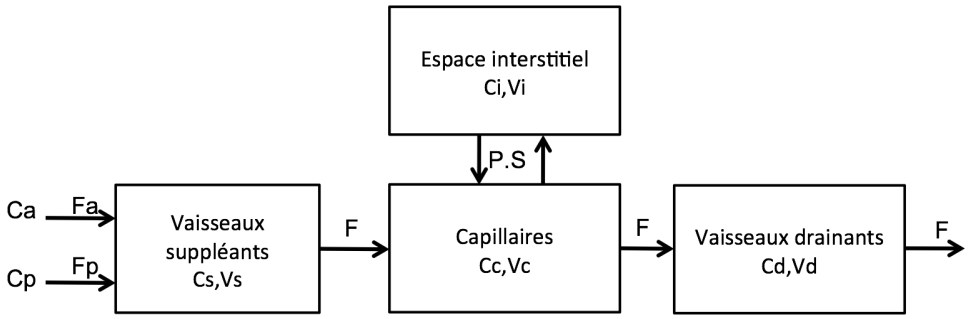

FIGURE 2.28 – Modèle à 4 compartiments de Kapanen *et al.* [52]

Le modèle à 4 compartiments est régi par le système d'équations 2.12, qui fait apparaître les volumes (en L), les concentrations (en $mol.L.^{-1}$) de l'espace interstitiel (EI), l'aorte (A), la veine porte (P), ainsi que les flux entre les différents compartiments (en $L.s^{-1}$).

$$\begin{cases} V_s.\frac{dC_s}{dt} &= F_a.C_a + F_p.C_p - F.C_S \\ V_c.\frac{dC_c}{dt} &= F.(C_s - C_d) - P.S.(C_c - C_i) \\ V_i.\frac{dC_i}{dt} &= P.S.(C_c - Ci) \\ V_d.\frac{dC_d}{dt} &= F.(C_c - C_d) \end{cases} \tag{2.12}$$

Dans le cas des carcinomes hépatocellulaires, l'apport portal étant inexistant ou très faible, des modèles à une seule entrée peuvent être utilisés [53]. Ces modèles, le plus souvent dérivés des modèles de Kety [54] et de Tofts [55], permettent d'identifier des paramètres comme la constante d'échange K_{trans} et le volume extracellulaire Ve.

Solutions d'un problème compartimental

Pour un modèle compartimental, selon le nombre de compartiments, les relations entre ces compartiments et le nombre d'entrée et de sorties du système, il peut exister une infinité de solution, une unique solution ou aucune solution. La question de l'existence et de l'unicité des solutions d'un modèle n'est pas triviale [56], en particulier si le modèle considéré est complexe. Il faut néanmoins retenir que le modèle choisi doit être en adéquation avec les variables qu'il est possible de mesurer.

2.4.2 IRM de perfusion et applications au foie

La théorie des modèles compartimentaux est applicable dans le cas d'un agent de contraste injecté en imagerie par résonance magnétique. Une dose de gadolinium ($50 - 100\mu mol.kg^{-1}$) est injectée en bolus pendant une série d'acquisition rapides d'images en écho de gradient pondérées en T_1. La hausse relative de signal après l'injection permet d'obtenir des courbes de concentrations d'agent de contraste au cours du temps dans le foie et dans les vaisseaux. Le foie est sujet à un double rehaussement: d'abord le bolus arrive par la voie artérielle, puis par voie portale. Chez l'homme, la phase artérielle se produit environ 20 à 30 secondes après l'injection, et la phase portale 40 secondes à 1min après l'injection. Chez la souris, le rythme du système vasculaire étant plus rapide que chez l'homme, la phase artérielle et la phase portale se produisent dans les 15 secondes suivant l'injection.
L'analyse des courbes de rehaussement, couplée avec un modèle compartimental, permet d'identifier

des paramètres de perfusion. L'identifiablité d'un modèle pharmacocinétique dépend à la fois du système d'équations d'état du modèle et de la mesure expérimentale des variables du modèles.

Pour mesurer la concentration d'agent de contraste dans un compartiment ou dans un vaisseau, il faut pouvoir définir une région d'intérêt de l'image dans laquelle sera mesuré le signal et ses variations temporelles. Généralement, il est possible de tracer des régions d'intérêt dans la veine porte hépatique, dans l'aorte abdominale, dans différentes parties du foie, et éventuellement dans la veine hépatique. A la résolution type de l'IRM ($1mm$ chez l'homme et $0,3mm$ chez le petit animal), le signal mesuré dans un voxel de tissu hépatique provient de différentes structures microscopiques toutes présentes dans le voxel: les hépatocytes, les sinusoïdes et les capillaires.

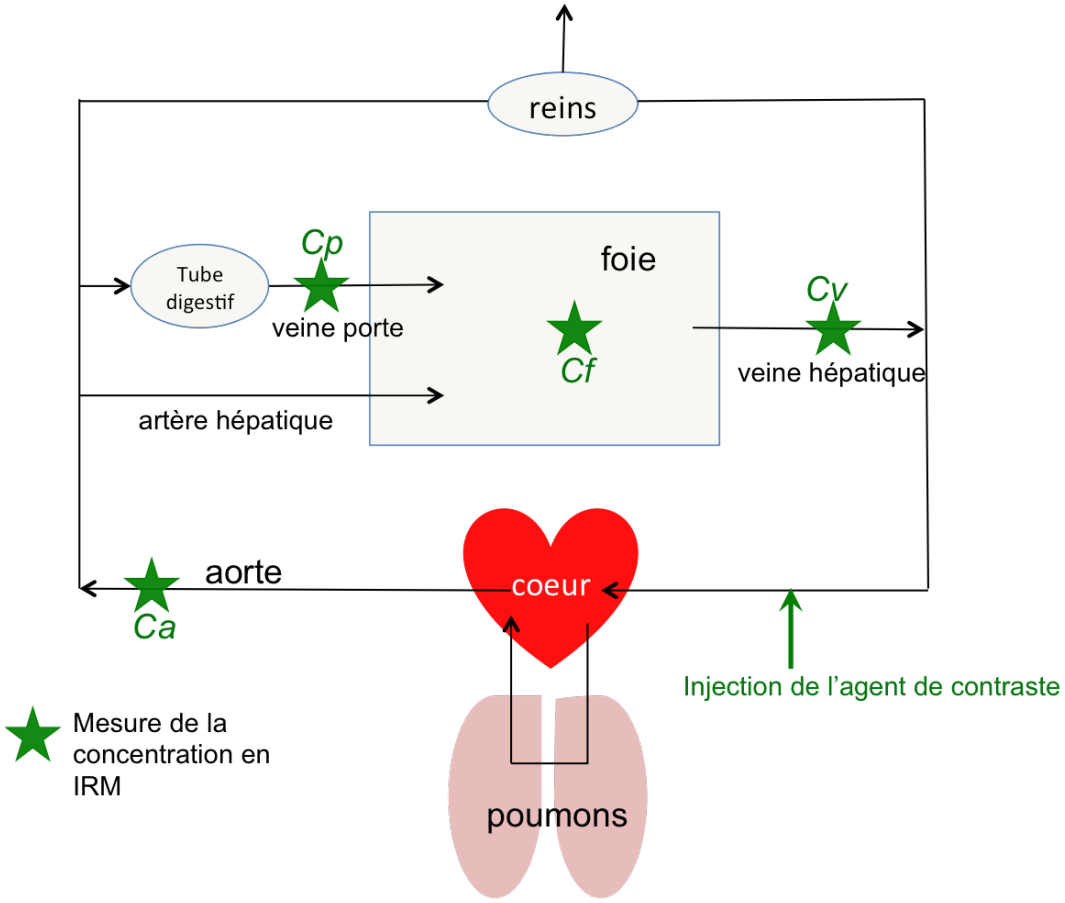

FIGURE 2.29 – Modèle compartimental du foie dans le contexte d'un examen d'IRM dynamique. Parcours de l'agent de contraste et points de mesures possibles en IRM

Apport spécifique des différents agents de contraste en IRM hépatique

Les agents de contraste peuvent aussi être utilisés pour produire des images statiques à contraste rehaussé. Il a été prouvé que l'utilisation d'agents de contraste améliorait significativement la classification des stades de fibrose à partir d'analyse de texture [57]. La combinaison de SPIO et de Gd-DPTA a montré une très bonne efficacité pour le diagnostic de la fibrose par analyse de texture[24]: cette combinaison produit une extinction du signal dans les sinusoïdes, et un rehaussement dans l'espace extracellulaire, offrant une grande sensibilité aux modifications des structures microscopiques des tissus. Les agents hépatobiliaires, captés spécifiquement par les hépatocytes, sont utiles pour caractériser les carcinomes hépatocellulaires mais aussi pour la détection des métastases, qui ne contiennent pas d'hépatocytes. Les agents de contraste à rémanence vasculaire peuvent être utilisés pour l'angiographie, ou en imagerie dynamique pour l'étude de la perfusion hépatique [36]. Le tableau 2.1 résume l'utilisation des 3 principales classes d'agents de contraste utilisées en IRM hépatique.

	Agents extracellulaires	agents réticuloendothéliaux	agents hépatobiliaires
composés chimiques	chélates de gadolinium	SPIO	mangafodipir trisodium
pharmacocinétique	espace vasculaire et interstitiel	captation par les cellules de Kupffer	captation par les hépatocytes et excrétion biliaire
contraste	T_1	T_2 ou T_2^*	T_1
temps d'arrivée	$\sim$ 10 s	$\sim$ 1 à 4 h	$\sim$ 10 min
application	caractérisation de lésions étude de la vascularisation	CHC, métastases	caractérisation des CHC, détection des métastases voies biliaires

Tableau 2.1 – Rôle de 3 classes d'agents de contrastes en IRM hépatique

En IRM hépatique, et plus particulièrement pour l'exploration des voies biliaires, il peut être intéressant d'utiliser un agent de contraste négatif administré par voie orale. Cela permet d'éliminer le signal très intense du tube digestif qui parasite souvent le signal provenant du foie.

Application au diagnostic des tumeurs hépatiques

En clinique, lors d'un examen IRM pour diagnostiquer une lésion hépatique, l'imagerie dynamique de perfusion ne constitue pas la totalité de l'examen mais s'inscrit dans une série d'acquisitions. La combinaison d'images anatomiques pondérées T_2, d'images pondérées en diffusion et du rehaussement de contraste après injection de gadolinium (Gd-DOTA le plus souvent) améliore la précision du diagnostic. L'imagerie de perfusion n'est pas particulièrement utile pour la détection des tumeurs, qui sont très souvent nettement visibles sur les images pondérées en T_2. En revanche, elle apporte d'importantes informations supplémentaires et permet de caractériser qualitativement et quantitativement la vascularisation tumorale. Comme le montre la figure 2.30, il existe des rehaussements de contraste caractéristiques de certaines lésions [7]: les kystes sont très peu vascularisés, les hyperplasies nodulaires focales présentent une étoile fibreuse au centre avec un rehaussement tardif, et les hémangiomes ont un rehaussement centripète progressif. L'aspect quantitatif de l'étude la perfusion est intéressant pour suivre l'évolution de la vascularisation d'une tumeur, et donc pour évaluer l'effet d'un traitement anti-angiogénique ou d'une technique d'embolisation.

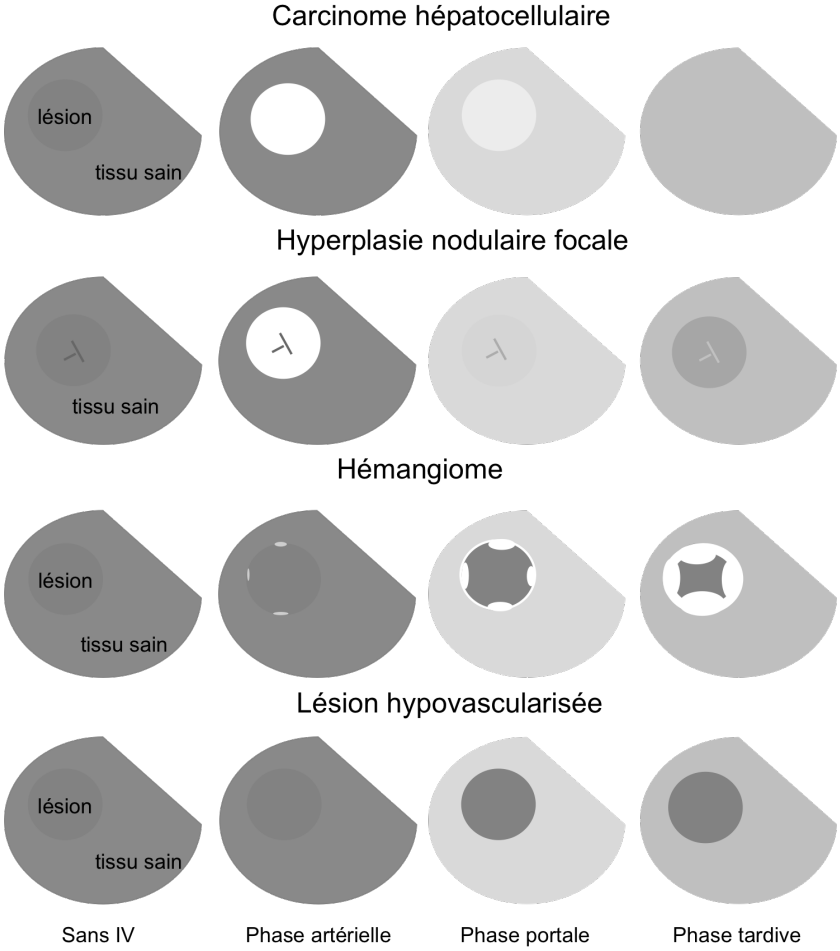

FIGURE 2.30 – Hémodynamique de différentes lésions hépatiques en IRM dynamique pondérée T_1 [7]

Application au diagnostic de la fibrose

Dans le cadre du diagnostic précoce de la fibrose, l'objectif est de déceler la modification d'un ou de plusieurs paramètres du modèle compartimental choisi pour la perfusion, et d'identifier des corrélations entre des variations de paramètres et des stades de fibrose. Il a été montré que certains paramètres permettent de distinguer les faibles stades tandis que d'autres séparent les stades faibles des stades moyens et forts [50]. Il faut bien noter que les valeurs des paramètres de perfusion, mais aussi leurs variations en fonction du stade de fibrose sont spécifiques de l'agent de contraste considéré. Une étude sur le lapin [58] a montré que l'apparition de la fibrose se traduit en IRM dynamique rehaussé par Gd-DOTA par une augmentation du temps de transit moyen ($1/k_2$), ainsi que par une diminution du flux d'entrée total. Pour des agents à fort poids moléculaire, la fibrose n'affecte pas les temps de transit moyen, mais le volume de distribution.

Problématique de l'IRM de perfusion hépatique

L'application de l'IRM dynamique de perfusion au foie se confronte à de nombreuses difficultés. En effet le foie est un organe qui cumule les sources d'artéfacts. En premier lieu, la position du foie, localisé entre le diaphragme et les viscères, rend l'organe très sensible aux mouvements respiratoires, cardiaques et digestifs. Ces mouvements sont particulièrement amples dans la direction crânio-caudale. De plus, les flux sanguins dans l'aorte et dans la veine cave inférieure au niveau du foie sont conséquents, et causent des artéfacts de flux qui peuvent parasiter l'image et empêcher l'estimation de la fonction d'entrée artérielle. Enfin il faut tenir de compte l'abondance de graisse dans le foie et autour. Les mouvements respiratoires de la graisse sous cutanée, dont le signal est intense en raison des temps de relaxation courts, causent des artefacts de mouvement. La

graisse présente dans le foie perturbe la mesure de $T1$, et peut générer des artéfacts de déplacement chimique. La graisse stockée dans les tissus hépatiques rend très difficile la mesure des temps de relaxation des tissus hépatiques car le signal RMN combine celui de l'eau et de la graisse, et n'est donc plus mono-exponentiel.

L'aspect quantitatif pose des problèmes spécifiques. Pour bien estimer la concentration d'agent de contraste au cours du temps, il faut une bonne estimation du T_1 initial, une bonne estimation du signal rehaussé, et une résolution temporelle suffisante. La quantification exacte de la concentration est délicate car la relaxivité de l'agent de contraste n'est pas la même pour les différents tissus, et varie même dans le sang en fonction du taux d'hématocrite [59].

En imagerie *in vivo* chez le petit animal, des difficultés supplémentaires apparaissent. D'abord, les dimensions sont très réduites: un rat pèse environ 300g et une souris environ 30g, ce qui nécessite des résolutions plus élevées. Le champ de vue axial est de l'ordre de 50cm pour l'homme, 10cm pour le rat et 5cm pour la souris. La résolution de l'image doit permettre de tracer une région d'intérêt dans l'aorte et dans la veine porte, ce qui chez la souris représente un diamètre d'environ 0,5mm. Ensuite, les temps caractéristiques de l'expérience d'imagerie dynamique sont réduits: la phase artérielle dure 5 secondes chez la souris au lieu de 15 à 20 secondes chez l'homme. Il faut donc acquérir des images plus vite, dans un volume beaucoup plus petit, tout en conservant un rapport signal sur bruit et une résolution suffisante pour mesurer les fonctions d'entrées et le rehaussement du foie. Enfin, comme l'acquisition sous anesthésie impose d'acquérir en respiration libre, il faut également optimiser la robustesse aux mouvements respiratoires et/ou recourir à des techniques de correction de mouvement.

Chapitre 3

Optimisation de la mesure de T_1

3.1 Introduction

3.1.1 Applications de la mesure de T_1 en IRM

Le temps de relaxation T_1 des tissus peut être déduit à partir du signal de RMN. La mesure des temps de relaxation est d'ailleurs à l'origine en 1971 de l'utilisation de la RMN comme outil diagnostic [60], avant l'apparition de l'IRM. Le temps de relaxation T_1 des protons est représentatif de leur environnement physico-chimique. Il peut donc refléter des différences entre plusieurs tissus biologiques, ou des modifications physico-chimiques d'un tissu associées à une pathologie [61, 62]. La connaissance du T_1 est aussi utile pour optimiser le rapport signal sur bruit ou le contraste d'une séquence en choisissant des paramètres d'acquisition adaptés. La mesure du T_1 dans les tissus est également importante pour déterminer la dose optimale d'agent de contraste à injecter. En effet le rehaussement du signal par l'agent de contraste dépend du T_1 initial des tissus, de la concentration d'agent de contraste et de sa relaxivité. La connsaissance du T_1 est donc nécessaire pour choisir la dose offrant le meilleur rehaussement de contraste.

3.1.2 Lexique utilisé en quantification

Dans ce paragraphe sont définis les termes employés par la suite pour caractériser les méthodes de quantification. Le signal en IRM est utilisé comme un estimateur du paramètre T_1, c'est à dire qu'on mesure T_1 à partir d'une relation de type $T_1 = f(S)$. Ce signal, affecté par un bruit Gaussien, est une variable aléatoire avec une valeur moyenne $\bar{S}$ et une variance σ_s^2.

L'écart type absolu σ_{T_1} (en s) est la racine carrée de la variance de T_1. Cette grandeur peut être normalisée en écart type relatif $\frac{\sigma_{T1}}{T1}$ (en %, ou sans unité). La précision d'un estimateur, c'est à dire d'une méthode, est définie ici par le rapport de l'écart type du T_1 estimé par l'écart type du signal: $P = \frac{\sigma_{T1}}{\sigma_S}$. En pratique, pour des conditions expérimentales données (champ B_0, antenne, sujet, température), l'écart type du signal est constant. Il est donc courant d'assimiler la précision à l'écart type de T_1. On parlera de précision absolue et de précision relative selon qu'un écart type de T_1 absolu ou relatif est considéré.

Il faut aussi noter que la précision décrite, ici ne considère que l'écart type du signal, pas la valeur moyenne. Les notions de biais, la différence entre la valeur moyenne de l'estimateur et la valeur moyenne réelle du paramètre, et de justesse de la mesure sont difficiles à définir en relaxométrie par IRM car elles reposent toujours sur une valeur de référence issue d'une autre méthode de mesure. Généralement le biais est caractérisé de façon indépendante pour chaque source d'erreur possible [63] (une erreur d'angle de basculement, un effet de flux, ou un défaut de spoiling de la séquence par exemple).

3.1.3 La mesure de T_1 dans le contexte de l'IRM dynamique

La quantification de la concentration locale d'un agent de contraste à partir du rehaussement du signal se base à la fois sur le T_1 initial et sur la variation de T_1 causée par l'agent de contraste. L'approche la plus couramment utilisée est semi-quantitative, et basée sur l'approximation que le rehaussement de signal est proportionnel à la concentration d'agent de contraste [64, 65]. Il est aussi possible de calculer la valeur de T_1 (ou son inverse R_1) à chaque pas de temps de l'acquisition dynamique, en utilisant le signal de tubes de référence [66, 58]. Si la séquence utilisée pour l'acquisition dynamique est une séquence SPGR pondérée T_1, à partir de la mesure du T_1 initial, de l'équation du signal de la séquence (équation 2.4) et de l'équation de relaxivité de l'agent de contraste (équation 2.6), il est possible de donner une expression analytique de la concentration en fonction du rehaussement du signal.

Dans l'équation 3.9 qui est introduite page 56, il apparaît que les facteurs qui influencent la quantification sont la valeur du T_1 initial, l'angle de basculement θ et le rehaussement relatif du signal. Schabel a présenté en 2008 [63] une étude complète des sources d'erreur et d'incertitude dans la quantification de l'agent de contraste à partir d'une séquence SPGR. Il en ressort que la précision de la mesure du T_1 initial et le contrôle exact de l'angle de basculement appliqué sont les deux points clés de la quantification. Une erreur même faible sur la valeur de T_1 ou de l'angle de basculement peut fortement biaiser la mesure de la concentration de l'agent de contraste. Pour maximiser la justesse et la précision de la quantification de l'agent de contraste, il est donc nécessaire: d'optimiser la précision de la mesure de T_1, de déterminer précisément la carte de l'angle de basculement appliqué et d'affiner le choix des paramètres de l'acquisition dynamique pour optimiser la dynamique du rehaussement de signal sur la gamme de concentration explorée.

3.2 Méthodes courantes de mesure de T_1

3.2.1 Séquence écho de spin

Le contraste de la séquence d'écho de spin dépend des paramètres M_0, T_1 et T_2. En fixant un temps d'écho court, il est possible d'éliminer la dépendance du signal en T_2, mais il reste impossible de déterminer T_1 et M_0 à partir d'une seule image. Cependant, avec plusieurs images acquises avec des TR différents, on peut calculer M_0 et T_1 [67]. La mesure de T_1 avec la séquence d'écho de spin peut se faire avec au minimum deux images acquises avec deux TR différents. Il n'existe pas de solution analytique pour calculer T_1 à partir de deux valeurs du signal à deux TR différents. Le calcul se fait par un ajustement des points acquis sur la courbe théorique du signal, comme sur la figure 3.1 par exemple. Le temps nécessaire à la mesure avec cette méthode va dépendre du nombre de points de mesures, ainsi que des valeurs des TR choisis pour échantillonner la courbe. Intuitivement, il apparaît que les TR à choisir doivent couvrir l'ensemble de la croissance du signal, et que par conséquent le temps d'acquisition doit être dépendant de la valeur de T_1. Il est aussi possible d'utiliser une méthode similaire avec une séquence d'inversion-récupération en faisant varier le temps d'inversion [68].

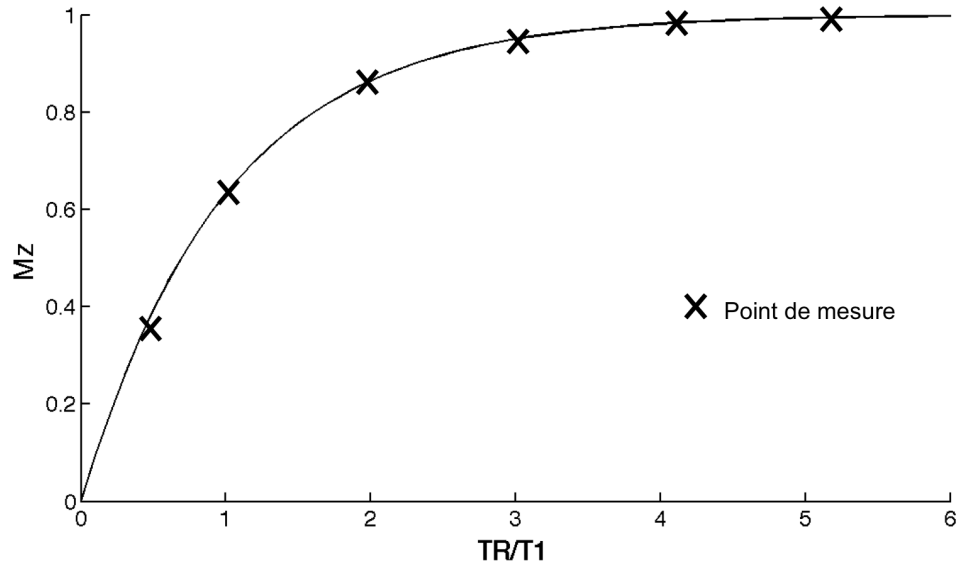

FIGURE 3.1 – Calcul de T1 à partir l'acquisition de plusieurs images en écho de spin à différents TR

3.2.2 Séquence écho de gradient "spoiled"

Le temps de relaxation T_1 peut aussi être mesuré à partir d'images acquises avec une séquence SPGR. Cette méthode introduite en 1993 [69] est couramment appelée méthode de l'angle (ou VFA pour *Variable Flip Angle*). Comme pour la séquence d'écho de spin, il s'agit de faire varier un paramètre de séquence, mais dans ce cas, c'est l'angle de basculement qui est variable, TE et TR étant fixés. La valeur de T_1 peut être déterminée par ajustement sur la courbe théorique, comme illustré figure 3.2, mais il existe aussi une solution analytique pour calculer le T_1 à partir de deux images acquises à deux angles différents. L'expression de T_1 par la méthode à deux angles est donnée par l'équation 3.1. Cette séquence est la plus fréquemment utilisée en cartographie de T_1 *in vivo* car elle est à la fois rapide et robuste [69, 70, 71]. L'utilisation de TR courts permet d'acquérir des données en 3D et d'éliminer les erreurs causées par des défauts de sélection de coupe.

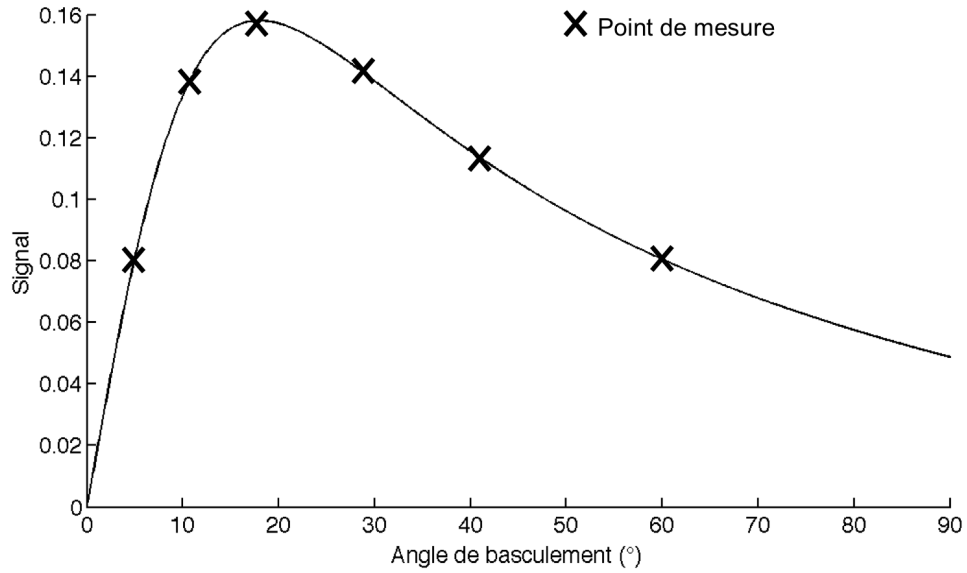

FIGURE 3.2 – Calcul de T1 à partir l'acquisition de plusieurs images en écho de gradient spoiled à différents θ

$$T1 = -\frac{TR}{\log\left(\frac{\frac{S_2}{\sin\theta_2} - \frac{S_1}{\sin\theta_1}}{\frac{S_2}{\tan\theta_2} - \frac{S_1}{\tan\theta_1}}\right)} \tag{3.1}$$

3.3 Optimisation des paramètres de séquence

La précision d'une méthode de mesure de T_1 est définie par l'écart type du T_1 estimé à partir d'un signal affecté par un bruit d'écart type donné. Que ce soit avec une séquence d'écho de spin ou une séquence SPGR, la précision de la mesure de T_1 va dépendre de l'échantillonnage, c'est à dire du choix du nombre de points à acquérir et des valeurs du paramètre variable de la séquence. L'optimisation de la séquence consiste à minimiser l'écart type du T_1 mesuré, en considérant que le bruit affectant le signal est fixé. La valeur des paramètres optimaux varie en fonction de la valeur de T_1 à mesurer ou de la gamme de T_1 à explorer. Ces paramètres varient aussi selon l'inclusion ou non du temps d'acquisition comme critère d'optimisation. Il est possible d'optimiser une séquence par une approche analytique, en dérivant l'expression du signal de la séquence, ou par une approche numérique à partir de simulations et de tirages aléatoires du signal. Nous avons implémenté plusieurs de ces méthodes qui ont été appliquées à la mesure de T_1 avec les séquences spin écho et SPGR. L'analyse des résultats obtenus à partir de chaque méthode à permis de comparer leurs performances et leur cadre d'application.

3.3.1 Optimisation analytique: méthode de la Borne de Cramér-Rao

Principe théorique

La méthode de la Borne de Cramér-Rao, basée sur la théorie de l'information, permet de donner l'expression de la variance minimale d'un paramètre d'un estimateur Gaussien non biaisé [72]. Son utilisation a été introduite dans le cadre de la relaxométrie par Jones en 1996 [73], puis réutilisée en IRM pour l'optimisation de la mesure de T_1 [74, 75]. L'expression générale de la matrice de Fisher F d'une fonction $S(p_1, p_2, ..., p_n)$ avec un écart type σ est exprimée dans l'équation 3.2.

$$F_{ij} = \frac{1}{\sigma^2}\sum_n(\partial_i f \partial_j f) \tag{3.2}$$

La borne de Cramér-Rao du paramètre p_i est alors donnée par l'équation 3.3

$$\sigma_i^2 = (F^{-1})_{ii} \tag{3.3}$$

L'estimateur du paramètre p_i peut alors être optimisé en choisissant le jeu de paramètres $\{p1, ..., p_{i-1}, pi + 1, ..., p_n\}$ qui minimise la borne de Cramér-Rao.

Expression de la Borne de Cramér-Rao en écho de spin

A l'aide de Mathematica (Wolfram, Champaign, USA), la matrice de Fisher a été exprimée et inversée pour le signal de la séquence écho de spin (équation 2.3) utilisée pour la mesure de T_1. La matrice de Fisher donnée par l'équation 3.4 correspond à une mesure de T_1 avec n TR, les TR n'étant pas nécessairement 2 à 2 distincts (on peut accumuler plusieurs fois une image à un TR donné pour gagner en rapport signal sur bruit).

$$F = \frac{1}{\sigma^2}\begin{pmatrix} \sum_{k=1}^{n}\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right)^2 & -\frac{\mathrm{M0}}{\mathrm{T1}}\sum_{k=1}^{n}\mathrm{TR}_k\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right)\left(e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right) \\ -\frac{\mathrm{M0}}{\mathrm{T1}}\sum_{k=1}^{n}\mathrm{TR}_k\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right)\left(e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right) & +\frac{\mathrm{M0}^2}{\mathrm{T1}^4}\sum_{k=1}^{n}{\mathrm{TR}_k}^2\left(e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right)^2 \end{pmatrix} \tag{3.4}$$

L'inversion de la matrice de Fisher donne l'expression de la borne de Cramér-Rao pour T_1 mesuré en écho de spin avec n TR (équation 3.5). La borne de Cramér-Rao est fonction des TR utilisés pour l'acquisition, et est donnée pour une valeur de T_1 donnée. Il est important de noter que l'optimisation

d'une méthode de mesure de T_1 doit toujours tenir compte de la valeur (approximative) du T_1 qu'on cherche à mesurer. On peut ensuite, à l'aide d'algorithmes d'optimisation (méthode du simplexe ou de Levenberg-Marquardt, par exemple), déterminer l'ensemble des TR à choisir pour minimiser l'écart type sur la mesure de T_1.

$$\sigma_{T1}^2 = \frac{\sum_{k=1}^{n}\left(1-e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right)^2}{\sigma^2\left(-\frac{\mathrm{M0}^2\left(\sum_{k=1}^{n}e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\left(1-e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right)\mathrm{TR}_k\right)^2}{\mathrm{T1}^4\sigma^4}+\frac{\mathrm{M0}^2\left(\sum_{k=1}^{n}\left(1-e^{-\frac{\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\right)^2\right)\sum_{k=1}^{n}e^{-\frac{2\mathrm{TR}_k}{\mathrm{T1}}}\mathrm{TR}_k^2}{\mathrm{T1}^4\sigma^4}\right)} \tag{3.5}$$

Avec une séquence d'écho de spin, le choix des temps de répétition détermine le temps d'acquisition de la carte. Le meilleur ensemble de TR en terme de précision absolue ne prend donc pas en compte une limite supérieure pour le temps d'acquisition. Il est donc nécessaire de fixer une condition temporelle, comme par exemple une valeur maximale pour le temps de répétition [75] ou un critère d'optimisation faisant apparaître le temps d'acquisition [76]. Nous avons choisi une approche minimisant une fonction de coût Γ définie dans l'équation 3.6.

$$\Gamma = \frac{\sigma_{T_1}^2}{T_{acq}} = \frac{\sigma_{T_1}^2}{\Sigma_{k=1}^{n} TR_k} \tag{3.6}$$

En fixant n=2, le nombre minimal de TR pour calculer T_1, le minimum de la fonction de coût Γ correspond à pour $TR_1 = 0,7T1$ et $TR_2 = 3,8T1$. Ces deux TR correspondent à une acquisition pondérée T_1 (TR_1) et une acquisition pondérée en densité de protons (TR_2). Si n=3, les TR optimaux ne sont pas modifiés mais le TR court est acquis 2 fois: $TR_1 = TR_2 = 0,7T1$ et $TR_3 = 3,8T1$. Pour n quelconque supérieur à 2, en toute rigueur, il faut acquérir TR_1 et TR_2 avec un ratio de l'ordre de 20 pour 1. En pratique, n ne dépassant jamais 20, on acquiert $n-1$ fois l'image à TR_1 et une fois l'image à TR_2. Les valeurs exactes de TR_1 et TR_2 varient très légèrement lorsque n augmente, en fonction du ratio N_{TR1}/N_{TR2}.

Nous avons ensuite cherché à optimiser la mesure non plus pour une valeur donnée de T_1 mais sur une gamme de valeurs de T_1. Pour simplifier nous avons utilisé comme critère la somme des fonctions de coût du T_1 minimum et du T_1 maximum de la gamme étudiée. Deux optimisations sont possibles: considérer l'écart type absolu où l'écart type relatif. Une optimisation axée sur l'écart type relatif sera plus ciblée sur les T_1 courts, les TR seront donc plus courts. Là encore, on ne trouve que 2 valeurs de TR, quel que soit le nombre d'acquisitions fixé, mais il n'y pas d'expression analytique des TR optimaux comme pour une optimisation sur un seul T_1. Pour une gamme de T1 de 100ms à 1000ms, il faut choisir $TR_1 = 200ms$ et $TR_2 = 2000ms$ pour une optimisation en précision relative, tandis qu'il faut choisir $TR_1 = 300ms$ et $TR_2 = 3000ms$ pour une optimisation en précision absolue.

Expression de la Borne de Cramér-Rao en écho de gradient

La même méthode a été appliquée à la séquence SPGR, en se basant sur l'équation 2.4 du signal de la séquence. Les paramètres à optimiser sont cette fois les angles de basculement choisis, et aucun critère de temps supplémentaire n'est nécessaire car les acquisitions se font à TR constant. Les expressions de la matrice de Fisher et de la borne de Cramér-Rao sont très volumineuses, et sont donc données en annexe A. Les valeurs optimales pour les angles de basculement sont données dans le tableau 3.1, pour un TR de 6ms et différentes valeurs de T_1 ciblées. Comme pour la méthode à TR variable en écho de spin, il n'y a que deux valeurs d'angles optimales, quel que soit le nombre d'acquisitions permises. Pour une séquence SPGR avec un TR de 6ms, les angles optimaux pour des T_1 de 100, 300 et 1000ms ainsi que pour une gamme de T_1 de 100ms à 1000ms sont présentés dans le tableau 3.1

T_1 ciblé	α_1 (°)	α_2 (°)
T_1=100ms	8	45
T_1=300ms	5	27
T_1=1000ms	3	16
T_1=100ms-1000ms	3	16

Tableau 3.1 – Angles de basculement optimaux avec la méthode de l'angle variable pour différents T_1, avec TR=6ms

Schabel *et al.* ont proposé une approche d'optimisation analytique basée sur la propagation des erreurs [71], en considérant une méthode à 2 angles seulement. Ils obtiennent ainsi une expression des angles optimaux en fonction de TR et T_1, qui est donnée dans l'équation 3.7, où $E1 = e^{-TR/T1}$. Les angles optimaux obtenus avec la borne de Cramér-Rao vérifient l'équation 3.7. On peut aussi noter que les deux angles optimaux correspondent à la même intensité de signal: $S(\alpha_1) = S(\alpha_2) = Smax/\sqrt{2}$.

$$\alpha_1 = \frac{E1 - \sqrt{2}(E1^2 - 1)}{2 - E1^2} \;\; et \;\; \alpha_2 = \frac{E1 + \sqrt{2}(E1^2 - 1)}{2 - E1^2} \tag{3.7}$$

Avec un TR court tel que $TR << T_1$, ce qui est habituel en écho de gradient, l'équation 3.7 peut être simplifiée. Les deux angles optimaux s'expriment alors comme proportionnels à l'angle de Ernst (équation 3.8)

$$\alpha_1 \approx \frac{\alpha_{Ernst}}{1 + \sqrt{2}} \;\; et \;\; \alpha_2 \approx (1 + \sqrt{2})\alpha_{Ernst} \tag{3.8}$$

où $\alpha_{Ernst} = arccos(e^{-TR/T_1})$

Si le nombre n d'acquisitions permises augmente, comme pour la séquence d'écho de spin gradient, on n'obtient toujours que deux valeurs différentes d'angle de basculement. Le ratio $N\alpha_1/N\alpha_2$ est idéalement de 1:1, si on considère une valeur de T_1 donnée.

L'optimisation axée sur un intervalle de T_1 est simple: il faut choisir le couple de paramètres qui optimise la méthode pour le T_1 le plus élevé de la gamme considérée. La précision de l'estimation de T_1 se dégrade de façon importante quand le rapport TR/T_1 diminue, donc l'écart type des T_1 longs est prépondérant dans l'optimisation. Néanmoins, certaines études affirment que choisir plus de deux valeurs pour l'angle de basculement permet d'obtenir une précision globalement inférieure mais plus uniforme sur la gamme de T_1 considérée [77, 70]. Dans le cas d'une gamme de T_1, le ratio $N\alpha_1/N\alpha_2$ permet d'ajuster la dynamique de la précision sur la gamme: si $N\alpha_1 > N\alpha_2$ donne une meilleure précision sur les T_1 longs de la gamme, tandis que $N\alpha_1 < N\alpha_2$ donne une meilleure précision sur les T_1 courts.

3.3.2 Optimisation numérique par simulation Monte Carlo

La méthode de Monte Carlo désigne une méthode utilisant un procédé aléatoire pour déterminer une valeur numérique [78]. Le signal de RMN, et les images en IRM étant affectées par un bruit aléatoire généralement Gaussien, il est possible d'utiliser des méthodes de Monte Carlo pour simuler un grand nombre d'acquisitions bruitées du signal, de calculer des paramètres comme T_1, puis d'extraire des statistiques de la mesure (moyenne, écart-type).

Application à la séquence SPGR

Nous avons simulé sous MATLAB (Mathworks, Natick, USA) des réalisations du signal de la séquence SPGR à partir de l'équation 2.4. 10000 tirages aléatoires du signal à différents $T1$ et à TR=6ms ont été générés pour toutes les valeurs entières d'angle de basculement de 1° à 90°. En calculant les T_1 à partir de l'équation 3.1 pour toutes les paires d'angles de basculement possibles et pour tous les tirages réalisés, on obtient 90x89 (les paires d'angles égaux sont exclues) échantillons de 10000 valeurs de T_1 calculées. On peut alors tracer une carte de la précision de la mesure, comme sur la figure 3.3. Contrairement à la méthode de la borne de Cramér-Rao, les simulations

permettent de modéliser des estimateurs éventuellement biaisés et de tenir compte non seulement de la précision de la mesure mais aussi de sa justesse. Il est aussi possible de modéliser plusieurs distributions de bruit.

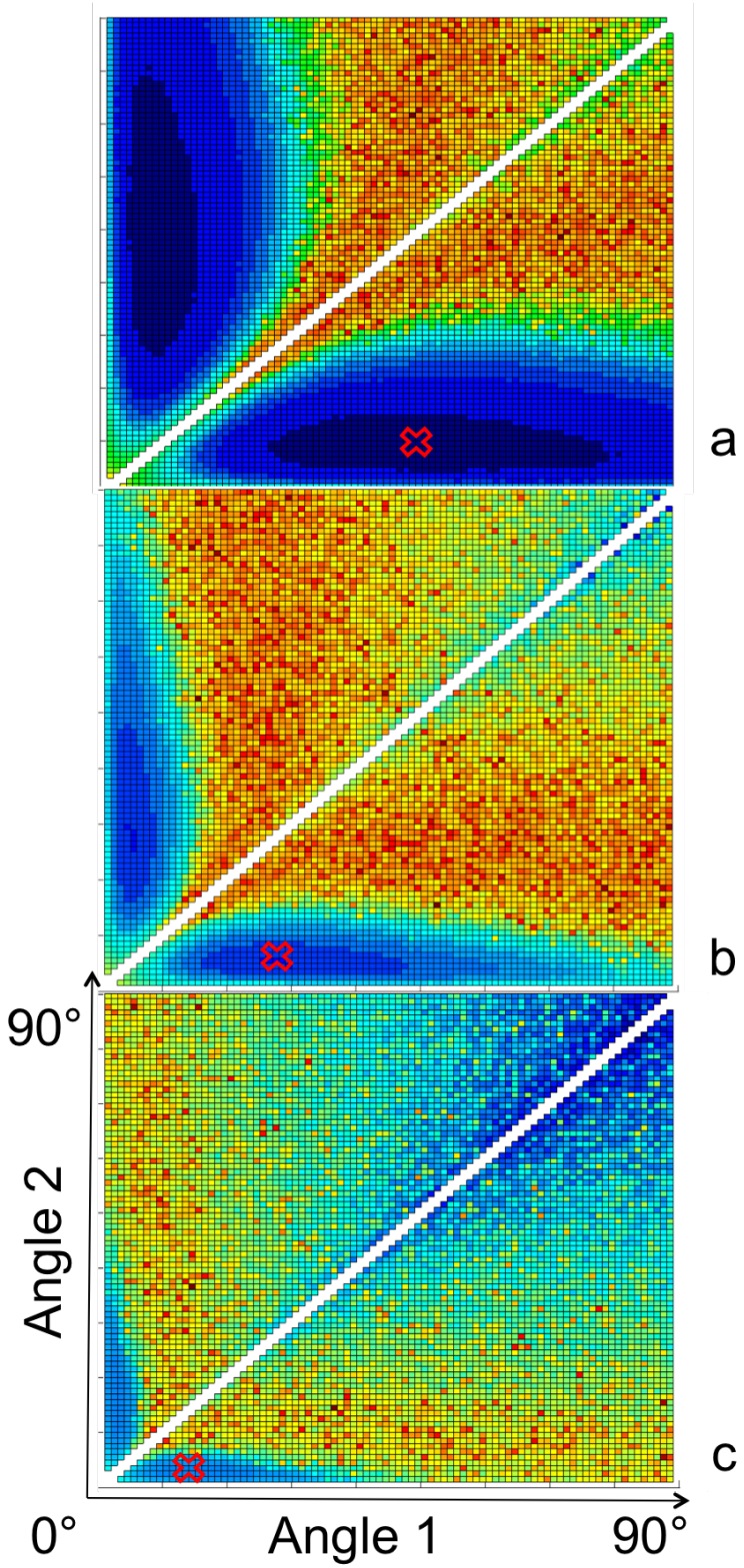

FIGURE 3.3 – Variance sur le T_1 estimé en fonction des deux angles de basculement choisis. Les données ont été obtenues par simulation Monte Carlo d'une séquence SPGR à TR=6ms. a: T1=1000ms b:T1=300ms et c:T1=100ms. La position de l'optimum est indiquée par la croix rouge.

Les valeurs optimales d'angle de basculement concordent parfaitement avec les valeurs prédites par les approches analytiques. Comme on peut le voir sur la figure 3.3, le voisinage de l'optimum est

relativement plat, ce qui autorise une certaine liberté dans le choix des angles. Plus T_1 est court, plus cette zone optimale est grande, ce qui signifie que la mesure est plus sensible au choix des angles pour les T_1 longs que pour les T_1 courts. Ces observation expliquent les résultats obtenus avec la méthode de la borne de Cramér-Rao, qui préconise de toujours optimiser la mesure pour le T_1 le plus long de l'intervalle considéré. Il faut noter que la variance de T_1 est parfois une notion délicate à définir: en effet lorsque le signal est bruité et les angles mal choisis, il n'est pas garanti d'obtenir une valeur de T_1 positive, voire même réelle. Toutes ces valeurs physiquement impossibles doivent être éliminées dans les simulations pour pouvoir extraire des statistiques des échantillons simulés. La méthode de Monte Carlo permet de définir le niveau maximal de bruit sur le signal qui garantit d'obtenir une valeur de T_1 réelle et positive, ce que ne permet la méthode de la borne de Cramér-Rao.

3.3.3 Optimisation numérique par simulation sous SIMRI

Simulations d'imagerie: conception d'une grille de calibration virtuelle pour SIMRI

Les simulations effectuées avec la méthode de Monte Carlo peuvent aussi être réalisées sous SIMRI, pour monter d'un niveau dans le réalisme de la simulation. Nous avons conçu un objet virtuel de référence destiné être utilisé pour l'optimisation de séquences, et plus particulièrement en relaxométrie. L'objet prend la forme d'une mire de calibration, en deux dimensions, et dotée de 10x9 cases. La densité de protons et la susceptibilité magnétique sont uniformes sur tout l'objet. Dans la direction horizontale, le T_1 varie linéairement de 100ms à 900ms, tandis que dans la direction verticale le T_2 varie de $0,1T_1$ à $0,9T_1$. La figure 3.4 montre les courbes de niveau dans la mire pour les paramètre T_1, T_2 et T_2/T_1. Cette conception permet d'abord d'éviter d'avoir des cases avec $T_2 > T_1$ (physiquement impossible), mais aussi de refléter la réalité des tissus biologiques pour lesquels T_1, T_2 mais aussi le rapport T_2/T_1 ont une signification physiologique. Les valeurs de la mire peuvent être modifiées pour étudier une gamme plus étendue ou plus restreinte de temps de relaxation.

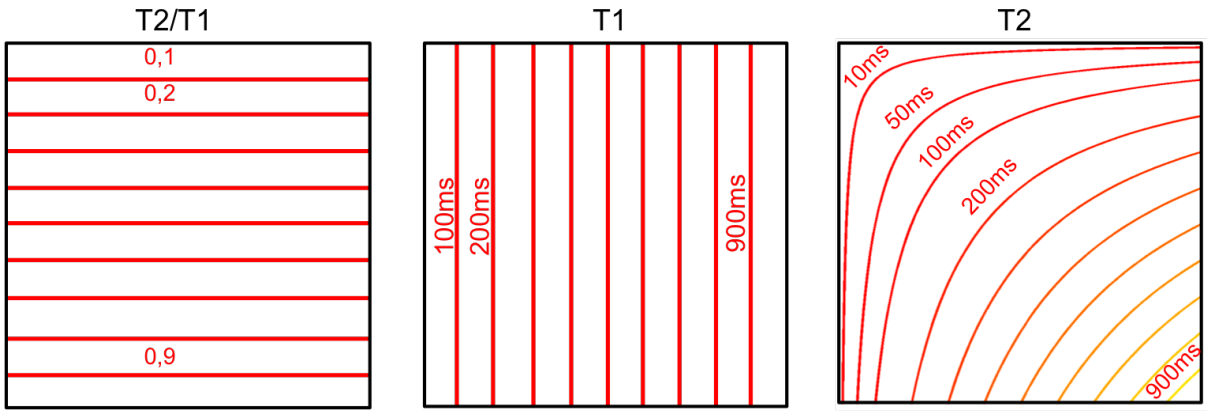

FIGURE 3.4 – Courbes de niveaux de T_2/T_1, T_1 et T_2 dans la mire virtuelle

La figure 3.5 montre des images de la grille de calibration simulées avec différents types de contrastes.

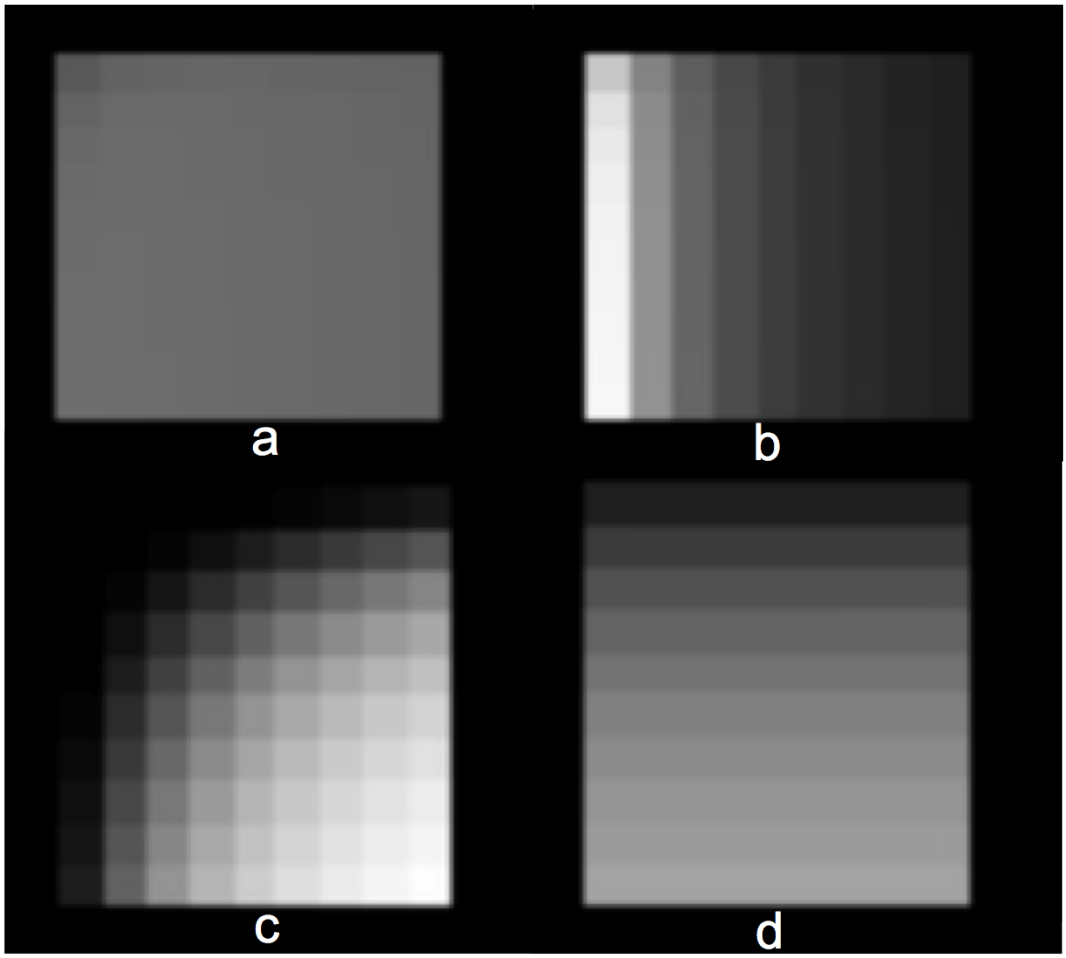

FIGURE 3.5 – Images simulées de la mire avec différentes pondérations: a-pondération en densité de protons en écho de spin b-pondération T_1 en écho de spin, c-pondération T_2 en écho de spin, d-pondération T_2/T_1 en TrueFISP

Utilisation de la grille pour l'optimisation des paramètres de séquence

Contrairement aux simulations Monte Carlo, la simulation avec SIMRI n'est pas adaptée pour balayer l'ensemble des paramètres possibles, du fait du temps de calcul conséquent. Nous avons utilisé SIMRI pour comparer différentes stratégies d'optimisation déterminées auparavant par la méthode de la borne de Cramér-Rao et les simulations Monte Carlo. En écho de spin, nous avons simulé des acquisitions optimisées pour T_1=100ms (TR1=70ms et TR2=380ms), pour T_1=1000ms (TR1=700ms et TR2=3800ms), pour une gamme de T_1 de 100ms à 900ms en précision absolue (TR1=300ms et TR2=3000ms), et pour une gamme de T1 de 100ms à 900ms en précision relative (TR1=200ms et TR2=2000ms). Les images sont affectées par un bruit gaussien d'écart type $\sigma_s = \frac{M_0}{1000}$. Les cartes de T_1 pour chaque jeu de paramètres ont ensuite été calculées en utilisant le logiciel ImageJ (NIH, USA) et un algorithme d'ajustement de type Levenberg-Marquardt. Pour caractériser la précision obtenue pour chaque valeur de T_1 de la mire, 9 régions d'intérêts (ROI) sont tracées dans chaque colonne de la mire, puis la valeur moyenne et l'écart type sont mesurés dans chaque ROI. Il est également intéressant de tracer l'histogramme des valeurs de T_1 dans l'ensemble de la grille. Les colonnes étant de taille égale, on obtient un histogramme constitué de 9 distributions gaussiennes. Cette méthode permet de bien visualiser la dynamique de la précision en fonction du T_1 pour chaque optimisation.

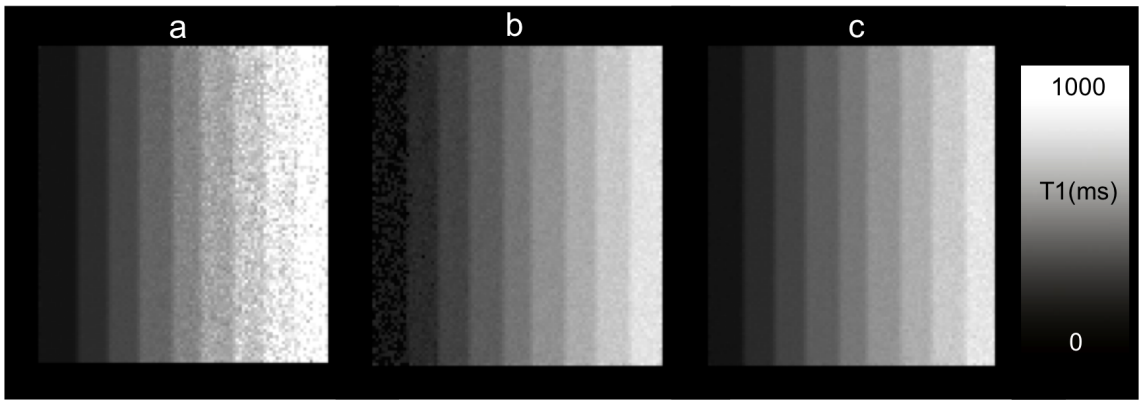

FIGURE 3.6 – Carte de T_1 de la mire obtenue en écho de spin avec 3 optimisations différentes. a: TR1=70ms et TR2=370ms, optimisés pour T_1=100ms, b: TR1=700ms et TR2=3700ms, optimisés pour T_1=1000ms. c: TR1=200ms et TR2=2000ms optiisés pour la gamme 100-1000ms en précision relative

La figure 3.7 montre les histogrammes des cartes de T_1 en écho de spin calculées avec les 4 types d'optimisation simulés. cette analyse révèle que les stratégies d'optimisation basées sur une seule valeur de T_1 ont une précision qui se dégrade considérablement quand le T_1 mesuré est loin de la valeur T_1 ciblée. L'optimisation de la précision absolue (D) fournit un écart type relativement constant sur l'intervalle 100ms-900ms, tandis que l'optimisation de la précision relative (C) fournit un écart type proportionnel au T_1 mesuré, ce qui était attendu.

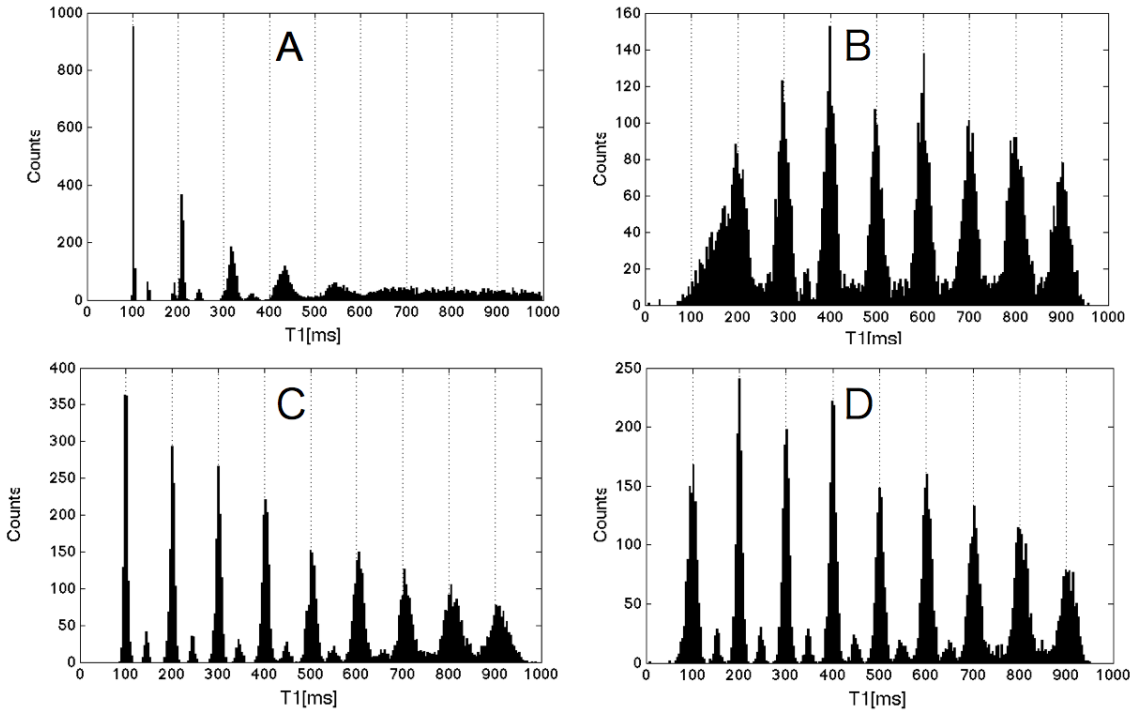

FIGURE 3.7 – Histogrammes de cartes de T_1 mesurées en écho de spin avec différents choix de TR. A: optimisation pour $T_1 = 100ms$ ($TR_1 = 70ms$ et $TR_2 = 370ms$), B pour $T_1 = 900ms$ ($TR_1 = 700ms$ et $TR_2 = 3700ms$), C pour une gamme de T_1 de 100ms à 1000ms en précision relative ($TR_1 = 200ms$ et $TR_2 = 2000$), D pour une gamme de T_1 de 100ms à 1000ms en précision absolue ($TR_1 = 300ms$ et $TR_2 = 3000$)

Le même protocole de simulation a été appliqué pour la méthode de l'angle variable avec la séquence SPGR. Des images en séquence SPGR optimisées pour T_1=100ms (TR=6ms, α=8° et 45°) et T_1=900ms (TR=6ms, α=3° et 16°) ont été simulées sur la mire. L'acquisition optimisée

pour T_1=900ms est aussi optimale pour la gamme 100ms-900ms, aussi bien en précision relative qu'en précision absolue. La figure 3.9 montre les histogrammes de T_1 correspondants.

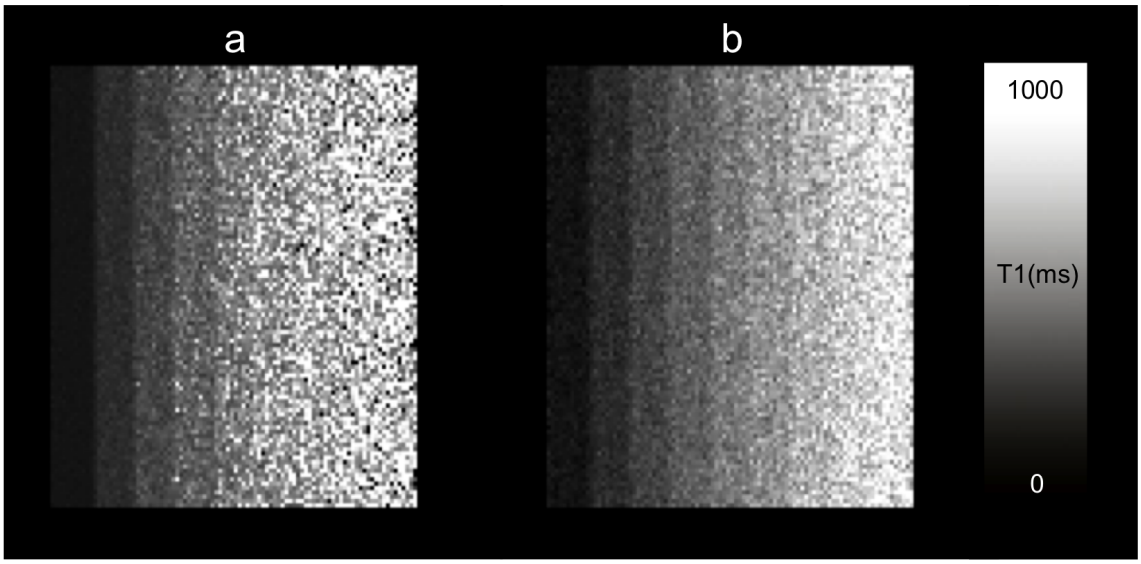

FIGURE 3.8 – Carte de T_1 de la mire obtenue en SPGR TR=6ms, angles 3 15 5 27 8 45

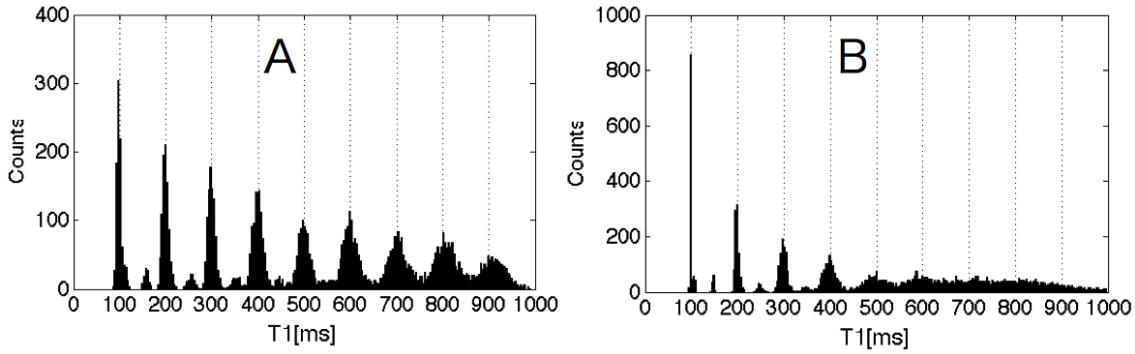

FIGURE 3.9 – Histogrammes de cartes de T_1 mesurées en écho de gradient à TR=6ms avec différents choix d'angles de basculement. A: optimisation pour $T_1 = 100ms$ ($\alpha_1 = 8°$ et $\alpha_2 = 45°$), B pour $T_1 = 900ms$ ($\alpha_1 = 3°$ et $\alpha_2 = 16°$)

Il est intéressant de constater que les méthodes de relaxométrie T_1 en écho de spin et en écho de gradient ont des comportement différents si on considère les variations de précision sur un intervalle de T_1. La séquence d'écho de spin peut être adaptée à n'importe quelle valeur de T_1 avec un choix de TR adapté, tandis que la séquence d'écho de gradient est plus spécifiquement adaptée à la mesure des T_1 courts. Dans les deux cas cependant, mesurer des T_1 longs avec précision nécessite du temps: pour fixer des TR adaptés en écho de spin, ou pour accumuler du signal en écho de gradient. Les écarts type observées sur les cartes de T_1 calculées sous SIMRI sont conformes aux valeurs prédites par la méthode de la borne de Cramér-Rao et par les simulations Monte Carlo.

Intérêt de la grille de calibration

La mire de calibration, si elle n'apporte pas fondamentalement d'information supplémentaire par rapport aux simulations purement numériques, présente un intérêt pratique et pédagogique certain. Elle présente notamment des avantages en terme de visualisation des données. Les images simulées et les cartes de T_1 offrent une vue d'ensemble des performances d'une séquence ou d'une méthode de mesure et permettent une compréhension plus intuitive des mécanismes de contraste. Une image de la grille pour une séquence donnée avec des paramètres d'acquisition donnés offre

une caractérisation complète du contraste en T_1 et T_2 de l'acquisition. Un tissu biologique donné, avec ses valeurs de T_1 et T_2 peut ainsi être associé à une zone de la mire.

3.3.4 Validation expérimentale

Matériel

Les stratégies d'optimisation décrites précédemment ont été validées expérimentalement *in vitro* sur un IRM Siemens Avanto (*Siemens, Erlangen, Allemagne*) à 1,5T, utilisé avec une antenne tête à 16 canaux en réception et l'antenne standard *body* en émission. Le sujet utilisé est un objet-test spinsafety TO4 (*Spinsafety Ltd, Rennes, France*) adapté pour la relaxométrie en IRM. L'objet-test TO4 est un cylindre contenant un ensemble de 12 tubes de solutions de $MnCl_2$ à différentes concentrations. Les T_1 des tubes à 1.5T sont annoncés entre 100ms et 1100ms environ, tandis que leurs T_2 sont compris entre 20ms et 150ms.

Echo de spin

Des séries d'images ont été acquises à 1,5T avec un séquence d'écho de spin sur l'objet-test TO4. Les valeurs d'écarts types de T_1 obtenues expérimentalement avec la séquence d'écho de spin ne correspondent pas aux valeurs prévue par la méthode de la borne de Cramér-Rao. Sur les images d'écho de spin, en effet, les défauts visibles provenaient principalement d'artefacts causés par la susceptibilité magnétique, la reconstruction, ou des parasites électromagnétiques. En revanche, les mesures confirment les valeurs optimales de TR choisies. La méthode est très sensible aux choix des paramètres et l'incertitude de la mesure diverge rapidement si le T_1 observé est éloigné du T_1 pour lequel la mesure a été optimisée. En résumé, en écho de spin, la méthode de la borne de Cramér-Rao a un intérêt limité. Le choix des TR est important, mais avec un bon rapport signal sur bruit, les erreurs sur T_1 sont plus liées aux artefacts et erreurs systématiques. Le choix de 6TR différents est préférable à 2TR, probablement grâce au moyennage des artefacts qui apporte plus d'homogénéité.

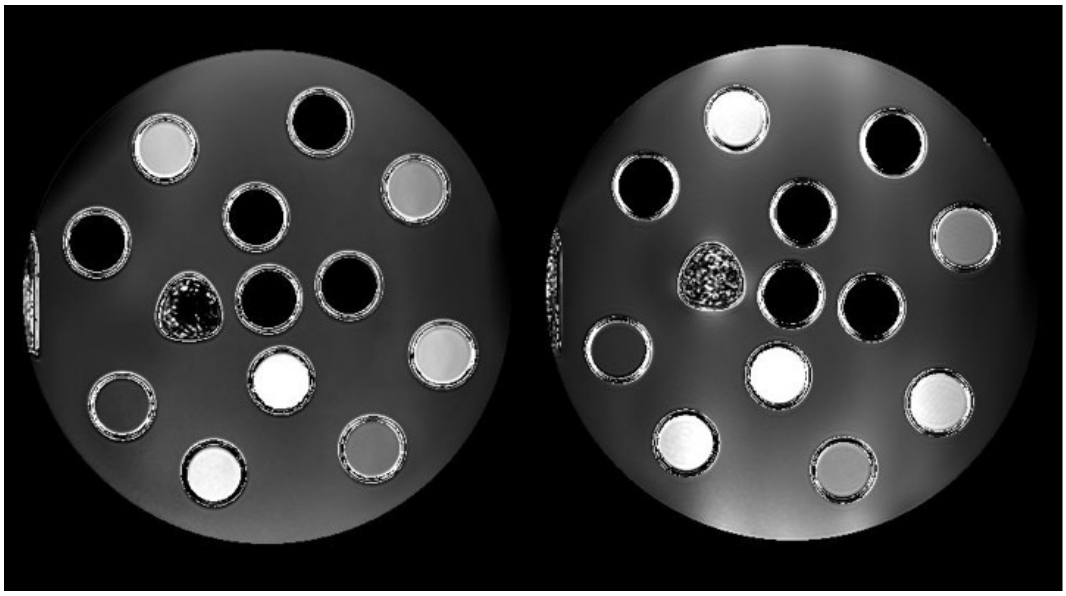

FIGURE 3.10 – Carte de T_1 acquises en écho de spin avec différents jeux de paramètres mais à temps d'acquisition total équivalent. A gauche, avec 6TR différents (80, 300, 400, 800, 1300 et 4000ms). A droite, avec 2 TR optimisés (200ms et 2000ms).

Echo de gradient

Des cartes de T_1 ont été calculées avec la méthode de l'angle variable, optimisées sur des valeurs de T_1 de 100ms, 500ms et 1000ms. Nous avons utlisé une séquence SPGR 3D avec les paramètres suivants: TE=2,9ms TR=6ms, matrice 256x256x32, taille de voxel: 0,93x0,93x2mm, et 3 couples d'angles 3/15°, 5°/27° et 8°/45°. Les images ont été acquises 4 fois pour chaque angle, pour étudier l'effet de la répartition entre l'angle 1 et l'angle 2.

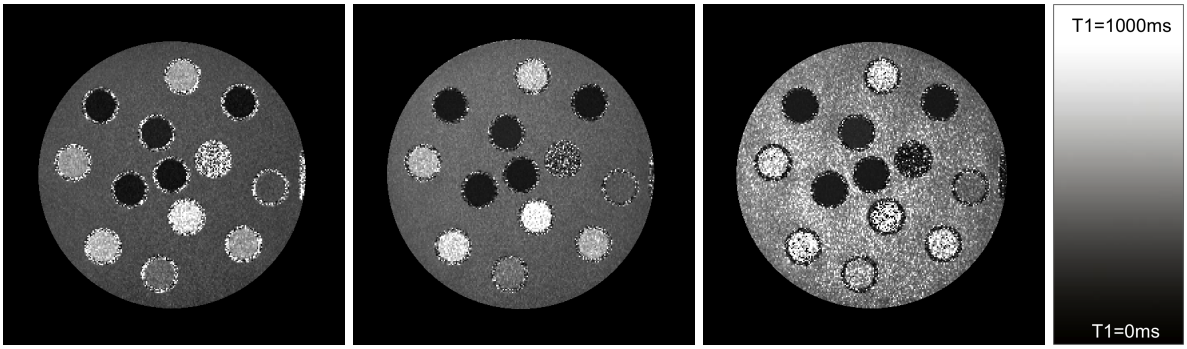

FIGURE 3.11 – Cartes de T_1 avec des couples d'angles optimisés pour 1000ms, 500ms et 100ms

Tube	T1 mesuré (ms)	σ_{T1} (ms)	Borne de Cramér-Rao (ms)
1	94	21	21
2	99	21	22
3	96	19	20
4	99	20	21
5	135	22	23
6	326	40	41
7	399	68	73
8	594	112	119
9	608	51	53
10	739	80	82
11	886	154	160
12	622	78	85

Tableau 3.2 – Mesures de T_1 sur l'objet-test TO4 avec une séquence SPGR, TR=6ms et α_1=3° et α_2=16°. Comparaison entre l'écart type mesuré et la borne de Cramér-Rao.

Le tableau 3.2 présente les mesures de T_1 effectuées dans chacun des tubes de l'objet-test avec les angles optimisés pour l'ensemble de la gamme, les écarts types pour chaque T_1 et la valeur de la borne de Cramér-Rao (plus précisément sa racine carrée) pour chaque T_1. La borne de Cramér-Rao a été calculée à partir du bruit mesuré dans les images SPGR qui ont servi à calculer la carte de T_1. La répartition des acquisitions entre l'angle 1 et l'angle 2 a peu d'effet sur la précision moyenne, mais modifie la dynamique de la précision sur la gamme de T_1. En répétant l'angle le plus petit, la précision est améliorée sur les T_1 les plus courts, tandis qu'en répétant l'angle le plus grand, la précision est améliorée sur les T_1 longs.

On note tout de même un écart avec les valeurs mesurées en écho de spin. Il est probable que ce biais provienne d'une incertitude sur l'angle de basculement, à laquelle la mesure de T_1 avec la séquence d'écho de spin est moins sensible.

3.3.5 Bilan sur les méthodes d'optimisation

La méthode de la borne de Cramér-Rao fournit une solution élégante pour obtenir une expression analytique de la variance de la grandeur mesurée. Il est notamment possible d'obtenir une valeur exacte, voire une expression analytique pour les paramètres de séquence optimaux. Il existe d'autres méthodes analytiques basées sur le pivot de Gauss ou la propagation des erreurs [79, 71, 76]. Cependant la méthode de la borne de Cramér-Rao suppose que le signal est un estimateur non biaisé, et que la distribution de bruit est Gaussienne. Or en IRM, l'image est généralement reconstruite en valeur absolue, donc l'approximation d'un bruit Gaussien ne peut être valide que si le rapport signal sur bruit est suffisant, ce qui peut être remis en question en imagerie rapide.

Les simulations Monte Carlo réalisent exactement la même opération que la méthode analytique, mais de façon numérique à partir d'un grand nombre de tirages aléatoires. Elles offrent une plus grande flexibilité et permettent d'étudier l'effet de distributions de bruit non Gaussiennes, d'une pondération T_2 ou d'erreurs sur l'angle de basculement. La simulation Monte Carlo est le moyen le plus simple à mettre en œuvre et le plus souple pour l'optimisation de séquences dans une approche quantitative. Par contre, cette méthode ne donne pas de valeur exacte pour les paramètres optimaux, mais juste une valeur numérique plus ou moins bien approchée selon le nombre de tirages.

Les cartes de T_1 simulées sous SIMRI apportent des résultats identiques à ceux de l'approche analytique et de la simulation Monte Carlo, mais offrent une visualisation compacte et didactique des données. Les simulations d'imagerie sous SIMRI avec la mire virtuelle développée apportent un complément aux simulations Monte Carlo et permettent de caractériser la précision de la mesure de façon plus intuitive. L'effet de la reconstruction et de la géométrie de l'objet sont pris en compte par rapport à une simulation purement numérique. La création d'images simulées permet de développer des outils de traitement d'images destinés a être appliqués sur des images réelles. Ces simulations sont aussi applicables à l'évaluation de l'influence du temps de relaxation T_2, grâce à la conception bidimensionnelle de la mire.

Des méthodes d'optimisation analytiques ou numériques similaires à celles développées dans ce chapitre sont couramment utilisées pour optimiser la précision des méthodes de mesures de $T1$ [74, 80, 71, 79, 81, 76], mais sont aussi utilisables pour la mesure d'autres paramètres comme le T_2, la concentration d'agent de contraste ou le coefficient de diffusion apparent en imagerie pondérée en diffusion [73, 81, 63]. Elles offrent un gain de temps et d'efficacité considérable dans la mise au point des méthodes quantitatives en imagerie par résonance magnétique.

3.4 Mesure de T_1 et quantification d'un agent de contraste: un même problème?

Les outils numériques d'optimisation développés permettent de déterminer les paramètres de séquence qui maximisent la précision par unité de temps pour une méthode de mesure choisie. Mais cette optimisation n'a pas été ciblée sur la mesure de la concentration d'un agent de contraste paramagnétique à partir de la modification du signal qu'il génère. Les mêmes outils peuvent donc être utilisés dans l'optique de minimiser l'incertitude sur l'estimation de la concentration.

3.4.1 Méthode de mesure de la concentration

Si une mesure de T_1 dans les tissus a été faite avant l'injection, on peut calculer la concentration d'agent contraste à un instant t à partir d'une série dynamique d'images SPGR pondérées T_1. A partir de l'expression du signal de la séquence SPGR (équation 2.4) et de la relation entre le T_1 et la concentration d'agent de contraste (équation 2.6), il est possible d'exprimer directement la

concentration d'agent de contraste en fonction du rehaussement du signal (S/S_0).

$$c = \frac{\log \frac{\frac{S_0}{S} - \cos\theta + e^{\frac{-TR}{T1_0}} . \cos\theta - \frac{S_0}{S} . e^{\frac{-TR}{T1_0}} . \cos\theta}{1 - e^{\frac{-TR}{T1_0}} + \frac{S_0}{S} . e^{\frac{-TR}{T1_0}} - \frac{S_0}{S} . \cos\theta}}{r_1 . TR} \tag{3.9}$$

Le calcul de la concentration a pour pré-requis la connaissance de la valeur de $T1_0$ et un bon contrôle de la valeur θ de l'angle de basculement. De plus le choix de l'angle de basculement doit être optimisé pour offrir l'estimation la plus robuste de la concentration à partir du rapport S/S_0.

3.4.2 Optimisation de la mesure de concentration par simulation Monte Carlo

A partir de l'équation 3.9 et du signal de la séquence SPGR, il est possible de déterminer l'incertitude sur la concentration mesurée à partir de simulations Monte Carlo. La recherche du minimum de l'incertitude revient à déterminer quel est l'angle de basculement qui permet l'estimation la plus précise de la concentration, et pour quelle concentration cet angle est optimal. Les simulations effectuées supposent l'absence de pondération T_2 ou T_2^*, il faut donc considérer les résultats avec prudence pour les valeurs élevées de concentration (celles pour lesquelles $T_2 < 3TE$). La figure 3.12 montre la variance sur la concentration estimée et sa valeur minimale en fonction de l'angle de basculement pour des conditions expérimentales données. A titre de comparaison, l'angle optimal est une valeur intermédiaire entre l'angle de Ernst de la séquence pour $T1_0$ et l'angle α_2 optimal pour la mesure de $T1_0$ tel que défini dans la partie précédente (voir tableau 3.1 et équation 3.7).

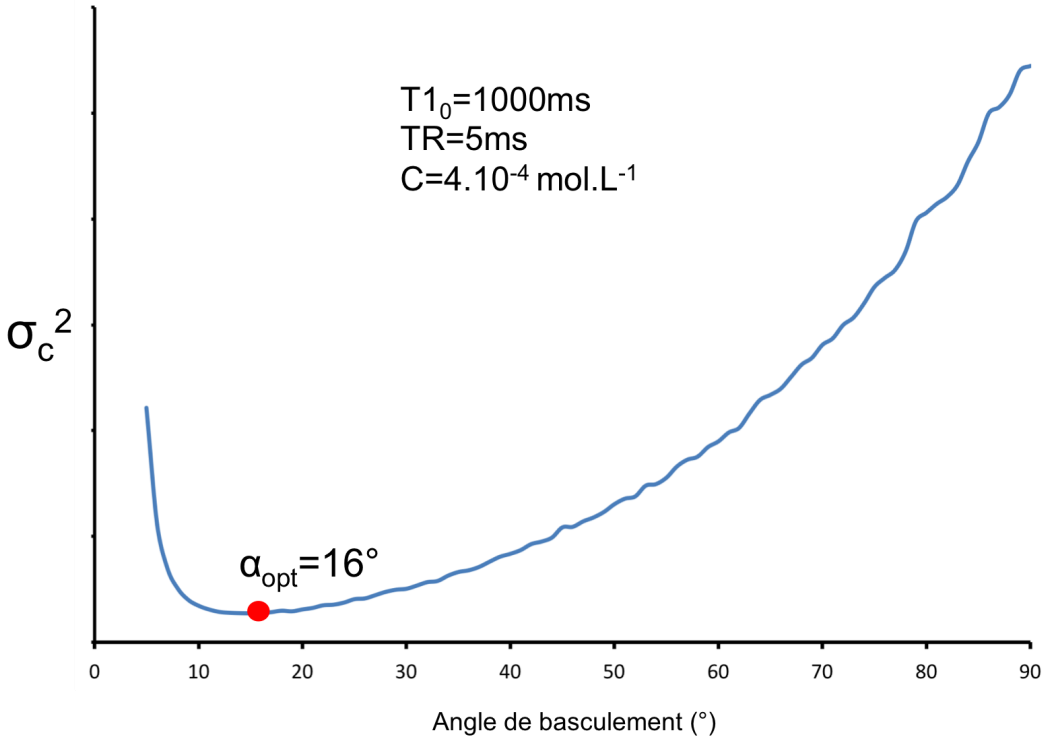

FIGURE 3.12 – Variance de la concentration mesurée en fonction de l'angle de basculement de la séquence SPGR, pour une concentration de $4.10^{-4} mol.L^{-1}$ avec un T1 initial de 1000ms et un TR de 5ms

Evidemment, comme pour la mesure de T_1, cet angle optimal dépend de la concentration à mesurer. La figure 3.13 montre l'évolution de cet angle optimal en fonction de la concentration qui doit être mesurée.

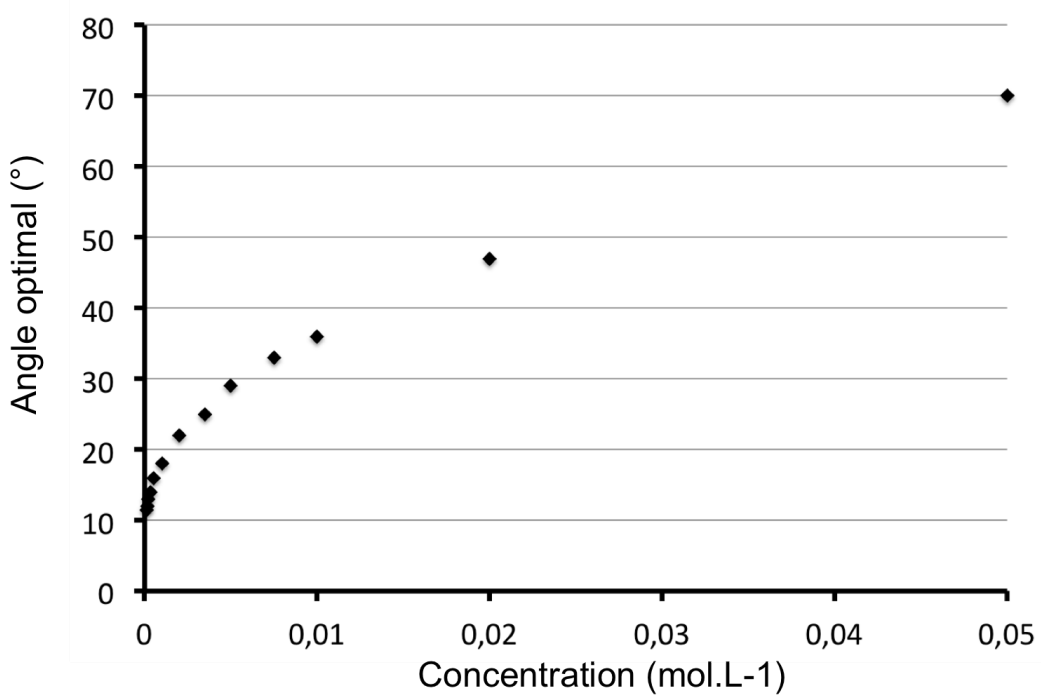

FIGURE 3.13 – Angle de basculement optimal de la séquence SPGR en fonction de la concentration à mesurer, pour T1 initial de 1000ms, et TR=5ms et $r_1 = 3,4 L.s^{-1}.mol^{-1}$

Nous avons cherché à déterminer si, pour un agent de contraste donné, injecté dans un tissu ayant un T_1 connu, il existe une valeur de concentration pour laquelle la précison obtenue est maximale. En d'autres termes, il s'agit de déterminer la concentration la plus adaptée à la séquence à un TR donné. Déterminer cette valeur permet d'ajuster la concentration à injecter pour que les concentrations mesurées lors de l'expérience soient au voisinage de cette concentration optimale. Nous avons relevé la précision maximale qu'il est possible d'obtenir pour différentes valeurs de concentration entre $1.10^{-4} mol.L^{-1}$ et $5.10^{-2} mol.L^{-1}$ (voir figure 3.14). Il apparaît que, pour $T_1 = 1000ms$ et $TR = 5ms$, la précision est maximale pour une concentration de $2.10^{-3} mol.L^{-1}$ et s'écarte de moins 5% de cette valeur pour des concentrations comprises entre $3.10^{-4} mol.L^{-1}$ et $2.10^{-2} mol.L^{-1}$.

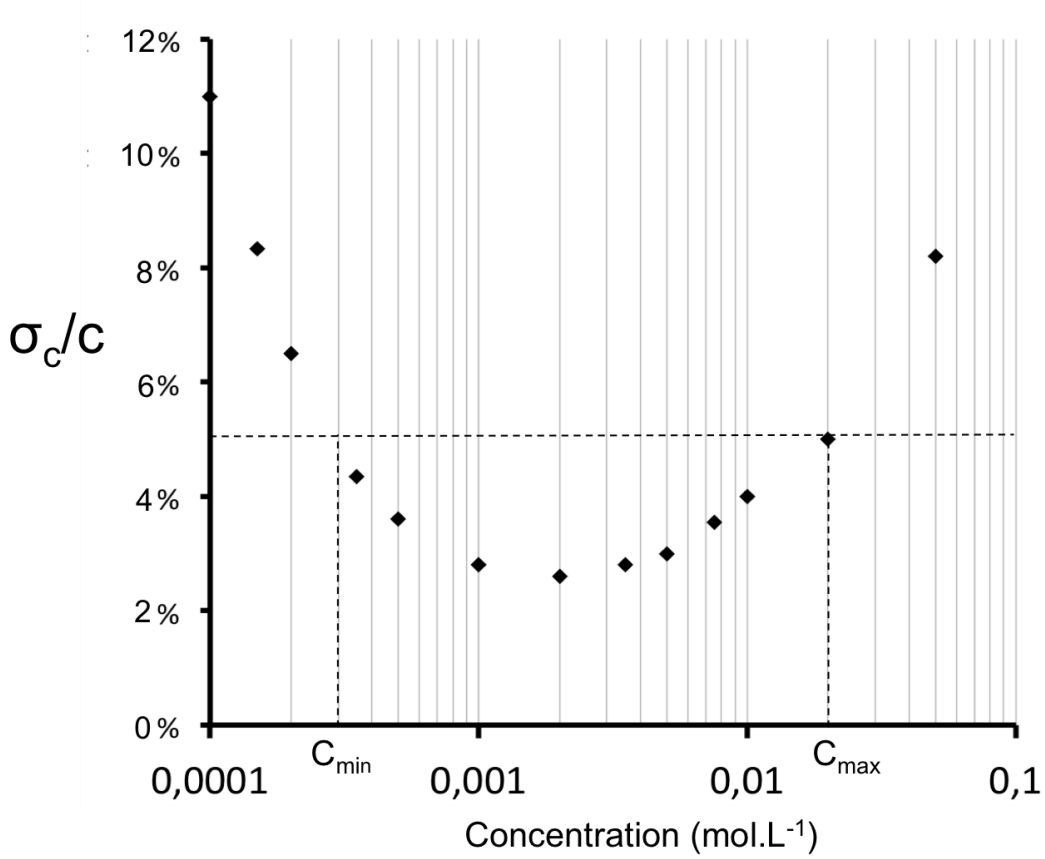

FIGURE 3.14 – Ecart-type obtenu à l'angle optimal pour des concentrations de $1.10^{-4} mol.L^{-1}$ à $5.10^{-2} mol.L^{-1}$.TR=5ms, T1=1000ms, $r_1 = 3,4 L.s^{-1}.mol^{-1}$ et $\sigma_{signal} = 1.10^{-3}.M_0$

3.4.3 Extension à une gamme de concentrations

Dans le paragraphe précédent, il a été montré que des concentrations différentes étaient mesurées de façon optimale avec des angles de basculement différents. Or une acquisition dynamique avec une séquence SPGR pondérée T_1 est réalisée avec un angle de basculement constant pour suivre des variations importantes de concentrations. Le choix de cet angle doit donc tenir compte des variations et des valeurs extrêmes de concentrations attendues. De façon similaire aux simulations Monte Carlo appliquées à la mesure de T_1, une variance moyenne $\sigma = \frac{\sigma_{Cmin}}{C_{min}} + \frac{\sigma_{Cmax}}{C_{max}}$ a été définie. Il est éventuellement possible de pondérer ce critère moyen pour privilégier soit les concentrations fortes pour une bonne estimation des fonctions d'entrée, soit les concentrations faibles pour être sensible à de faibles doses d'agent de contraste. La figure 3.15 fait apparaître les courbes d'écart-type en fonction de l'angle appliqué, pour deux concentrations différentes d'un facteur 100 et leur écart-type moyen.

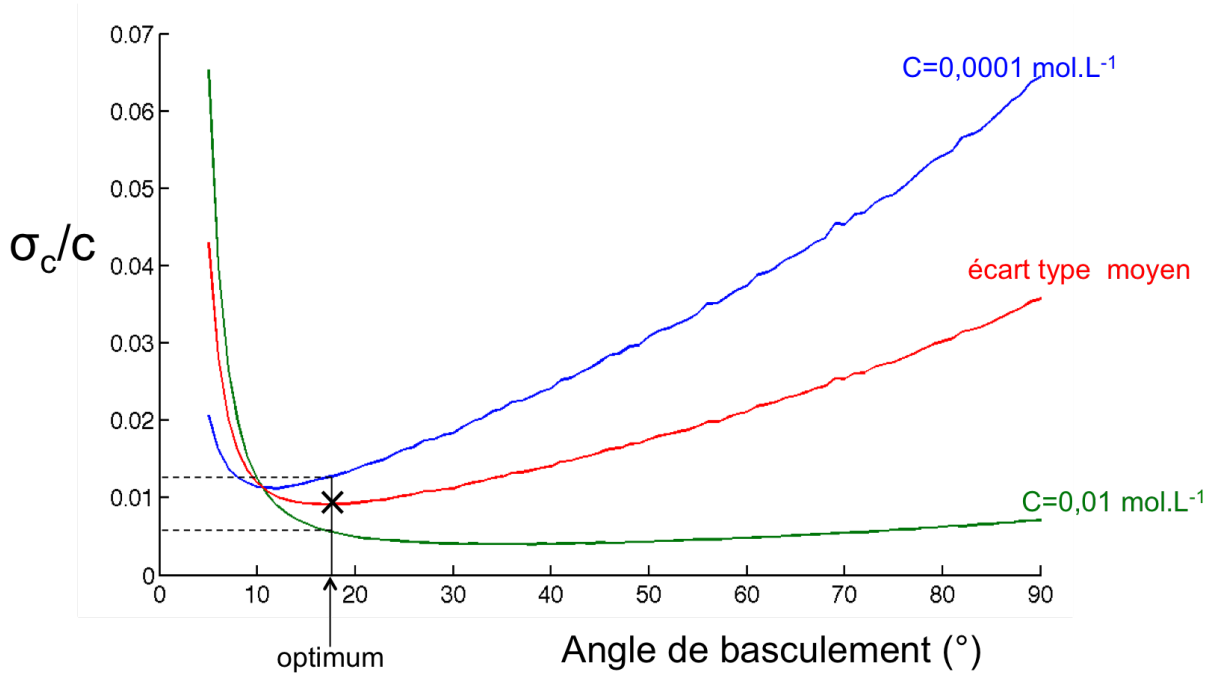

FIGURE 3.15 – Ecart-type relatif moyen de la concentration mesurée et angle optimal pour une gamme de concentration variant de 0,01 à 0,0001 $mol.L^{-1}$. Paramètres de simulation: TR=5ms, T1=1000ms, $\sigma_{signal} = 1.10^{-3}.M_0$

Selon l'intervalle de concentration considéré, il est possible qu'aucun angle de basculement ne permette de mesurer avec une précision acceptable à la fois les fortes et les faibles concentrations de la gamme. La simulation permet de planifier la concentration et le volume d'agent de contraste à injecter.

3.4.4 Discussion

La mesure de la concentration peut être optimisée avec les mêmes outils que ceux utilisés dans la mesure de T_1. Cependant, même si des tendances similaires sont observées, l'optimisation de la mesure d'une concentration c d'un agent de contraste dans un tissu ne peut pas être assimilée à l'optimisation de la mesure de $T_1(c)$ dans ce tissu. La différence provient principalement du fait que cette optimisation dépend également T_1 initial et de la relaxivité de l'agent de contraste (cf. équation 3.9 page 56). L'étude de la quantification de la concentration a mis en évidence des aspects bien spécifiques, comme l'existence d'une concentration optimale (figure 3.14).

3.5 Correction du champ radiofréquence B_1

La section précédente a abordé et approfondi le problème de la précision des méthodes de quantification, en particulier pour la séquence SPGR, mais sans considérer les éventuelles sources de biais, c'est à dire la justesse de la mesure. La principale source de biais sur T_1 avec la séquence SPGR est l'erreur sur l'angle de basculement de la séquence. Que ce soit pour la mesure de T_1 (équation 3.1 page 45) ou de la concentration (équation 3.9 page 56), le calcul dépend de l'angle de basculement réellement appliqué, qui n'est pas nécessairement égal à l'angle prescrit par l'utilisateur. L'erreur sur l'angle de basculement peut provenir d'un défaut d'uniformité du champ radiofréquence B_1 émis ou d'une calibration imparfaite de la commande d'angle. Des travaux ont montré l'impact des erreurs d'angles de basculement sur les mesures de T_1 avec la méthode de l'angle variable et sur la quantification de la concentration d'agents de contraste [63, 70, 82]. Il est donc indispensable de déterminer l'angle de basculement effectif en tout point de l'espace pour obtenir une mesure juste de T_1 ou de la concentration d'agent de contraste.

3.5.1 Méthodes existantes

Dès l'apparition de l'imagerie par résonance magnétique, il est apparu que l'homogénéité du champ B_1 émis et de l'angle de basculement qui en résulte était essentielle pour la qualité de l'image en IRM. Les premières méthodes permettant de cartographier le champ B_1 ont été publiées en 1986 [83] et 1987 [84]. La méthode du double angle, qui reste la méthode la plus répandue, a été introduite en 1993 par Insko et Bolinger [85]. On distingue globalement deux catégories de méthodes de mesure de B_1: les méthodes basées sur l'intensité du signal et les méthodes basées sur sa phase. Les méthodes basées sur l'intensité calculent l'angle à partir du rapport de deux signaux acquis avec des paramètres de séquence différents. La tendance est désormais aux méthodes basées sur la phase, qui calculent l'angle de basculement à partir du déphasage entre deux images, qui sont jugées plus précises et sur une plus large gamme d'angles[86][87] [88].

La méthode du double angle

La méthode du double angle (*Dual Angle Method, ou DAM*), proposée par Insko et Bolinger en 1993 [85] est historiquement une des premières méthodes proposées pour la mesure de l'angle de basculement. Elle utilise une séquence d'écho de gradient ou d'écho de spin avec relaxation complète de l'aimantation (SE ou SPGR). En d'autres termes le TR est choisi assez long pour que la relaxation soit complète ($TR > 5T_1$). Le signal, exprimé dans l'équation 3.10 est alors proportionnel au sinus de l'angle de basculement.

$$S = M_0.sin\alpha \tag{3.10}$$

La valeur effective de l'angle de basculement α peut être calculée à partir du rapport de l'image acquise à l'angle α par l'image acquise à l'angle 2α (équation 3.11). Cette méthode s'est très largement répandue, principalement grâce à sa simplicité d'implémentation. Elle est cependant limitée par les temps d'acquisition longs imposés par la condition de relaxation complète, qui ne permettent d'acquérir *in vivo* des cartes de B_1 en 3D et/ou à haute résolution. De plus, la méthode DAM se limite aux angles compris entre 30° et 90°, la précision se dégradant fortement pour les angles plus faibles. Enfin, et surtout, cette méthode suppose une parfaite linéarité de la commande d'angle de basculement.

$$\alpha_{réel} = arccos(\frac{S_{2\alpha}}{2.S_\alpha}) \tag{3.11}$$

La méthode du double angle a servi de base à plusieurs séquences améliorées destinées à l'acquisition 3D in-vivo, dont celles de Cunningham [89] et de Wang [90]. Ces variantes de la méthode du double angle utilisent des modules permettant d'accélérer la relaxation longitudinale et donc d'utiliser des TR courts compatibles avec l'acquisition 3D rapide. Ces méthodes font appel à des séquences ou à des impulsions RF spécifiques qui ne sont pas directement disponibles sur les appareils d'IRM conventionnels, et sont donc moins facilement transposables d'une machine à une autre.

La méthode AFI

La méthode "Actual Flip Angle Imaging" (AFI) a été développée par Yarnykh en 2007 [91]. La séquence utilisée est une séquence SPGR utilisant alternativement deux temps de répétition différents TR1 et TR2. La condition requise pour les deux temps de répétitions est $TR1 < TR2 << T1$. Les données acquises permettent de reconstruire deux images: image S_1 formée par l'acquisition des données à TR_1 et une image S_2 formée par les donnée acquises à TR_2. L'angle effectif de basculement est alors donné par l'équation 3.12, fonction du rapport des deux signaux et du rapport des deux TR.

$$\alpha = \frac{\frac{S_2}{S_1}.\frac{TR_2}{TR_1} - 1}{\frac{TR_2}{TR_1} - \frac{S_2}{S_1}} \tag{3.12}$$

L'utilisation de TR courts offre la possibilité d'acquérir des cartes de B_1 en 3D et donc d'écarter les biais causées par des défauts de sélection de coupe. Yarnykh a montré que la précision de sa

méthode se dégrade quand le rapport TR_2/TR_1 diminue. De plus, plus l'angle à mesurer est faible, plus le rapport TR2/TR1 doit être grand tout en conservant la condition TR2«T1. Ces conditions limitent fortement la précision de la méthode pour les angles de basculement faibles.

Méthode phase-sensitive

La méthode phase-sensitive de Morrell [86] met en œuvre une impulsion radiofréquence composite [1], qui utilise successivement deux impulsions de 180° et de 90° pour créer une impulsion d'angle 2α sur l'axe x et une impulsion d'angle α sur l'axe y. Une deuxième image est acquise en inversant le signe des angles α et 2α. L'angle de basculement α effectif est alors calculé à partir de la différence de phase entre les deux images obtenues. Comme la méthode du double angle, cette méthode utilise une séquence SPGR avec les mêmes conditions sur le temps de répétition. Cette méthode est efficace sur une gamme plus large que la méthode du double angle et sa précision est sensiblement supérieure [92, 93], mais elle présente des contraintes supplémentaires. Comme les impulsions appliquées sont non sélectives, il est nécessaire d'acquérir en 3D sur des volumes importants, et le temps d'acquisition est relativement long.

Analyse des performances

Diverses méthodes pour déterminer la carte de champ B_1 ayant été développées dans les dix dernières années, des comparatifs théoriques, expérimentaux ou par simulations des méthodes les plus répandues ont été publiés. Les travaux de Wade [92] et de Morrell [93] présentent une caractérisation assez complète des trois méthodes décrites précédemment. La figure 3.16, tirée du travail publié par Morell [93], présente les fonctions de densité de probabilité de chaque méthode de mesure, obtenues à partir de l'expression théorique de l'angle de basculement pour chaque méthode. On observe notamment que les trois méthodes ont des comportement relativement similaires, même si leurs gammes de précision sont différentes. La précision des méthode de mesure d'angle est optimale au voisinage de 90° et l'incertitude de la mesure diverge lorsque l'angle de basculement à mesurer tend vers 0.

1. Une impulsion composite est une impulsion formée de plusieurs impulsions radiofréquence élémentaires

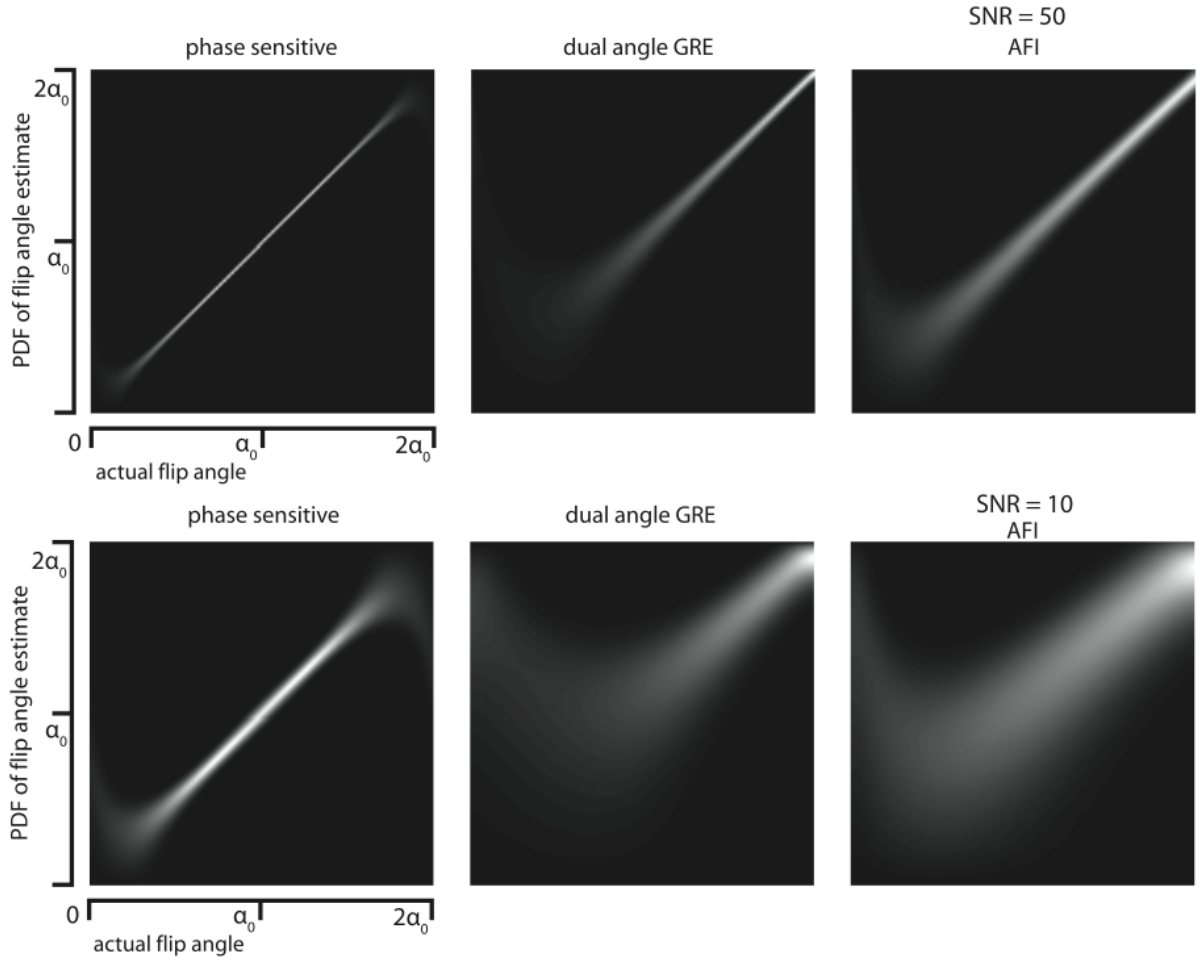

FIGURE 3.16 – Fonctions de densité de probabilité de différentes méthodes de cartographie d'angle de basculement. Pour la méthode AFI et la méthode du double angle, $\alpha_0 = 45°$, et pour la méthode phase sensitive, $\alpha_0 = 90°$

En résumé, l'analyse des méthodes existantes de mesure d'angle de basculement amène à deux constats. Premièrement, les méthodes existantes sont optimisées pour des angles de l'ordre de 90°. Deuxièmement, les angles utilisés en IRM dynamique avec une séquence SPGR, qui varient typiquement de 1° à 30°, sont hors de la gamme d'utilisation de ces méthodes.

3.5.2 La problématiques des faibles angles de basculement

Tout d'abord, il faut définir la notion d'angle de basculement faible dans le contexte de l'imagerie en écho de gradient. Les angles de basculement faibles traités dans cette étude sont les angles inférieurs à 30°, et on peut parler d'angles très faibles pour des angles n'excédant pas 5°. Les différentes études portant sur la comparaison des méthodes de cartographie d'angle de basculement ont montré que toutes les méthodes existantes ont une précision qui se dégrade quand l'angle de basculement diminue. Cette baisse de précision a plusieurs origines, selon la méthode utilisée. Tout d'abord elle est liée au rapport signal sur bruit souvent faible pour les petits angles.
De plus, à rapport signal sur bruit égal, la plupart des méthodes sont intrinsèquement moins précises car elles se basent sur des grandeurs fonctions de l'angle de basculement qui sont souvent constantes au voisinage de zéro. Par exemple, la méthode du double angle utilise le rapport des signaux aux angles α et 2α, qui tend vers 1 pour les faibles valeurs de α. La méthode du TR variable de Yarnykh est limitée par la condition sur les temps de répétition. La méthode phase-sensitive utilise aussi un estimateur qui tend vers une constante au voisinage de zéro. De fait, les méthodes existantes sont toutes divergentes quand l'angle de basculement tend vers zéro.

Enfin il existe une troisième limitation liée au matériel et plus particulièrement à la linéarité de la chaîne d'émission de l'impulsion radiofréquence. L'amplitude de l'impulsion RF à fournir pour réaliser un angle de basculement donné est déterminée à partir de l'amplitude requise pour l'impulsion de 90°. Lorsque l'angle prescrit est très faible, il est possible que la puissance à fournir sorte de la gamme de linéarité de la chaîne d'émission radiofréquence. Alors, la courbe de réponse entre l'angle prescrit et l'angle effectif n'est plus linéaire. Cette non linéarité met en défaut un certain nombre de méthodes de mesure d'angle de basculement, qui sont basées sur l'intensité ou la phase du signal RMN pour plusieurs angles proportionnels. Si les angles effectifs ne sont plus proportionnels, ces méthodes ne sont plus applicables.

3.5.3 Mise en évidence d'effets non linéaires dans les impulsions radiofréquences

Idéalement, l'amplitude de l'impulsion radiofréquence varie linéairement en fonction de l'angle de fonctionnement prescrit par l'utilisateur. Cependant, la puissance fournie par l'antenne d'émission varie presque d'un facteur 10 000 entre un angle de 1° et un angle de 90°. Si le système utilisé permet l'utilisation de différentes antennes d'émission, les variations de puissance peuvent être encore plus importantes. Il est donc possible que la chaîne d'émission de l'impulsion radiofréquence ne soit pas parfaitement linéaire sur toute sa gamme d'utilisation. Ceci est particulièrement vrai pour les faibles angles de basculement, qui correspondent à des puissances relativement éloignées des conditions pour lesquelles le systèmes sont généralement conçus (typiquement, les angle 90° et 180°).

Protocole expérimental

Pour mesurer directement l'amplitude de l'impulsion radiofréquence en fonction de l'angle de basculement prescrit, un protocole expérimental simple a été mis en place. Le montage est constitué d'un capteur radiofréquence connecté à un oscilloscope (Agilent DS06321, 300MHz) qui enregistre l'enveloppe de l'impulsion RF reçue. Le capteur est placé au centre de l'antenne d'émission et le signal de l'impulsion RF est enregistré pendant l'acquisition de la séquence d'écho de gradient. Une série de mesure a été faite sur un IRM Bruker Biospec 47/40 à 4,7T, en utilisant une antenne d'émission linéaire volumique de 36mm de diamètre interne. Les impulsions RF en sinus cardinal ont été enregistrées pour des angles de 1 à 90°. Une deuxième série de mesure a été faite sur un IRM clinique Siemens Avanto à 1,5T, avec l'antenne d'émission corps entier standard. Les impulsions RF Gaussiennes ont été enregistrées pour des angles de 1° à 90°. Le capteur RF est linéaire à 3% près sur une gamme de 0 à 2,5V et une amplitude moyenne de bruit de 2mV a été observée. Par conséquent, seules les mesures d'amplitudes comprise entre 5mV et 2V ont été retenues.

Résultats

La figure 3.17 présente l'évolution du gain de la commande de l'impulsion radiofréquence mesuré par le capteur, pour les deux systèmes étudiés. Sur le système Bruker, avec l'antenne d'émission volumique de 36mm, on observe une non-linearité considérable de la commande de l'impulsion RF pour des angles inférieurs à 30°. Pour les angles inférieurs à 4°, le signal RF n'est même plus détectable. Sur le système Siemens, la commande est relativement linéaire bien que des écarts sensibles soient tout de même constatés pour les angles de 1° à 4°.

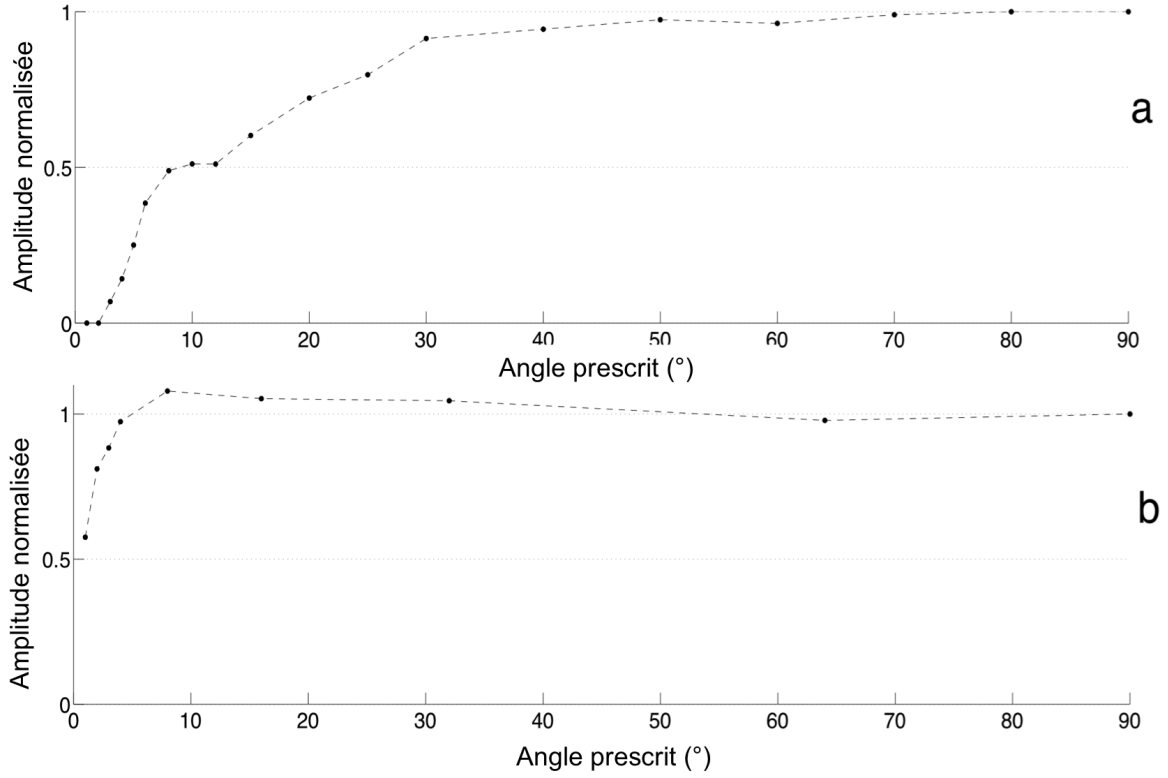

FIGURE 3.17 – Amplitude (normalisée) de l'impulsion RF en fonction de l'angle de basculement prescrit. a: sur le système Bruker 4,7T. b: sur le système Siemens 1,5T

En observant l'évolution de la forme de l'impulsion RF mesurée sur le système Bruker, on observe un écrasement des lobes lorsque l'angle prescrit diminue, qui semble confirmer que l'erreur de la commande vient d'une non linéarité de la chaîne d'émission RF.

3.5.4 La méthode "Low Angle Mapping"

Il a été montré que la mesure de T1 rapide par la méthode de l'angle variable nécessite l'utilisation d'angles de basculement très faibles, mais aucune méthode existante ne fournit de solution pour déterminer l'angle de basculement effectif pour des angles très faibles. A partir de ce constat, une méthode simple capable de cartographier des angles de basculement faibles et très faibles a été mise au point. Cette méthode a fait l'objet d'un article publié en octobre 2011 dans *Physics and Medicine and Biology* [94].

Principe

La séquence utilisée est celle sur laquelle se base la méthode historique de référence du double angle. Le TR est fixé à une valeur seuil permettant de négliger la pondération en T1, on retrouve le signal de la séquence utilisée dans la méthode du double angle (équation 3.10). Pour des angles de basculement élevés, la valeur seuil est $TR = 5.T_1$, ce qui impose des temps d'acquisition relativement longs. En revanche cette valeur seuil est considérablement plus faible pour des petits angles: par exemple, pour un angle de 2°, la condition $TR = \frac{T_1}{5}$ est suffisante. A 90° la dépendance du signal aux variations d'angle de basculement est très faible, et peut être négligée pour des variations raisonnables. Entre 82° et 98°, la variation relative du signal est inférieure à 1%. On peut donc utiliser une image acquise à 90° comme une image de référence, dans laquelle les variations de signal ne dépendent que de B_0 et de la densité de protons (exception faite des artéfacts éventuels). Dans ces conditions, il est alors possible de calculer l'angle effectif α à partir du rapport d'une

image acquise à l'angle α par une image acquise à l'angle 90° (équation 3.13).

$$\alpha(x,y) = asin\frac{I_\alpha(x,y)}{I_{90}(x,y)} \tag{3.13}$$

Pour répondre au critère de relaxation complète de l'aimantation, nécessaire à l'implémentation de la méthode, la condition $TR = 5.T_1$ est suffisante quelque soit l'angle appliqué. Cependant il n'est pas requis de fixer un TR aussi long pour des angles de basculements faibles. Il n'existe pas vraiment d'expression théorique de la condition de relaxation en fonction de l'angle appliqué. Cependant, d'après des simulations et des observations empiriques, la condition $TR/T_1 = 0,1\alpha(\text{en }°)$ permet la repousse de 99% de l'aimantation longitudinale. Ainsi, pour un T_1 de 1000ms et un angle de basculement de 5°, on doit alors choisir TR=20ms. La gamme théorique d'angles mesurables par la méthode "Low Angle Mapping" va de 0° (exclus) à 90° (exclus). La méthode est particulièrement avantageuse pour les angles faibles: l'angle α calculé étant directement proportionnel au signal, l'incertitude de la mesure dépend principalement du rapport signal sur bruit de l'image acquise à l'angle α.

Analyse des performances par simulations

La robustesse de la méthode a été analysée en étudiant séparément les effets des trois principales sources d'erreurs de la méthode: le bruit dans le signal, l'inhomogénéité de B_1 à 90°, et la pondération T_1 résiduelle. Toutes les simulations ont été réalisée sous MATLAB. Tout d'abord, la robustesse au bruit sur le signal a été étudiée par des simulations Monte Carlo en introduisant différentes valeurs de rapport signal sur bruit. N valeurs du signal possédant une composante aléatoire gaussienne sont tirées pour des angles de basculement de 1° à 90°. On obtient alors N valeurs d'angle calculé avec la méthode "Low Angle Mapping" pour chaque angle simulé, ce qui permet de tracer la fonction de densité de probabiltité de la mesure montrée figure 3.18. Contrairement à toutes les autres les autres méthodes, la méthode LAM a une précision qui ne diminue pas pour les faibles angles. D'après la comparaison avec la méthode du double angle, la méthode LAM est sensiblement plus précise pour des de 1° à 30°, équivalente pour des angles 30° à 50° et moins précise pour les angles de plus de 50°. Il est intéressant de noter que pour l'angle 45°, les deux méthodes calculent l'angle avec la même paire d'images et deux formules différentes, mais avec une précision identique.

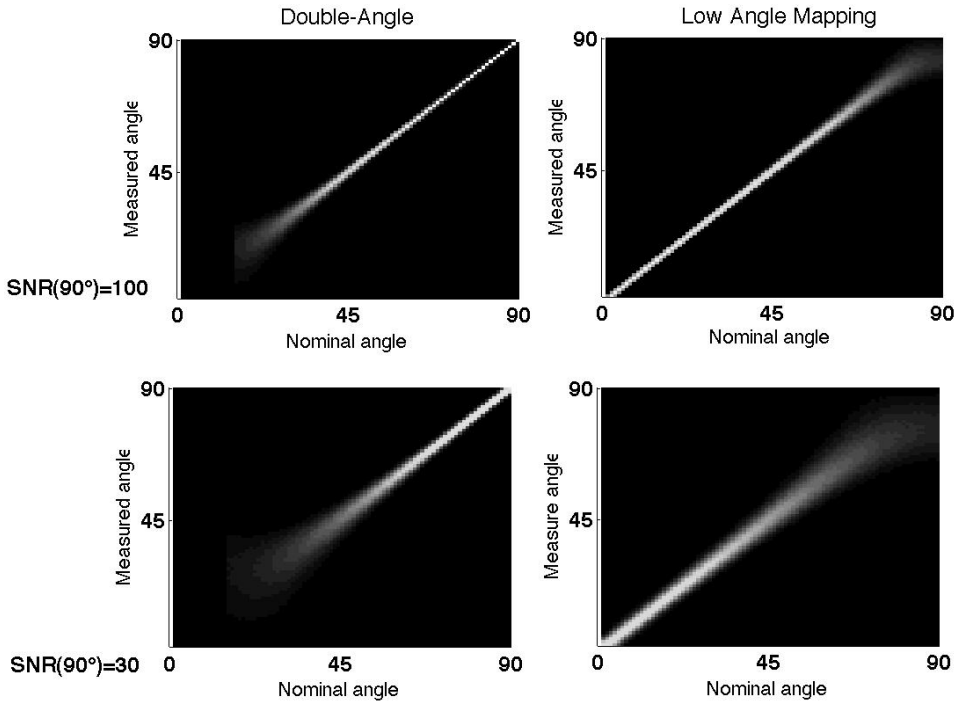

FIGURE 3.18 – Fonctions de densité de probabilité de mesure de l'angle de basculement avec la méthode du double angle et la méthode low angle mapping. Les fonctions proviennent de simulations Monte Carlo

La pondération T_1 résiduelle est une source de biais de la méthode de mesure, qui concerne surtout l'image à 90° pour laquelle un TR long est requis. Lorsqu'on acquiert des images de tissus ayant des T_1 longs, il est indispensable de trouver un compris entre l'erreur causée par la pondération T_1 et le temps d'acquisition. Pour simuler l'effet de la pondération T_1, la valeur de l'angle donnée par la méthode LAM a été calculée pour un échantillon de valeurs TR comprises entre $\frac{T_1}{10}$ et $5.T_1$. D'après la courbe d'erreur relative d'angle de la figure 3.19, l'angle est surestimé de 3% pour $TR = 3.T_1$, et pour $TR = 5.T_1$, l'erreur est négligeable.

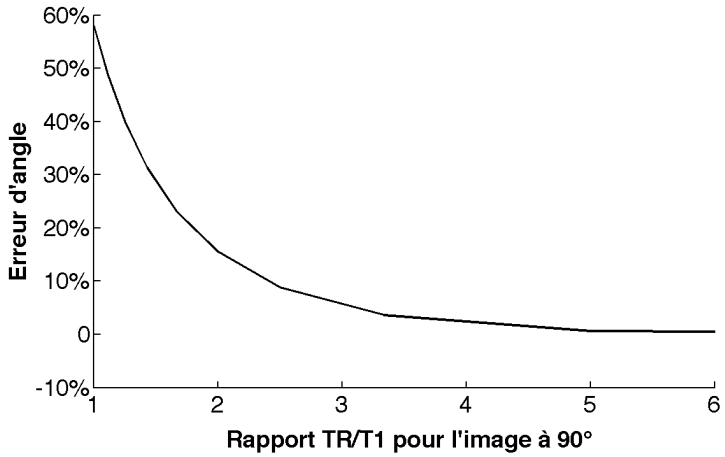

FIGURE 3.19 – Erreur sur l'angle mesurée en fonction du rapport TR/T1 de l'image à l'angle 90°

Enfin l'effet d'erreurs et d'inhomogénéités dans l'impulsion 90° a été modélisé pour déterminer les limites de l'approximation des faibles variations. La limite qui restreint la méthodes LAM aux faibles variations de l'angle 90° peut être vue sous deux angles: l'homogénéité du champ B_1 et les

réglage de l'angle 90°. Le réglage de l'impulsion RF de 90° n'est généralement pas problématique. En revanche, les variations spatiales de champ B_1 peuvent être importantes, soit à cause du profil de champ intrinsèque de l'antenne d'émission, soit à cause d'effets de résonance diélectrique qui apparaissent pour des champs B_0 élevés et/ou sur des objets volumineux. Comme on le voit sur la figure 3.20, la méthode LAM, utilisée pour des angles inférieurs à 30°, est juste à 3% près pour des variations relatives de l'angle 90°de +/-16%, et juste à 7% près pour des variations de +/-22%. Que l'erreur sur l'angle 90° soit positive ou négative, l'erreur sur l'angle mesuré est toujours positive.

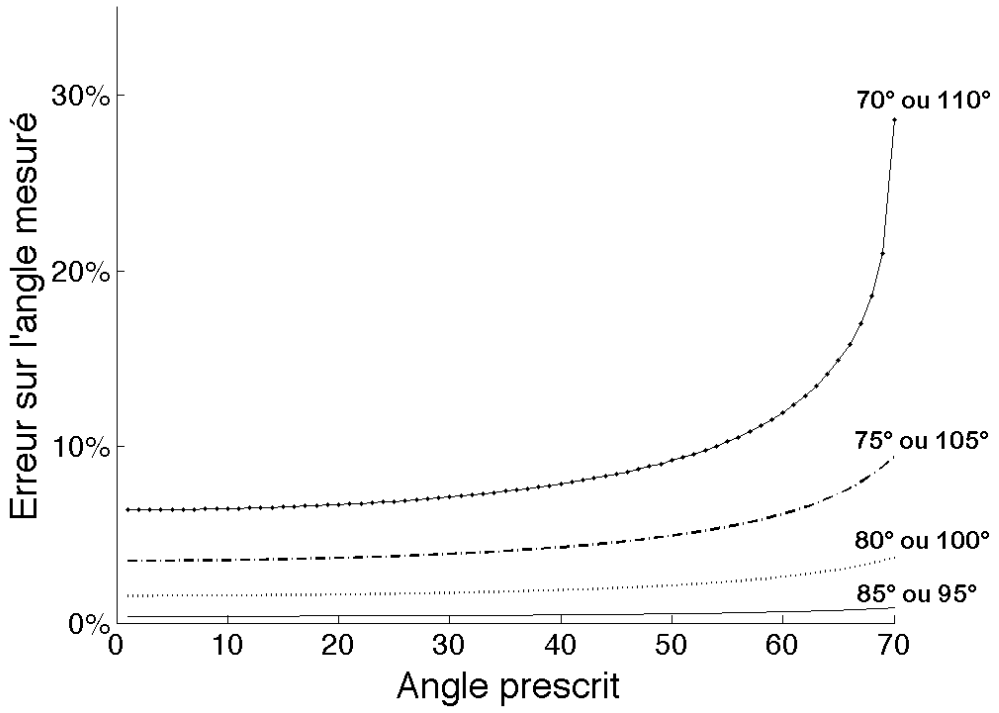

FIGURE 3.20 – Erreur sur l'angle estimé si l'angle de 90° n'est pas juste: Des erreurs 5°, 10°, 15° et 20° sont simulées. Pour des angles de 30° et inférieurs, l'erreur est de 7% pour une erreur de +/-20° sur l'angle 90°

Validation expérimentale: cartes de champ B_1

Pour valider la méthode expérimentalement, des cartes de champ B_1, puis des cartes de T_1ont été acquises sur des objets tests. Une première série de mesure a été réalisée sur le tube n°1 de l'objet-test TO4 , avec IRM de recherche Bruker Biospec 47/40T à 4,7T (Bruker, Karlsruhe, Allemagne). Une antenne volumique linéaire de 36mm de diamètre interne a été utilisée pour l'émission et pour la réception. Le T_1 de la solution dans le tube à 4,7T et à une température de 21°C a été mesuré à 125ms. Les images ont été acquises avec une séquence SPGR, avec TE=2,4ms, TR=800ms, et α=[3 4 5 8 9 10 12 16 17 25 30 60 90]°, une matrice 64x64, 10 coupes et une épaisseur de coupe de 5mm. La figure 3.21 présente une carte de B_1 calculée pour un angle prescrit de 30°.

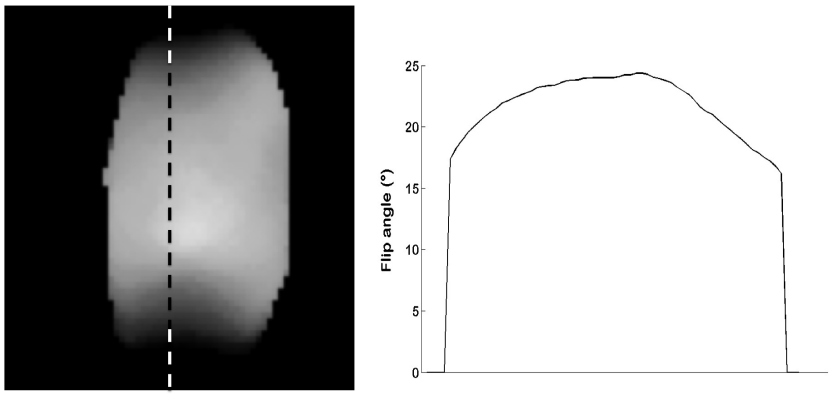

FIGURE 3.21 – Carte d'angle de basculement pour un angle prescrit de 30°, acquise sur le système Bruker à 4,7T et le profil d'angle correspondant à la section en pointillé

Une deuxième série de mesures a été réalisée sur l'objet-test TO4 entier, sur l'IRM clinique Siemens Avanto 1,5T (Siemens, Erlangen, Allemagne). Les images ont été acquises avec une séquence SPGR, avec TE=2,4ms, TR=800ms, et α=[1 2 3 4 5 9 32 90]°, une matrice 128x128, 12 coupes et une épaisseur de coupe de 5mm. La figure 3.22 présente une carte de B_1 calculée pour un angle prescrit de 2°. L'irrégularité observée sur le profil illustre l'erreur causée par une pondération T_1 résiduelle dans un tube à T_1 long (1100ms).

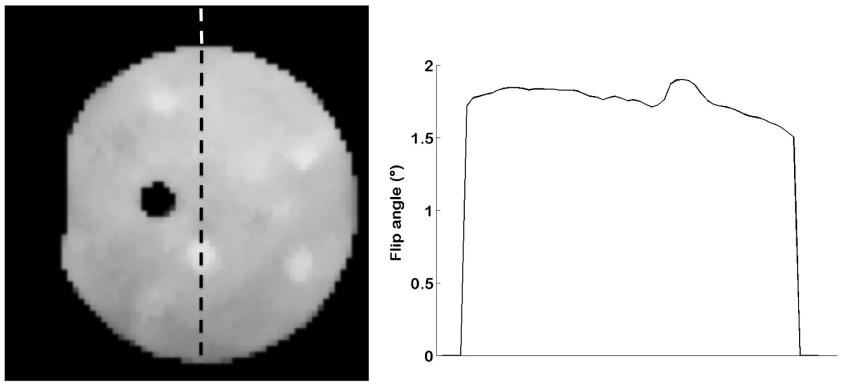

FIGURE 3.22 – Carte d'angle de basculement pour un angle prescrit de 2°, acquise sur le système Siemens à 1,5T et le profil d'angle correspondant à la section en pointillé

Les courbes de réponse de la commande d'angle mesurée à partir de la méthode LAM sont présentées dans la figure 3.23 pour les deux systèmes étudiés. On retrouve des résultats similaires à ceux obtenus par mesure directe de l'impulsion RF qui sont présentés figure 3.17.

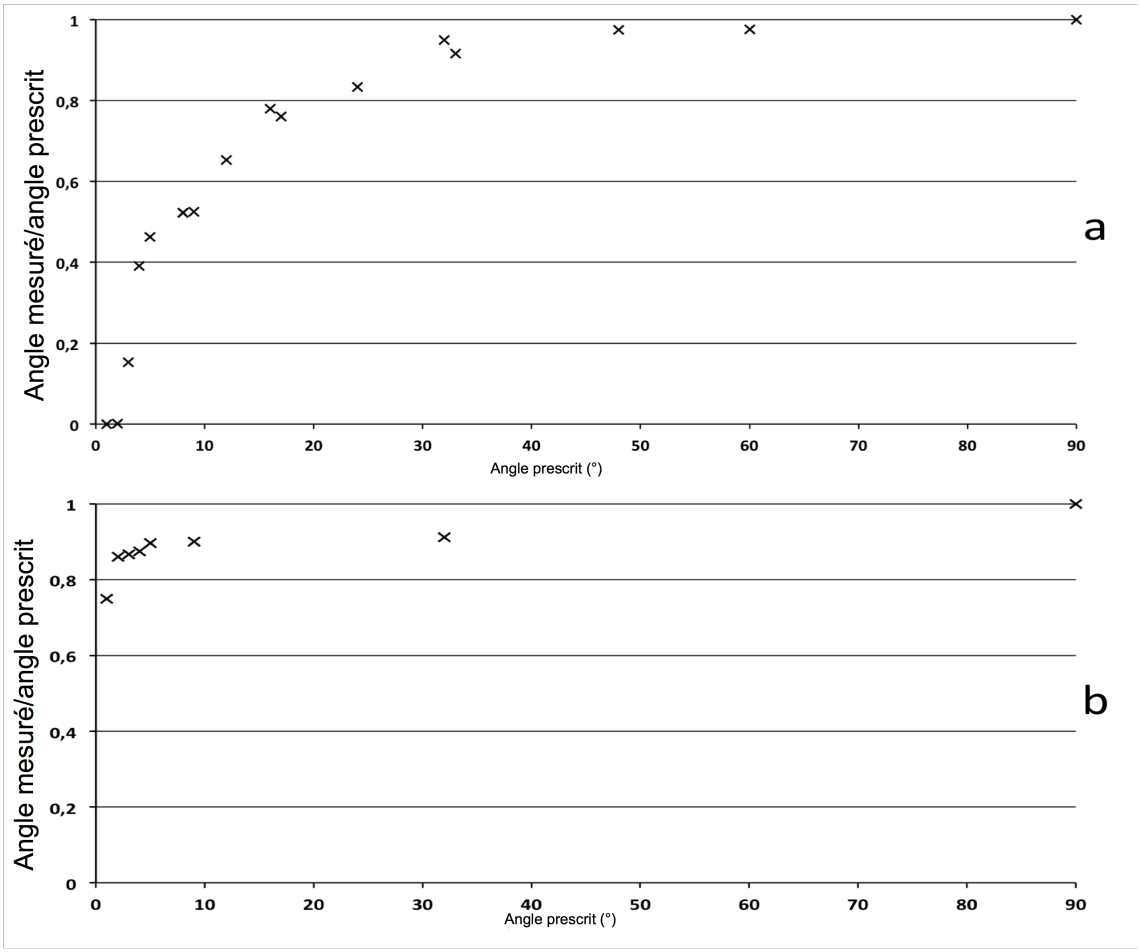

FIGURE 3.23 – Réponse de la commande d'angle pour des angles de basculement compris entre 1° et 90°. a) sur le sytème Bruker 4,7T et b) sur le système Siemens 1,5T

Validation expérimentale: mesures de T_1 avec correction de l'angle

En l'absence de méthode de référence pour valider la mesure des faibles angles de basculement, une validation indirecte peut être réalisée en comparant des mesures de T_1 corrigées avec la méthode de l'angle variable avec des valeurs de T_1 de référence et des mesures de T_1 sans correction d'angle. Des cartes de T1 ont ainsi été acquises sur les deux appareils: l'IRM clinique Siemens Avanto 1,5T et l'IRM de recherche Bruker Biospin 47/40. Les valeurs de T_1 utilisées comme références proviennent de mesures en écho de spin faites avec des paramètres de séquences optimisés. A 1,5T, les images ont été acquises sur l'objet-test spinsafety-TO4. Les mesures ont été ciblées sur le corps de l'objet, dont le T_1 de référence est de 382ms.

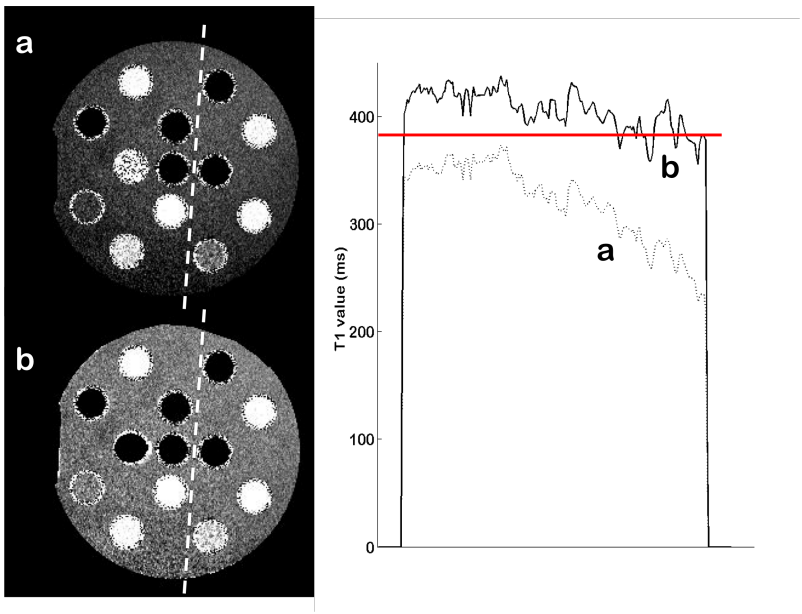

FIGURE 3.24 – Cartes de T1 non corrigées (a) et corrigées avec la carte d'angle de basculement (b) et profils de T_1 correspondants. Acquisitions à 1,5T, sur l'objet-test TO4. Séquence SPGR avec $\alpha_1 = 2°$ et $\alpha_2 = 16°$, TR=6ms. En rouge, valeur de T_1 de référence obtenue en écho de spin

La figure 3.24 montre les cartes de T_1 obtenues à 1,5T avec et sans prise en compte de la carte d'angle de basculement. Sans correction, le T_1 calculé est négatif. Avec la correction, la valeur de T_1 obtenue est d'environ 140ms, pour une valeur de référence d'environ 130ms.

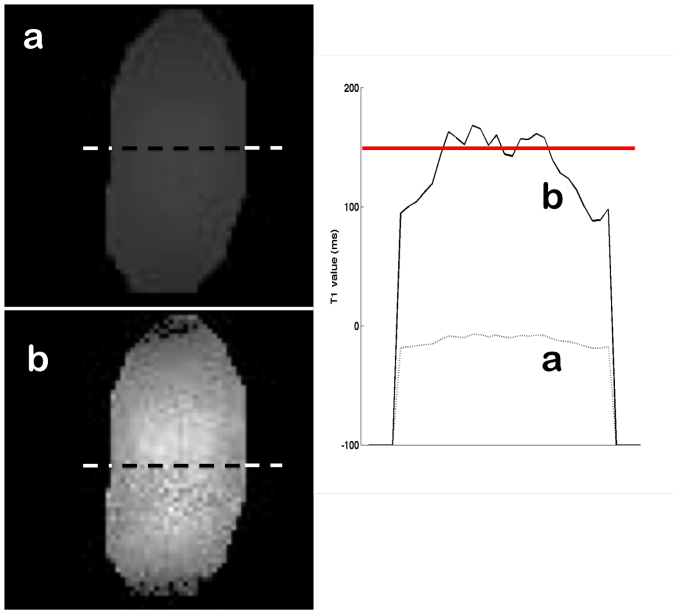

FIGURE 3.25 – Cartes de T1 non corrigée (a) et corrigée avec la carte d'angle de basculement (b) et profils de T_1 correspondants. Acquisitions à 4,7T, antenne volumique 32mm. Séquence SPGR avec $\alpha_1 = 4°$ et $\alpha_1 = 30°$, TR=6ms. En rouge, valeur de T_1 de référence obtenue en écho de spin

La figure 3.25 montre les cartes de T_1 obtenues à 4,7T avec et sans prise en compte de la carte d'angle de basculement.

3.5.5 Discussion

Cadre d'application et limites de la méthode LAM

La méthode LAM est basée sur l'approximation que les variations locales du champ B_1 ont des effets négligeables sur le signal de la séquence à l'angle 90°. Cette condition doit être remplie pour garantir la justesse de la méthode. D'après la figure 3.20, la méthode peut opérer avec des variations de +/- 15° (voire +/-20°) autour de l'angle 90°. Il est donc exclu d'utiliser cette méthode pour déterminer le profil de champ B_1 des antennes d'émission de le cadre de la mise au point d'émission radiofréquence parallèle. De même, les effets de résonance diélectrique qui apparaissent à des champs élevés (>3T) sur des IRM à taille humaine limitent fortement l'application de la méthode dans ces conditions. En revanche, elle est toute à fait adaptée à la correction d'angle de basculement utilisée pour un améliorer un protocole de quantification de T_1 ou de concentration d'un agent de contraste, aux champs magnétiques les plus couramment utilisés en imagerie *in vivo*: jusqu'à 3T chez l'homme et jusqu'à 4,7T chez le petit animal.

Applications *in vivo* et comparaison avec les méthodes existantes

La méthode a pu être testée *in vivo*, avec des acquisitions 2D, notamment dans le protocole d'imagerie dynamique corps entier chez la souris qui sera décrit dans le chapitre 4. La correction a permis d'obtenir des données quantitatives, mais aussi d'élargir le champ de vue exploitable dans le cadre d'un approche quantitative. La contrainte sur le temps de répétition est pénalisante pour la durée d'acquisition, mais peut être compensée en utilisant des tailles de matrices réduites, les cartes de B_1 pouvant être acquises à faible résolution. Pour s'affranchir des erreurs liées à la sélection de coupe, le passage à l'acquisition 3D est envisageable, en implémentant des séquences accélérant la relaxation longitudinale, comme celle de Cunningham [89]. La méthode Low Angle Mapping n'offre pas de réel bénéfice sur la gamme d'angle couverte par la quasi totalité des méthodes existantes (>30°), elle n'est donc pas à mettre en concurrence. En revanche, cette méthode semble être la seule méthode permettant à l'heure actuelle la mesure d'angles très faibles avec une excellente précision. Il s'agit d'une méthode combinée de calibration et de cartographie de l'angle, alors que la plupart des méthodes actuelles calculent la valeur de l'angle de basculement à partir d'une carte de B_1 normalisée sans tenir compte d'une éventuelle erreur de calibration.

3.6 Une méthode alternative: cartographie de B_1 et T_1 durant la phase transitoire

3.6.1 Régime d'équilibre et régime transitoire

Les séquences d'IRM, plus particulièrement les séquence d'écho de gradient ayant un TR court, imposent à l'aimantation longitudinale un régime d'équilibre dynamique. Ce régime d'équilibre dynamique n'est pas atteint dès la première impulsion RF de la séquence; l'aimantation longitudinale initiale connaît d'abord une phase transitoire au cours de laquelle elle atteint progressivement sa valeur à l'équilibre après plusieurs répétitions (voire figure 3.26). En conséquence, le signal acquis lors des premiers pas de codage ne suit pas l'équation théorique du signal de la séquence à l'équilibre. Pour y remédier, il est nécessaire d'appliquer des impulsions préliminaires de préparation pour atteindre le régime d'équilibre [95]. Ce temps de préparation nécessaire est souvent vu comme un inconvénient et des méthodes sont développées pour préparer plus rapidement l'aimantation, aussi bien pour la séquence SPGR [95] que pour la séquence TrueFISP [96].

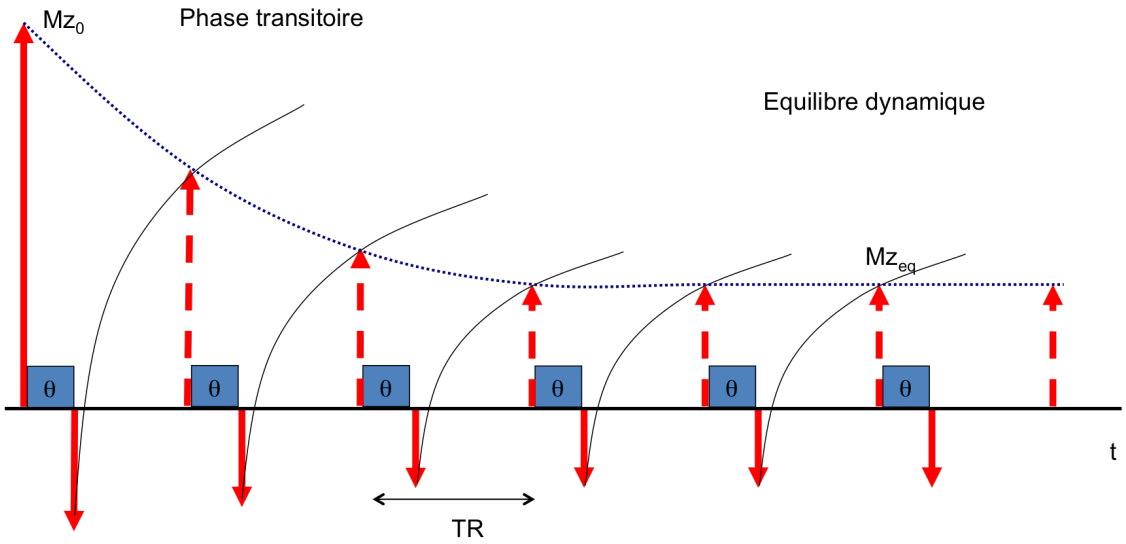

FIGURE 3.26 – Mise en régime d'équilibre de l'aimantation longitudinale lors d'une séquence SPGR

Néanmoins, le signal acquis lors de la phase transitoire contient des informations sur les temps de relaxation de l'aimantation et sur l'angle de basculement appliqué. Avec une séquence SPGR à TR court, la décroissance du signal dépend de TR, de T_1 et de l'angle de basculement appliqué. Il peut donc être intéressant d'utiliser ces informations pour tenter d'obtenir des données quantitatives dans un temps très rapide. Pour cela, il faut d'abord caractériser la décroissance du signal.

3.6.2 Expression du signal SPGR en régime transitoire

A partir des équations de Bloch, on peut exprimer une relation de récurrence entre l'aimantation Mz_n à la n^{ème} impulsion et l'aimantation Mz_{n+1} après la n+1ème impulsion, en supposant une séquence SPGR idéale avec une aimantation transverse nulle avant chaque impulsion. On obtient alors l'expression de l'aimantation longitudinale basculée à la n^{ème} répétition en fonction de l'aimantation initiale, donnée dans l'équation 3.26.

$$Mz_n = \frac{(M_0 - M_0.((1-e^{-TR/T1}).sin\alpha)}{1 - cos\alpha.e^{-TR/T1}}.(e^{-TR/T1}.cos\alpha)^n + M_0.\frac{((1-e^{-TR/T1}).sin\alpha)}{(1 - cos\alpha.e^{-TR/T1})} \quad (3.14)$$

L'équation 3.14 contient à la fois les informations sur la phase transitoire et sur le signal à l'équilibre de la séquence donné dans l'équation 2.4. Le terme de l'équation générale concernant la phase transitoire uniquement peut être exprimée de façon réduite comme $S_{reduit} = \frac{S-S_\infty}{S_\infty}$. Le signal réduit est alors indépendant de l'aimantation initiale M_0 et ne dépend plus que de TR, T_1 et l'angle de basculement α (équation 3.15).

$$S_{reduit}(n) = \frac{e^{-TR/T1}}{1 - e^{-TR/T1}}.(cos\alpha - 1).(e^{-TR/T1}.cos\alpha)^n \quad (3.15)$$

3.6.3 Protocole de mesure de T_1 et B_1 en régime transitoire

Hsu a proposé des méthodes de calcul de T_1 rapides basées sur l'exploitation de la phase transitoire, qu'il a ensuite étendues à la mesure rapide de champ B_1 [97, 98]. La méthode que nous proposons est similaire, mais utilise un protocole et une séquence simplifiée et se base sur l'expression du signal réduit calculée précédemment (3.15). L'acquisition consiste en série d'images 2D acquises avec une matrice de petite taille (64 ou 128 pas de codages) avec une séquence SPGR à TR très court (<4ms) et angle de basculement faible (<15°). Le temps d'acquisition de la séquence est de 100ms à 300ms. La durée nécessaire pour atteindre le régime d'équilibre étant du même ordre de grandeur que T_1, la série d'images acquises montre la décroissance du signal jusqu'à sa valeur

d'équilibre. La méthode a été testée à 1,5T (Siemens Avanto) sur l'objet-test TO4 et sur le cerveau d'un volontaire sain. Une fois les images acquises, le signal est mesuré dans des régions d'intérêts et l'ajustement sur le modèle théorique est réalisé avec le logiciel ProFit (Quantumsoft, Suisse), qui utilise un algorithme de Levenberg-Marquardt.

3.6.4 Résultats préliminaires et discussion

La méthode a permis de mettre en évidence des différences entre les T1, mais s'avère très sensible au choix des paramètre d'acquisition: avec un angle trop petit, l'amplitude de la décroissance du signal est trop faible, tandis qu'avec un angle trop élevé, la décroissance est trop rapide pour être observée. Les résultats obtenus sur l'objet test TO4 sont donnés dans le tableau 3.3 les T_1 supérieurs à 500ms ont pu être estimés avec une précision de l'ordre de 15%. Le point délicat de la méthode est l'ordre de remplissage du plan de Fourier et sa modélisation dans le calcul de T_1. En effet, une image est acquise avec N pas de codages, mais toutes les lignes ne contribuent pas . Dans une première approche, nous avons considéré uniquement la ligne centrale du plan de Fourier. L'utilisation de méthodes d'acquisition parallèle, où plusieurs pas de codages sont acquis simultanément, apporte encore un peu plus de complexité dans la modélisation du remplissage du plan de Fourier.

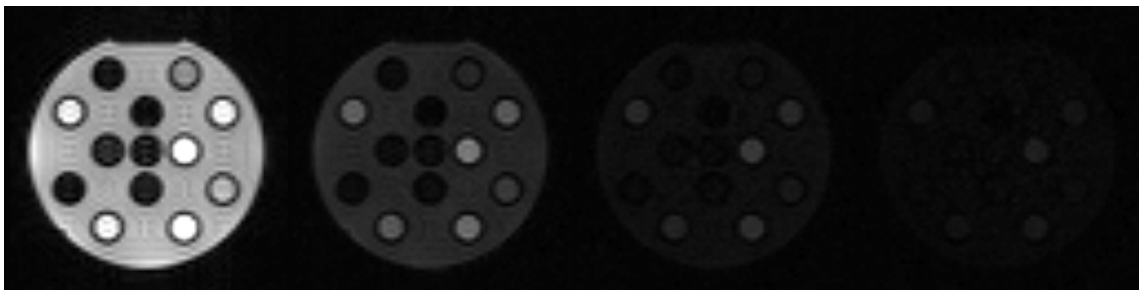

FIGURE 3.27 – Mise en régime d'équilibre de l'aimantation longitudinale lors d'une séquence SPGR, application au cerveau TR=3,3ms facteur accélération grappa 2, 128x128

n° tube	T1 de référence (ms)	T1 seul (ms)	T1(ms)/angle(°)
1	119	21	21
2	118	21	22
3	112	19	20
4	117	76	129/13,7
5	166	533	521/4,9
6	353	487	493/5,07
7	450	545	519/4,73
8	779	788	718/4,6
9	706	749	668/4,5
10	787	932	1470/6
11	1036	1087	1341/5,47
12	758	903	988/5,26

Tableau 3.3 – Mesures de T_1 sur l'objet-test TO4 avec une séquence SPGR, TR=4,4ms, matrice 64x64

Avec un angle de 7°, TR=3,3ms, une matrice 128x128, les T1 dans le cerveau pour 3 types de tissus (matière blanche, matière grise et liquide céphalo-rachidien) ont pu être mesurés avec des valeurs proches de la littérature [62]. La figure 3.28 montre l'évolution du contraste dans le cerveau

après 1, 3 et 10 répétitions de la séquence, et la figure 3.29 montre les courbes à la décroissance du signal pour 3 régions du cerveau.

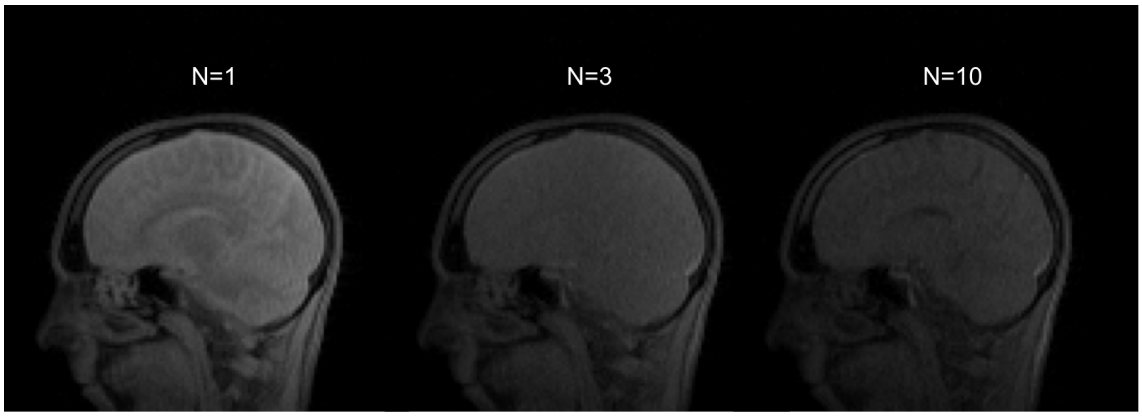

FIGURE 3.28 – Mise en régime d'équilibre de l'aimantation longitudinale lors d'une séquence SPGR, application au cerveau TR=3,3ms, facteur accélération grappa 2, matrice 128x128

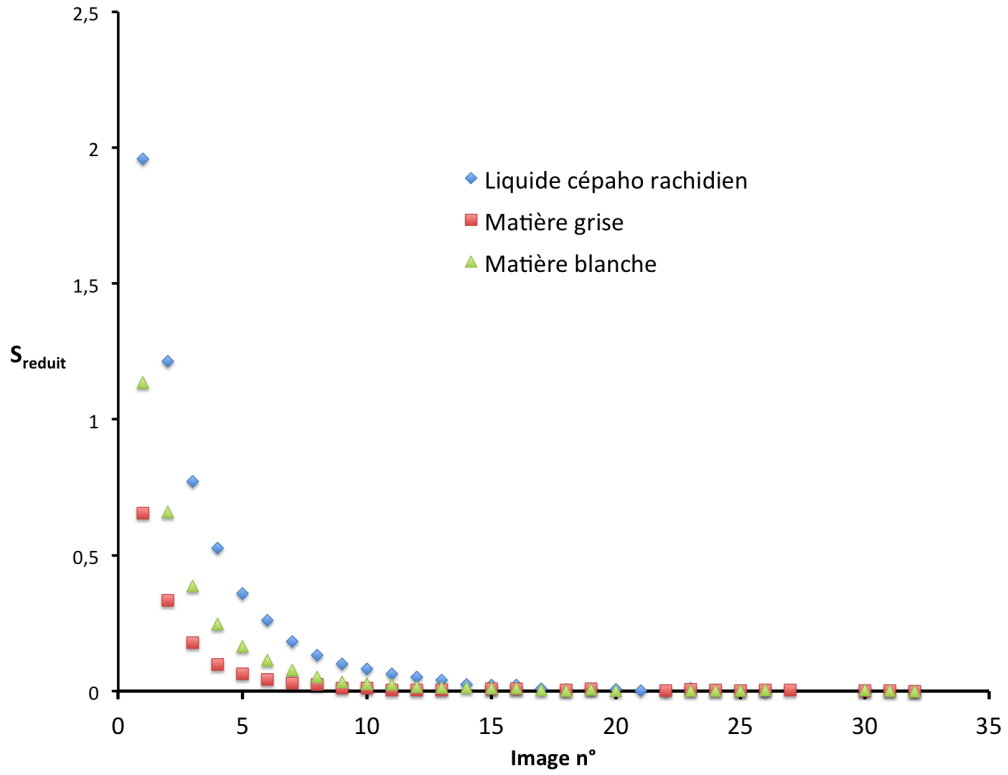

FIGURE 3.29 – Décroissance de Sréduit dans 3 types de tissus cérébraux

Les valeurs de T_1 et de l'angle de basculement obtenues pour chacune des régions sont données dans le tableau 3.4.

Tissu	T1 littérature (s)	T1 mesuré (s)	angle mesuré(°)
Matière grise	0,8	1,0	5,8
Matière blanche	1,1	1,2	5,6
LCR	2,0	1,9	5,6

Tableau 3.4 – Mesures de T_1 dans le cerveau, comparées aux valeurs de la littérature et mesures de l'angle de basculement pour un angle prescrit de 7°

La mesure de l'angle de basculement est juste à 15% environ, comparée aux angles mesurés avec la méthode Low Angle Mapping, mais comme le montre le tableau 3.3, le calcul simultané de B_1 et de T_1 dégrade la précision sur la mesure de T_1 alors que l'effet inverse était attendu. Pour conclure sur les résultats obtenus à l'heure actuelle, cette méthode n'offre pas une précision compétitive mais a l'avantage d'être la plus rapide et d'être spécifiquement efficace sur les T_1 longs. La mesure des T_1 longs est coûteuse en temps d'acquisition, soit parce qu'il faut choisir un TR long comme en écho de spin, soit parce qu'il faut accumuler beaucoup de signal comme en écho de gradient. Cette méthode a donc un comportement original par rapport aux autres, qu'il peut être intéressant d'exploiter. Des améliorations peuvent encore êtres apportées, comme une géométrie d'acquisition spirale ou radiale qui permettrait de lisser la décroissance du signal tout en améliorant la résolution temporelle. On peut citer comme une applications envisageable la calibration à la volée des paramètres d'acquisition à partir de la valeur approximative de T_1 obtenue.

3.7 Conclusion

Ce chapitre a été consacré à l'étude et à l'amélioration de la précision de la mesure de T_1 ou de la concentration d'un agent de contraste. Le choix des paramètres de séquence optimaux a été déterminé de façon analytique puis avec des outils de simulation et enfin validé par des mesures expérimentales.

Appliquées à l'IRM dynamique de perfusion avec une séquence SPGR pondérée T_1, ces méthodes préconisent des angles de basculement faibles, la plupart du temps inférieur à 30°. La connaissance précise de la valeur de l'angle réellement appliqué dans chaque point de l'espace est requise pour la quantification de T_1 et de la concentration. Or les méthodes de mesure d'angles existantes sont toutes mises en défaut lorsque l'angle à mesurer est trop faible. La méthode Low Angle Mapping apporte une solution simple à la mesure des petits, voire très petits angles de basculement qui a fait preuve de son efficacité dans l'amélioration de la précision de la mesure de T_1.

Pour optimiser les paramètres de séquence, une estimation approximative de la valeur du T_1 ciblé est nécessaire. Dans cette optique, une méthode de mesure simultanée et ultra rapide de T_1 et de l'angle de basculement a été conçue. Cette méthode, qui est en cours de validation, pourrait à terme permettre une mesure grossière en quelques secondes pour déterminer les paramètres optimaux de la séquence. Cette méthode a également un fort potentiel pour des applications à haut champ magnétique: le temps d'acquisition est très court, l'énergie déposée est très faible (petits angles de basculement), et l'efficacité est optimale sur les T_1 longs.

Les développement et les mesures expérimentales réalisés *in silico* et *in vitro* constituent une base solide pour une application *in vivo* en IRM dynamique quantitative.

Chapitre 4

Imagerie dynamique hépatique *in vivo*

4.1 Introduction

L'imagerie dynamique *in vivo* hépatique, sur un modèle animal, généralement de rat ou de souris, a plusieurs finalités. En premier lieu, elle peut servir à mieux comprendre les mécanismes de formation de la fibrose ou de néoangiogenèse autour d'une tumeur. Elle peut aussi être employée dans des études sur l'hépatotoxicité d'un produit, pour qualifier et quantifier ses effets. Enfin elle peut être utilisée pour quantifier et confirmer l'efficacité d'un traitement antiangiogénique, ou celui d'un agent protecteur contre la fibrose. Néanmoins, le chemin est long entre l'acquisition de données dynamiques et le calcul de paramètres de perfusion permettant un diagnostic quantitatif. La partie la plus délicate en IRM dynamique hépatique reste sans doute la mesure simultanée des fonctions d'entrée artérielle et portale. Pour cela, les données acquises doivent répondre à des critères exigeants en terme de résolution spatiale, temporelle, de champ de vue et de rapport signal sur bruit, d'autant plus que la région explorée est fortement perturbée par les mouvements respiratoires, les flux sanguins et la présence de graisse. Les méthodes développées dans le chapitre 3 ont été appliquées pour mettre au point un protocole robuste d'acquisition dynamique chez le petit animal. Les objectifs fixés étaient les suivants:

- mettre en œuvre une séquence SPGR avec un temps d'acquisition de l'ordre de 5s et une résolution suffisante pour distinguer les entrées vasculaires du foie,
- obtenir des images robustes aux effets de mouvements respiratoires et de flux sanguin,
- quantifier le signal pour obtenir les 2 fonctions d'entrées et le réhaussement du foie,
- calculer les concentrations d'agent de contraste au cours du temps,
- calculer des paramètres de perfusion en associant les concentrations mesurées à un modèle de perfusion adapté.

Le protocole proposé permet d'acquérir des données dynamiques avec une géométrie 3D corps entier. Ce chapitre détaille les étapes de son développement et les premiers résultats obtenus *in vivo*.

4.2 Matériel d'imagerie

Le protocole expérimental a été appliqué sur un appareil d'IRM Bruker Biospec 47/40 à 4,7T, équipé de l'électronique Avance, et piloté par le logiciel Paravision 4.0. Le système est équipé de gradients de micro imagerie BG06, de 60mm de diamètre interne, et avec une amplitude maximale de $950 mT.m^{-1}$. L'émission et la réception RF sont réalisées avec une bobine volumique linéaire de 36mm de diamètre interne.

FIGURE 4.1 – Appareil d'IRM Bruker Biospec 47/40 utilisé pour les acquisitions

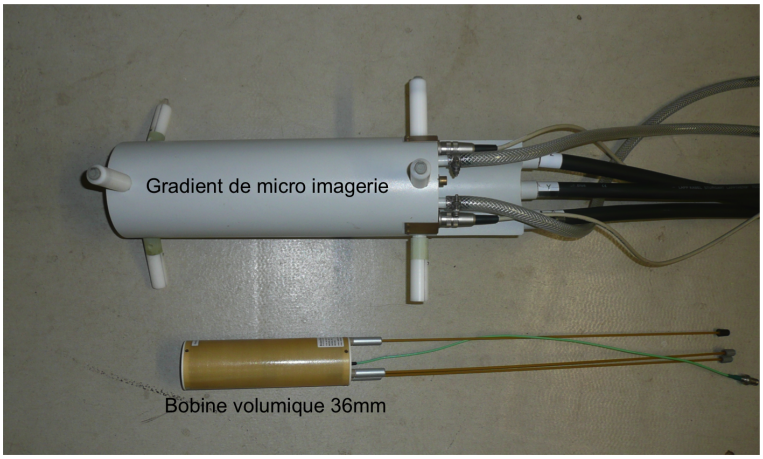

FIGURE 4.2 – Système de gradients BG06 et antenne volumique de 36mm de diamètre interne utilisés pour les acquisitions

Le système est doté d'équipement pour l'imagerie *in vivo* chez le petit animal: un support en matériaux amagnétiques, une couverture chauffante asservie en température, un capteur de pression pneumatique pour le contrôle de la respiration, ainsi qu'un équipement pour l'anesthésie gazeuse (si besoin).

4.3 Calibration de la séquence SPGR

4.3.1 Méthode

L'optimisation théorique des choix de paramètres de séquence décrite dans le chapitre 3 se base sur l'expression de la séquence SPGR idéale. Cette séquence idéale suppose une destruction parfaite de l'aimantation transversale résiduelle. En pratique, la composante transverse de l'aimantation est brouillée par des gradients de spoiling appliqués à la fin de chaque répétition. Ce gradient génère un déphasage supplémentaire entre les spins, annulant totalement ou partiellement la résultante de leur composante transverse. Pour utiliser cette séquence dans un protocole de mesure de T1 avec la méthode de l'angle de basculement variable, il est nécessaire de vérifier que les variations du signal

en fonction de l'angle de basculement sont conformes au modèle théorique. Différents chonogrammes réalisant une séquence SPGR ont été testés et comparés avec le modèle théorique, avec des objets tests de T1 différents. La première séquence est celle qui est fournie par le constructeur. La séquence n°2 introduit des gradients de spoiling supplémentaires. La séquence n°3 utilise un gradient de spoiling dont l'amplitude est générée aléatoirement à chaque répétition, pour détruire les éventuels effets de cohérence. La courbe du signal en fonction de l'angle de basculement a été tracée pour chacune des 3 séquences, à TR=10ms et TE=3ms, à partir d'images de 3 tubes remplis de gel d'agarose dopés à différents concentrations de Gd-DOTA.

4.3.2 Résultats

La figure 4.3 présente les courbes relevées dans l'un des tubes pour chacune des 3 séquences, avec l'ajustement sur l'expression théorique du signal de la séquence SPGR. La séquence n°1 à un comportement qui ne correspond pas au modèle théorique. La séquence n°2 et la séquence n°3 présentent une correspondance acceptable, avec un avantage pour la séquence n°3. Pour valider ce choix, des mesures de T_1 avec les 3 séquences ont été réalisées avec la méthode de l'angle variable, en utilisant des angles optimisés et corrigés par la méthode Low Angle Mapping. Les valeurs obtenues ont été comparées à une mesure de T_1 de référence réalisée en écho de spin. Au final les valeurs obtenues sont identiques avec les méthodes n° 2 et n°3 et correspondent à 5% près à la mesure de référence. La séquence n°1 ne permet pas la mesure de T_1.

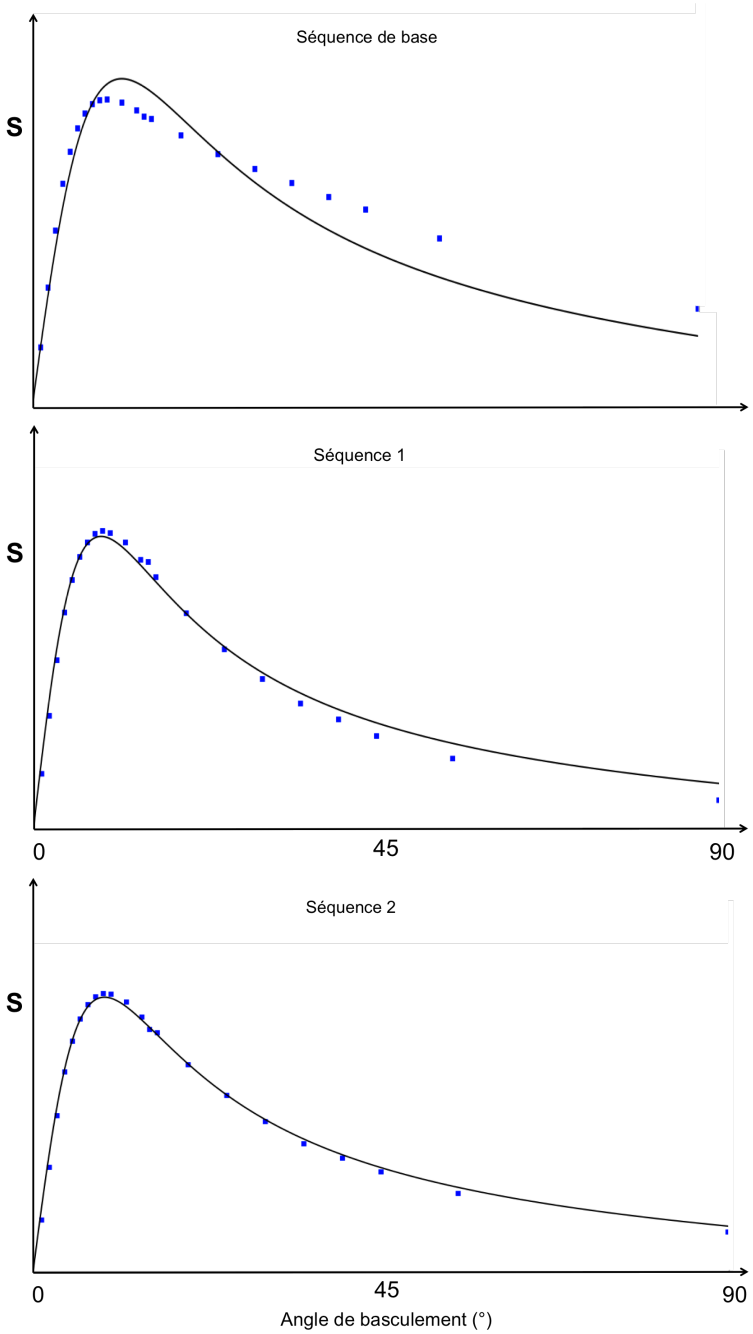

FIGURE 4.3 – Signal des 3 séquences SPGR à TR=10ms et TE=3ms en fonction de l'angle de basculement prescrit, et ajustement sur le signal théorique

Il y a cependant une différence dans la qualité de l'image pour les TR très courts, illutrée figure 4.4: la séquence n°2 présente parfois un artéfact sous forme d'une raie très intense, tandis que la séquence n°3 présente un bruit supplémentaire, différent du bruit Gaussien habituellement présent dans le signal, et qui provient probablement d'artéfacts dus aux courants de foucault [99]. Cet artéfact peut être atténué par une limitation de l'amplitude maximum du gradient de spoiling ou par un allongement du temps d'application de ce gradients.

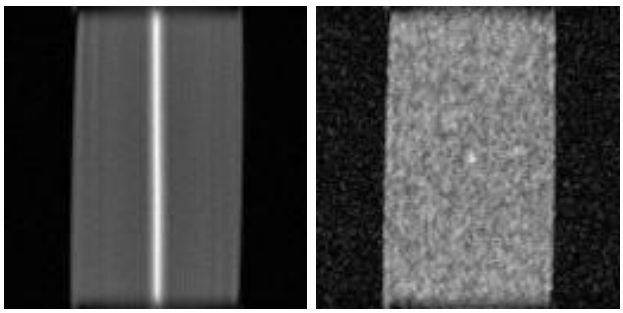

FIGURE 4.4 – Artefacts apparaissant sur l'image avec la séquences n°2 (à gauche) et la séquence n°3 (à droite) lors de l'utilisation de TR très courts (2ms)

4.3.3 Conclusion

Les 2 séquences modifiées ont un comportement proche du modèle théorique de la séquence SPGR, mais sont parfois sujettes à des artéfacts lorsqu'on réduit trop les délais caractéristiques de la séquence. La réduction du temps de répétition atteint ses limites en imagerie quantitative. Les limites imposées par le matériel, principalement les temps de montée des gradients ne permettent pas toujours de réaliser le chronogramme théorique de la séquence. En conséquence, le spoiling est imparfait si des TR très courts sont imposés, causant des artéfacts ou un biais dans le signal. La mise en œuvre d'une méthode de spoiling RF [27] associée au spoiling par les gradients améliorerait qualitativement et quantitativement le signal de la séquence en imagerie rapide.

4.4 Gestion du mouvement respiratoire

Le foie est l'organe le plus affecté par les mouvements respiratoires à cause de sa position directement sous le diaphragme. Il subit aussi dans une moindre mesure des déformation causées par le contact avec la pointe du cœur ainsi que des déformations dues au mouvement péristaltiques du tube digestif. Ces mouvements sont globalement orientés dans la direction antéro-postérieure. Chez le petit animal, selon le mode d'anesthésie, leur fréquence varie entre 40 et 120 mouvements par minute. L'IRM étant une technique particulièrement sensible aux mouvements, l'imagerie hépatique clinique se fait la plupart du temps lors de courtes périodes (20-30sec) d'apnées successives. En imagerie du petit animal, l'acquisition doit se faire en respiration libre, il faut donc compenser les effets des mouvements par d'autres solutions.

4.4.1 Synchronisation respiratoire et imagerie quantitative

Pour éviter les artéfacts liés au mouvement respiratoire chez un animal en respiration libre, la synchronisation de la séquence sur le signal respiratoire de l'animal est couramment utilisée. Le signal provient d'un capteur pneumatique de pression placé sous l'abdomen de l'animal, relié à un PC équipé d'une carte d'acquisition. Ce signal, illustré dans la figure 4.5, a généralement une forme en créneau, avec un palier relativement long (rapport cyclique d'environ 75%) pendant lequel les mouvements sont faibles. Le logiciel de contrôle fixe un seuil qui permet de détecter le début et la fin de chaque palier, et déclenche l'acquisition de la séquence uniquement pendant ces paliers.

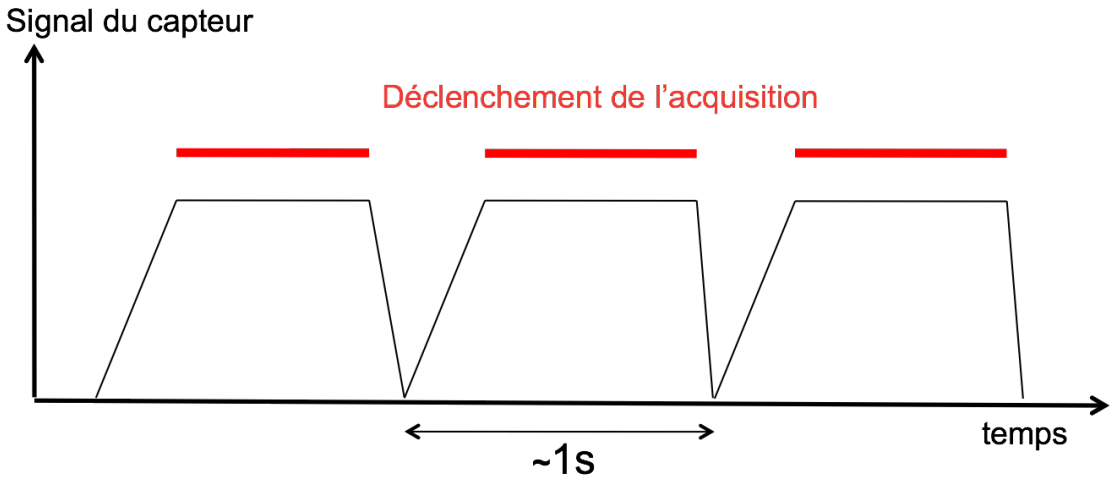

FIGURE 4.5 – Représentation schématique du signal respiratoire et du déclenchement synchronisé de l'acquisition

En IRM dynamique quantitative, ce type de synchronisation pose plusieurs problèmes. D'abord, le temps d'acquisition est allongé, en moyenne d'environ 30%, selon le profil du signal de respiration. Plus grave, le pas de temps n'est plus constant mais varie selon les déclenchements imposés par le signal du capteur de pression. Il n'est plus possible de connaître l'évolution temporelle réelle du signal. Enfin, les coupures et déclenchements de l'acquisition équivalent à une modification du TR de la séquence, provoquant une perte du régime d'équilibre dynamique de la séquence que nous utilisons (cf figure 2.9). Cette option est donc totalement exclue pour l'imagerie dynamique quantitative, et sera réservée à l'imagerie anatomique.

4.4.2 Effets du mode d'anesthésie

L'anesthésie affecte le contrôle de la respiration [100] et peut notamment entraîner une diminution du rythme respiratoire accompagnée d'une augmentation du volume d'inspiration. En IRM *in vivo* chez le petit animal, les animaux sont généralement anesthésiés soit par voie gazeuse avec un flux continu d'isoflurane, soit par une injection d'un mélange de kétamine et de xylazine par voie intrapéritonéale. L'anesthésie gazeuse permet de maintenir l'animal anesthésié sans limite de temps et d'ajuster la dose d'isoflurane au cours de l'expérience si besoin. Cependant, les mouvements respiratoires des animaux ainsi endormis sont ralentis et fortement amplifiés. De plus l'effet de l'anesthésique est parfois instable et nécessite une surveillance continue. L'anesthésie par voie intrapéritonéale maintient l'animal endormi pendant 1h à 2h et nécessite de bien calculer la dose injectée. En revanche, les mouvements respiratoires sont plus proches de la respiration naturelle, donc plus rapides et moins amples. Les effets du mouvement sur les images en IRM sont donc nettement moins marqués lorsqu'on utilise l'anesthésie par voie intrapéritonéale.

4.4.3 Effets de la géométrie de l'acquisition

En imagerie 2D, les effets les plus délétères du mouvement sont les mouvements qui traversent le plan de coupe: si d'une excitation à l'autre, des volumes différents de matière sont excités, on obtient une image brouillée comme sur la figure 4.6. Dans la direction de codage de phase, il peut apparaître des artefacts de réplication dus au mouvement des protons dans le gradient de codage de phase. Ces artéfacts peuvent néanmoins être corrigés ou atténués. La direction de codage en fréquence est peu affectée par le mouvement. Il est donc avantageux d'acquérir des données en 3D, en plaçant la direction du codage de fréquence dans l'axe suivant lequel les mouvements sont les plus amples.

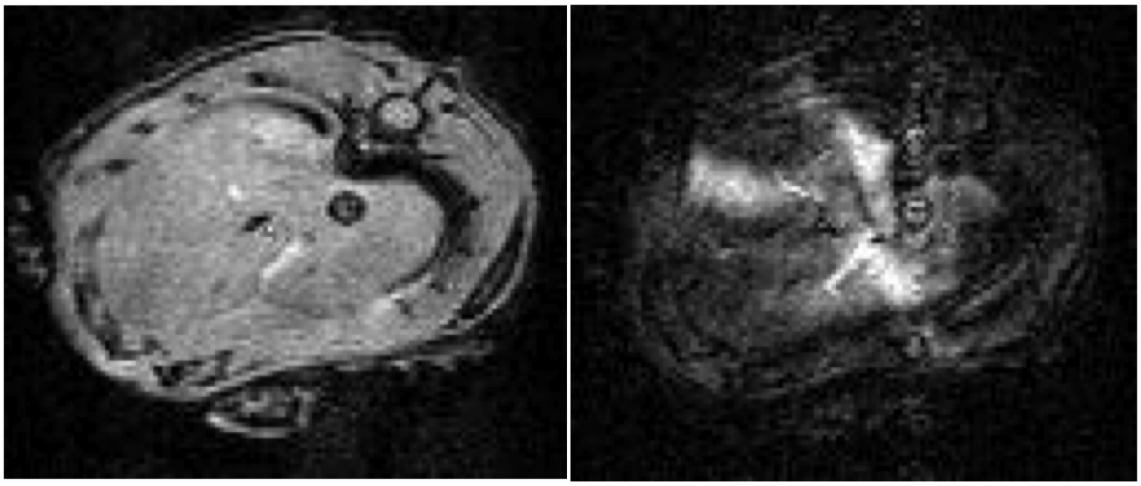

FIGURE 4.6 – Images acquises avec une séquence SPGR 2D axiale illustrant l'effet du mouvement respiratoire. A gauche: acquisition avec synchronisation respiratoire moyennée sur 10 accumulations. A droite: image acquise une fois sans synchronisation, corrompue par les mouvements respiratoires

4.4.4 Méthodes de correction de mouvement

Outre la synchronisation respiratoire, qui doit être écartée en imagerie quantitative, il existe des méthodes permettant de limiter ou de corriger l'effet des mouvements physiologiques en IRM. Les techniques d'écho navigateur consistent à acquérir à intervalle de temps régulier une image d'une seule ligne, généralement coupant le diaphragme, qui permet d'enregistrer les mouvements au cours du temps de l'acquisition pour corriger ou synchroniser l'acquisition de l'image. Cependant les acquisitions supplémentaires allongent le temps d'acquisition et peuvent affecter le régime d'équilibre dynamique, ce qui limite son utilisation en imagerie dynamique. La technique ROPE consiste à réarranger l'ordre d'acquisition des pas de codages de phase selon la respiration [101]. La technique PROPELLER [102] est basée sur le recalage de projections radiales dans l'espace k en plusieurs étapes élémentaires (translation, rotation). Une catégorie de méthodes prometteuses pour améliorer la robustesse aux mouvements se base sur des techniques de compressed sensing, couplées avec une acquisition incohérente [103]: les pas de codage de phases sont acquis dans un ordre totalement aléatoire afin de détruire les effets de cohérence, puis les pas de codage corrompus par les mouvements respiratoires sont éliminés, et les données manquantes sont interpolées. Lors d'une acquisition cartésienne standard, le mouvement respiratoire dont la durée typique est de l'ordre de 1s affecte des lignes contiguës du plan de Fourier. Si le mouvement se produit lors de l'acquisition des lignes centrales, l'impact sur l'image est très fort. Utiliser une acquisition aléatoire ou incohérente des lignes du plan de Fourier permet d'éviter que des données contiguës soient affectées par le mouvement et donc facilite l'interpolation des données manquantes du plan de Fourier.

4.5 Effets du flux sanguin

Le flux sanguin peut produire deux types d'effets sur le signal en IRM dynamique, qui faussent l'estimation des fonctions d'entrées artérielles et veineuses et altèrent la qualité de l'image. Le premier effet est lié au flux qui traverse la coupe sélectionnée dans une séquence en régime d'équilibre dynamique (i.e. à TR court). Le sang au travers de la coupe qui est excitée étant constamment renouvelé, le régime d'équilibre dynamique n'est jamais atteint: cela se traduit par un signal hyper intense du sang traversant la coupe (figure 4.7). Cet effet est particulièrement visible en imagerie 2D, lorsque le flux sanguin traverse le plan de coupe. Des méthodes d'acquisition [104] et de post traitement [105] ont été développées pour corriger l'effet sur le signal du flux à travers une coupe. Il est aussi possible de s'affranchir de cet effet en utilisant un mode d'acquisition 3D sans sélection

de coupe, ou avec une coupe épaisse.

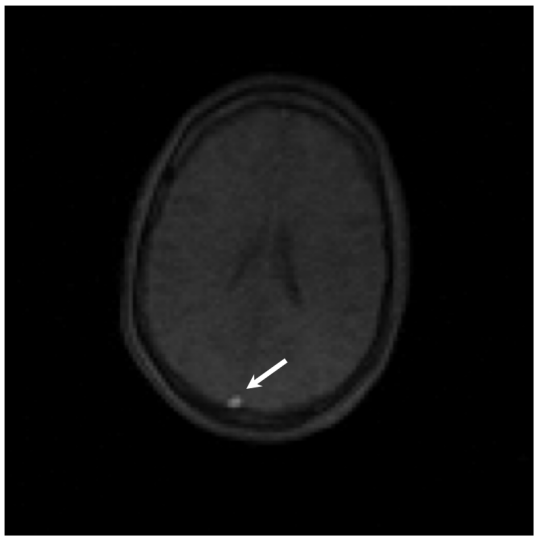

FIGURE 4.7 – Illustration de la saturation du signal sur une image 2D de cerveau humain: signal hyperintense d'un vaisseau traversant le plan de coupe

Le deuxième effet est un artéfact de réplication dans la direction du codage de phase, causé par le déplacement des protons lors de l'acquisition. Des images fantômes des vaisseaux apparaissent tout le long de la direction de codage de phase, ce qui est particulièrement pénalisant pour la mesure des fonction d'entrées. le foie est traversé par deux grands axes vasculaires: l'aorte et la veine cave inférieure, dont les débits importants sont une source d'artéfacts majeurs. La figure 4.8 montre les artefacts de réplications pouvant apparaître au niveau du foie.

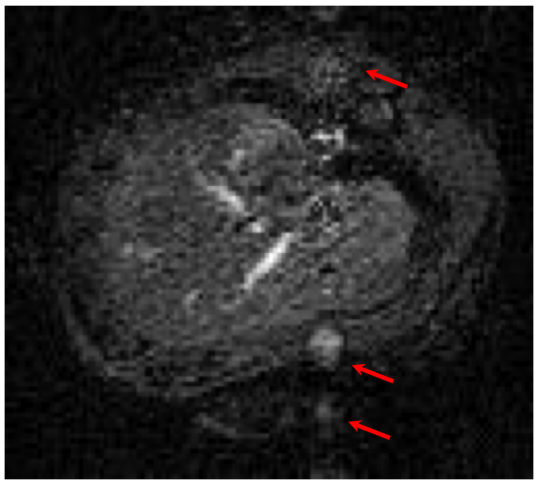

FIGURE 4.8 – Artéfacts de réplication de l'aorte et de la veine cave inférieure dans une coupe axiale de foie de rat

4.6 Mise au point du protocole

Cette section présente le protocole expérimental que j'ai développé et les premiers résultats obtenus en IRM de perfusion chez le petit animal. Pour des raisons techniques, le protocole présenté n'a pas pu être appliqué de façon complète et dans des conditions idéales en une seule fois. Une première série d'acquisitions a permis d'obtenir des images dynamiques de qualité, mais la méthode de mesure de l'angle de basculement n'avait pas encore été développée. D'autres acquisitions ont

été effectuées par la suite, sur un autre modèle de souris, avec une vraie cartographie de B_1 et de T_1, mais avec un système d'anesthésie moins adapté à l'imagerie hépatique. Les résultats présentés résultent donc de la synthèse de plusieurs séries d'expériences.

4.6.1 Préparation des animaux

Les animaux sont placés sur un support en matériaux amagnétiques. Une couverture chauffante asservie en température régule la température corporelle de l'animal. La sonde de température doit être soigneusement placée, à l'extrémité de la couverture, car des artéfacts causés par des éléments métalliques de la sonde de température peuvent apparaître. Un capteur de pression pneumatique placé sous le ventre de l'animal et relié à un PC à l'extérieur de la cage de Faraday permet de surveiller le rythme respiratoire. L'anesthésie se fait par une injection intrapéritonéale d'un mélange de kétamine et de xylazine ($5,5\mu L.g^{-1}$), administrée 5 à 10 minutes avant le début de l'acquisition. La durée de la sédation varie de 1h à 2h selon les individus. Pour l'injection, un perfuseur 27GA avec un flexible long d'environ 40cm, préalablement rempli de la solution de Gd-DOTA à injecter, est posé dans une veine latérale de la queue. Ainsi il est possible de placer la seringue à l'entrée du tunnel de l'IRM pour injecter manuellement l'agent de contraste pendant l'acquisition. Toutes les acquisitions quantitatives sont réalisées en respiration libre, sans trigger respiratoire, le capteur de respiration étant uniquement utilisé pour surveiller l'état de sédation de l'animal.

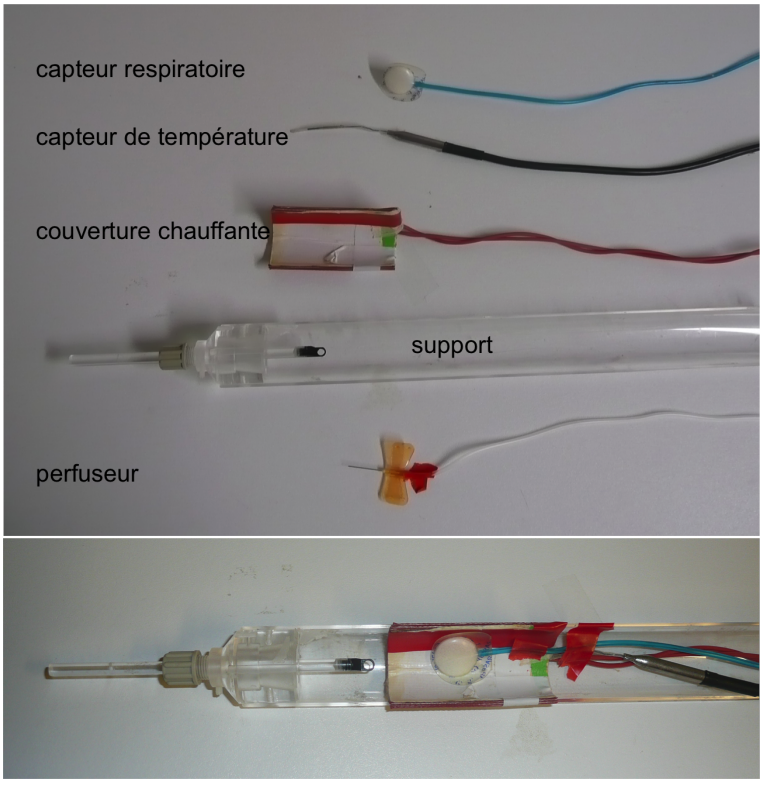

FIGURE 4.9 – Eléments utilisés pour le conditionnement des souris pendant l'acquisition

Une première mise au point du protocole a été effectué sur un modèle de souris atteinte de fibrose hépatique induite, dans le cadre de tests préliminaires d'un agent protecteur de la fibrose en collaboration avec l'unité INSERM U991 (foie, métabolisme et cancer), la plate forme H2P2 d'histopathologie et l'université des Emirats Arabes Unis. Les sujets étudiés sont des souris femelles C57Bl/6JRj âgées de 10 semaines, pesant 25 à 30g. La fibrose hépatique est induite par un traitement à base de CCl_4. Plusieurs groupes de souris on été étudiés, avec différentes durées d'induction de la fibrose (3 semaines et 6 semaines), différents traitements protecteurs (*chlorella vulgaris, silimarin* et absence de traitement). Les analyses histologiques réalisées après l'examen IRM ont permis de relever des stades de fibroses F0, F1 et F2 sur l'échelle METAVIR.

4.6.2 Détail du protocole et choix de la géométrie d'acquisition

Le protocole complet comporte une mesure du T_1 initial des tissus, une mesure de l'angle de basculement, une acquisition dynamique de perfusion et une acquisition haute résolution du système vasculaire. La chronologie de l'expérience qui est proposée est la suivante:

- Une cartographie T_1 sans injection de produit de contraste, pour déterminer la valeur initiale de T_1 dans les tissus (durée: environ 5min)
- Une séquence dynamique pondérée T_1 avec injection d'agent de contraste (durée: environ 10min)
- Une cartographie d'angle de basculement pour améliorer la précision à la fois dans l'étape de cartographie T_1 et dans l'étape de quantification dynamique de l'agent de contraste (durée: environ 10-15min)
- Une image pondérée T_1 en 3D haute résolution rehaussée par agent de contraste, pour visualiser le système vasculaire (durée: environ 15min)

Pour faciliter le traitement et limiter les opérations de recalage nécessaires, toutes les étapes sont réalisées avec la même incidence coronale et le même champ de vue $(5,75x4,32x3,20cm^3)$. Toutes les acquisitions sont en 3D, sauf pour la cartographie B_1 qui est réalisée en 2D multi-coupes, en raison du long TR utilisé. Néanmoins, l'utilisation d'une séquence rapide pour la mesure d'angle de basculement [89, 90] devrait permettre d'aboutir à un protocole complet en 3D. Comme la cartographie d'angle de basculement nécessite une relaxation complète, cette étape est réalisée après la séquence dynamique, pour profiter du raccourcissement de T_1 produit par l'agent de contraste et ainsi raccourcir le temps d'acquisition. L'imagerie vasculaire 3D est réalisée après l'acquisition, en exploitant le rehaussement de contraste tardif.

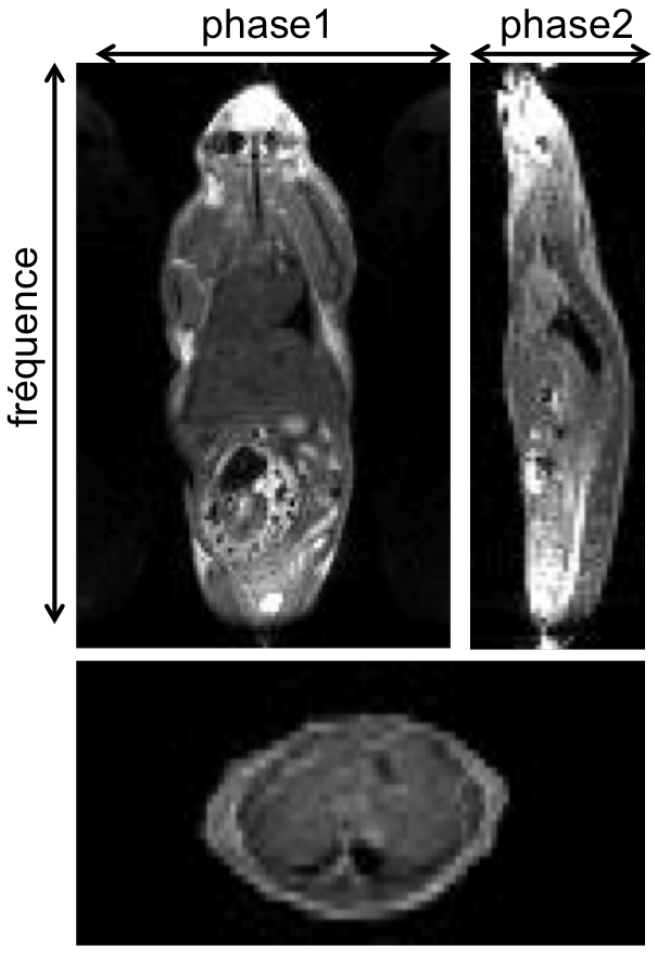

FIGURE 4.10 – Géométrie de l'acquisition 3D corps entier

4.6.3 Cartographie B_1

La carte de l'angle de basculement est utilisée lors du calcul de la carte de T_1, pour tenir compte de la valeur réelle de l'angle et de ses variations spatiales. L'angle de basculement a été calculé en appliquant la méthode Low Angle Mapping avec la séquence SPGR. Trois images sont acquises avec des angles de 2°, 12° et 90° et un TR de 3s. Lors de la réalisation de la cartographie d'angle de basculement, le rapport signal sur bruit a beaucoup plus d'importance que la résolution. En effet, obtenir un bon rapport signal sur bruit est primordial, pour ne pas ajouter du bruit supplémentaire lors de la correction des cartes de T_1. Pour limiter le temps d'acquisition, une géométrie 2D est utilisée avec une matrice 128x64 (64 pas de codage de phase), et 10 coupes. Une résolution supérieure n'apporte aucun bénéfice sur la quantification de T_1 et de l'agent de contraste, car on ne s'intéresse qu'aux variations spatiales du champ B_1 émis et pas à des détails anatomiques. Les cartes sont calculées avec le logiciel ImageJ et lissées par un filtre Gaussien pour atténuer les discontinuités éventuelles causées par des artefacts de déplacement chimique ou de susceptibilité magnétique. Les acquisitions sont réalisées après l'étape d'imagerie dynamique, donc en présence d'agent de contraste. Ainsi, les T_1 des tissus sont raccourcis, ce qui permet d'obtenir une relaxation complète avec un TR de 3s, et de réduire le temps total d'acquisition.

4.6.4 Cartographie T_1

Une cartographie de T_1 en géométrie 3D corps entier est réalisée avec une séquence SPGR et la méthode de l'angle variable, en s'appuyant sur le travail préliminaire d'optimisation décrit dans le chapitre 3. Pour TR=3,18ms, les angles optimaux ont été déterminés à partir d'une valeur approximative de T_1 de 1 seconde trouvée dans la littérature pour le foie à 4,7T [106, 107]. La littérature concernant les mesures de T_1 dans le foie est assez rare, et porte le plus souvent sur des champs de 1,5T et 3T. Les méthodes d'optimisation numériques préconisent pour cette configuration $\alpha_1 = 2°$ et $\alpha_2 = 12°$. La matrice d'acquisition utilisée est de 192x128x32 et chaque image est accumulée 10 fois pour un temps d'acquisition total de 2min par image. Les cartes de T_1 sont calculées avec le logiciel ImageJ, à partir de l'équation 3.1, en tenant compte de la valeur réelle de l'angle de basculement mesurée précédemment.

4.6.5 Imagerie dynamique réhaussée par agent de contraste

Pour l'acquisition dynamique, nous avons utilisé la même séquence et la même géométrie que pour la cartographie T_1: une séquence SPGR 3D avec TR=3,18ms, TE=1,4ms et une matrice 192x128x32. D'après les simulations Monte Carlo, en considérant une gamme de concentrations de $1.10^{-4} mol.L^{-1}$ à $1.10^{-2} mol.L^{-1}1$, l'angle optimal est compris entre 13° et 14°. Pour économiser du temps lors de l'étape de mesure d'angle, nous avons choisi un angle de 12°, le même que pour la mesure de T_1, et qui fournit une précision comparable. La matrice initiale d'acquisition est la même, mais un facteur d'accélération key-hole de 2 est appliqué dans chacune des 2 directions de codage de phase, ce qui divise le temps d'acquisition par 4. Le temps d'acquisition est alors de 2,44s par image et 200 images sont acquises au total en 8min. L'injection est réalisée manuellement après environ 30s d'acquisition, sous forme de bolus à $0,5 mmol.kg-1$ pour avoir une bonne estimation du signal de base moyennée sur 10 images. Nous avons proposé un mode de reconstruction inspiré des techniques radiales ou spirales en "fenêtre glissante", mais appliqué à l'acquisition cartésienne. Il est possible d'améliorer encore la résolution temporelle en reconstruisant une image intermédiaire à chaque demi espace de Fourier: la deuxième moitié des données acquises pour l'image N est concaténée avec la première moitié des données acquises pour l'image N+1 pour former un espace de Fourier complet, qui donne par transformée de Fourier inverse l'image N+1/2. Cette technique de reconstruction est avantageuse car elle consiste simplement à mieux reconstruire, sans modifier l'information contenue dans le signal et sans sacrifier le rapport signal sur bruit comme c'est le cas en acquisition demi-Fourier.

4.6.6 Imagerie à haute résolution du système vasculaire

Le contraste rehaussé 20min après l'injection du bolus de Gd-DOTA met en évidence le système vasculaire. Les étapes de cartographies $T1/B1$ et d'imagerie dynamique étant relativement courtes (20-30min), du temps supplémentaire peut être utilisé pour exploiter le rehaussement de contraste fourni par l'agent de contraste. Une image pondérée T_1 acquise avec le même champ de vue que l'acquisition dynamique mais avec une meilleure résolution et un rapport signal sur bruit plus élevé permet de localiser précisément les structures importantes du système vasculaire. Notamment, sur les images issues de l'acquisition dynamique, les sections principales de la veine porte et de la veine hépatique sont souvent très proches voire presque confondues. Les images en haute résolution permettent de séparer et de mieux définir les régions d'intérêt dans lesquelles sont mesurés les signaux. La séquence utilisée est toujours une séquence SPGR, avec TR=3,8ms, et TE=1,6ms, et avec un angle de basculement de 12° qui fournit à la fois un bon contraste T_1 et un bon rapport signal sur bruit. La taille de la matrice d'acquisition est de 256x128x92, ce qui correspond à un voxel isotrope de $350\mu m$ de côté. La géométrie 3D isotrope est un atout considérable pour la reconstruction et la visualisation des données selon différents plans de coupe. Le nombre d'acquisitions est à définir en fonction du temps restant à consacrer pour l'acquisition anatomique.

4.7 Traitement des données et résultats

4.7.1 Cartes de B_1 et T_1

Les cartes de B_1 et de T_1 présentées dans cette section correspondent à des acquisitions réalisées par la suite lors d'une autre campagne de mesures, sur des souris porteuses de carcinome hépatocellulaire, avec un système de gradient et d'antennes différents. La séquence et la géométrie utilisées sont les mêmes, mais avec TR=5ms, et les angles optimisés correspondants $\alpha_1 = 5°$ et $\alpha 2 = 25°$. La figure 4.11 montre une coupe de la carte de B1 calculée avec la méthode Low Angle Mapping pour un angle de 5°.

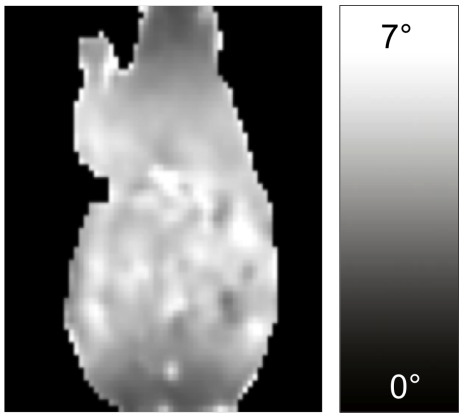

FIGURE 4.11 – Carte d'angle de basculement sur une souris calculée avec la méthode Low Angle Mapping, pour un angle prescrit de 5°

La figure 4.12 montre les cartes de T_1 calculées à partir des images à 5° et 25°, avec et sans correction de l'angle de basculement. La carte de T_1 corrigée est plus juste (en accord avec les valeurs de la littérature) et surtout plus uniforme que la carte non corrigée. Le champ de vue sur la carte de T_1 non corrigée est tronqué aux extrémités à cause de la décroissance de l'angle de basculement (figure 4.11), tandis que la carte corrigée permet la quantification sur un champ de vue plus large. Une décroissance de T_1 subsiste sur les bords inférieur et supérieur car la méthode Low Angle Mapping montre ses limites lorsque les variations spatiales de B_1 sont trop importantes, comme cela a été montré dans le chapitre 3 (figure 3.20 page 67). Néanmoins, la correction est satisfaisante sur le champ de vue utile pour l'expérience, qui comprend le tronc de l'animal du

cœur aux reins.

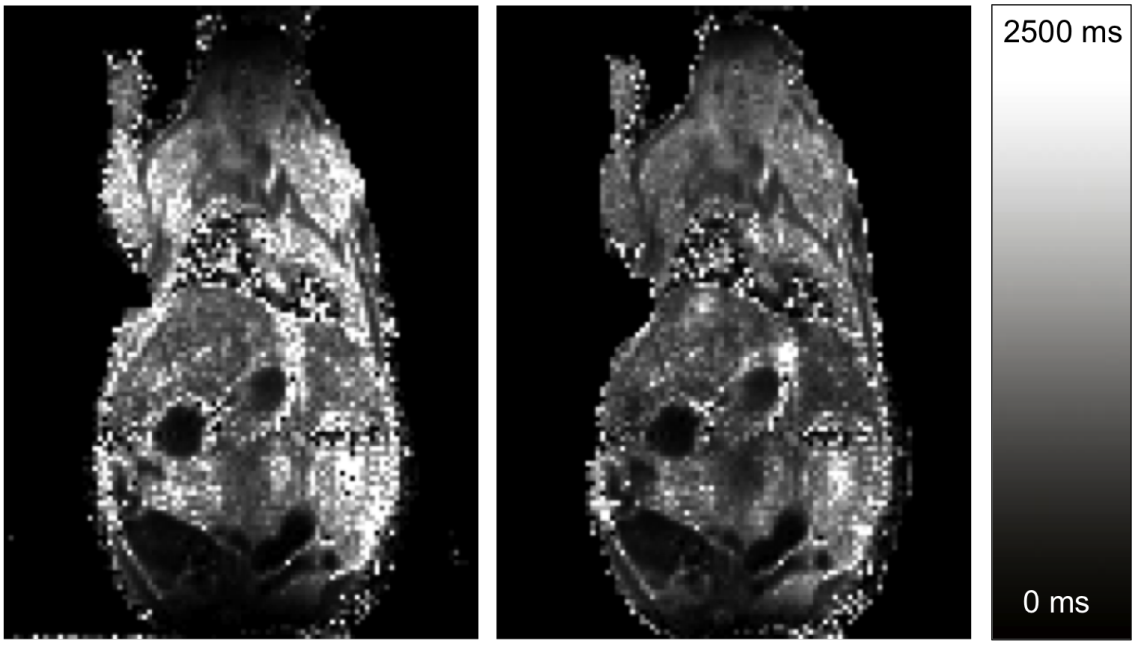

FIGURE 4.12 – Cartes de T_1 chez la souris obtenues avec une séquence SPGR avec TR=5ms, $\alpha_1 = 5°$ et $\alpha_1 = 25°$. A gauche: sans correction de l'angle de basculement. A droite: avec correction de l'angle par la méthode Low Angle Mapping

Les mesures donnent $T_1 = 950ms$ pour le foie et $T_1 = 2200ms$ pour les vaisseaux sanguins. Cependant la mesure de T_1 dans le foie est perturbée par la présence de graisse abdominale, dont le T_1 est plus court (500ms). La graisse abdominale, qui est à la fois source d'artefacts de déplacement chimique et de biais dans la mesure du T_1 hépatique, est un problème qui reste à traiter.

4.7.2 Images d'angiographie corps entier

La figure 4.13 montre l'image 3D corps entier de la souris obtenue avec une séquence SPGR pondérée T_1 avec une résolution isotrope de $350\mu m$, vue selon les 3 incidences d'acquisition. Ces images permettent une localisation précise et rapide des arbres vasculaires importants: aorte abdominale, système veineux portal et système veineux hépatique (figure 4.14). Il est ainsi possible de distinguer 3 à 4 niveaux d'embranchements dans les arbres portal et hépatique. La première utilité de ces images est d'aider à définir des régions d'intérêt pour la mesure du signal sur les images issues de l'acquisition dynamique, dont la résolution est nettement plus faible. Après segmentation des arbres vasculaires, les images peuvent aussi être réutilisées dans le cadre de travaux de simulation de la vascularisation hépatique [108, 48]. De telles simulations pourraient notamment aider à mieux comprendre le mécanisme d'arrivée d'un bolus d'agent de contraste dans le foie. Il serait également intéressant d'étudier l'effet d'une fibrose de stade croissant sur la structure de l'arbre vasculaire.

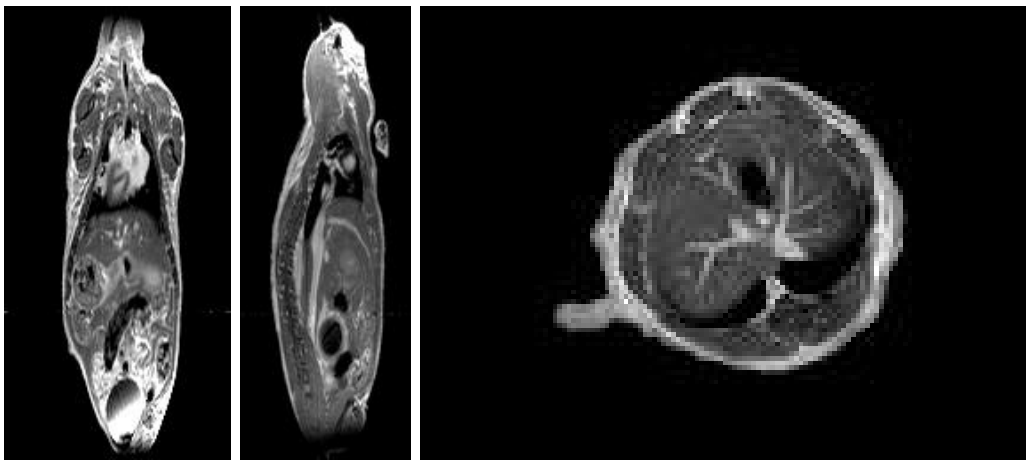

FIGURE 4.13 – Imagerie 3D résolue réhaussée par agent de contraste: localisation du système vasculaire

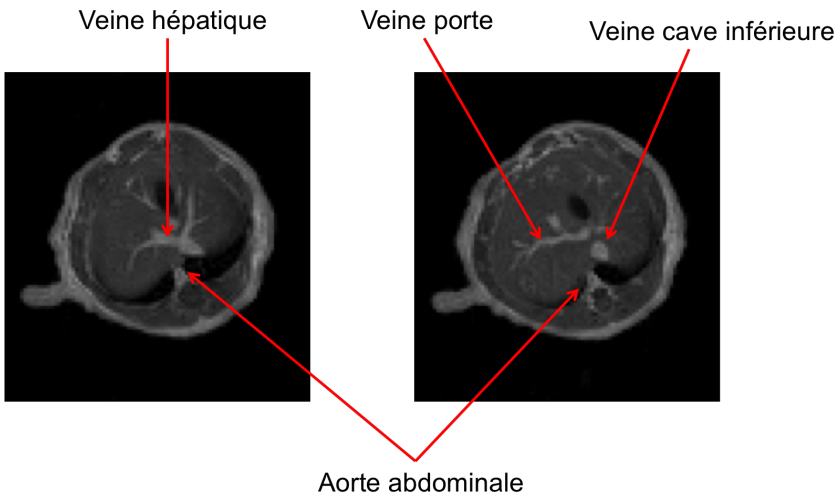

FIGURE 4.14 – Localisation des structures vasculaires sur les images anatomiques rehaussées

4.7.3 Traitement des données d'IRM dynamique

Les images dynamiques obtenues avec un temps d'acquisition de 3,25s (1,6s en reconstruction intercalée) permettent de visualiser clairement l'arrivée du bolus par la voie artérielle, puis l'arrivée du bolus par la voie portale, le rehaussement du foie, et enfin l'évacuation progressive de l'agent de contraste. La géométrie 3D permet de voir le passage de l'agent de contraste dans l'ensemble de l'organisme, notamment l'arrivée du bolus dans le cœur et son évacuation par les reins et son accumulation dans la vessie. La figure 4.15 montre une vue coronale prise aux principales étapes de l'expérience.

Mesure du signal

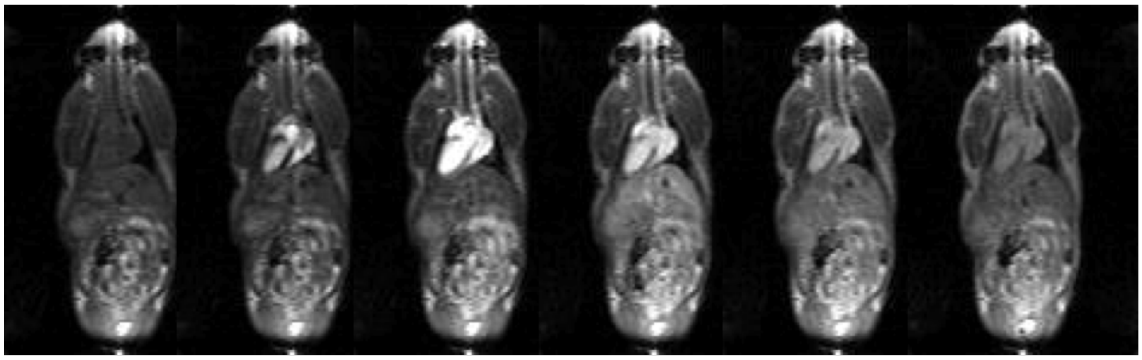

FIGURE 4.15 – Extraits de l'acquisition dynamique montrant les différentes phases de l'acquisition. de gauche à droite: avant injection, phase artérielle (+5sec), phase portale (+12sec), rehaussement du foie (+18s), phase d'évacuation (+25s), phase tardive (+5min)

La géométrie 3D corps entier est avantageuse pour la définition des régions d'intérêts dans lesquelles sont mesurées les fonctions d'entrées. Les figures 4.16, 4.17 et 4.18 montrent que le signal peut être recueilli dans les 3 dimensions de l'espace et qu'il est possible de définir des ROI dans différents plans de coupe, afin de multiplier le nombre de voxels pris en compte, et donc la précision de la mesure. L'aspect corps entier est un avantage en terme de fiabilité: si la mesure de la fonction d'entrée artérielle est rendue difficile à cause de mouvements physiologiques, ou de la proximité de la veine cave inférieure, la fonction d'entrée artérielle peut toujours être mesurées dans un ventricule du cœur.

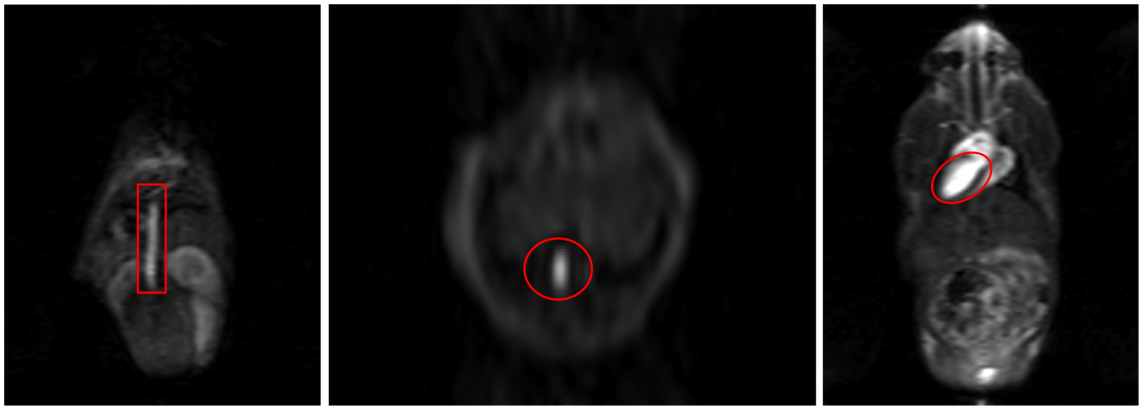

FIGURE 4.16 – Visualisation de l'arrivée de l'agent de contraste dans l'aorte abdominale en vue axiale et en vue coronale, et visualisation de l'arrivée de l'agent de contraste dans le cœur

La figure 4.17 montre le rehaussement de la veine porte lors de la phase portale, en vue axiale et en vue coronale. Dans ces 2 plans peuvent être définies les régions d'intérêt dans lesquelles est mesurée la fonction d'entrée portale. Le nombre de voxels considérés est faible (4 à 7 pixels) comparé aux régions d'intérêts qui peuvent être définies dans l'aorte, mais suffisant pour obtenir une courbe de rehaussement du signal. Des effets de volume partiels sont visibles sur certains voxels, à cause de la taille du vaisseau qui est inférieure à la résolution, ce qui peut conduire à des erreurs dans l'estimation de la concentration. Il peut être envisagé de modéliser cet effet de volume partiel en considérant un signal biexponentiel (mélange de parenchyme hépatique et de vaisseaux sanguin) pour le corriger *a posteriori*.

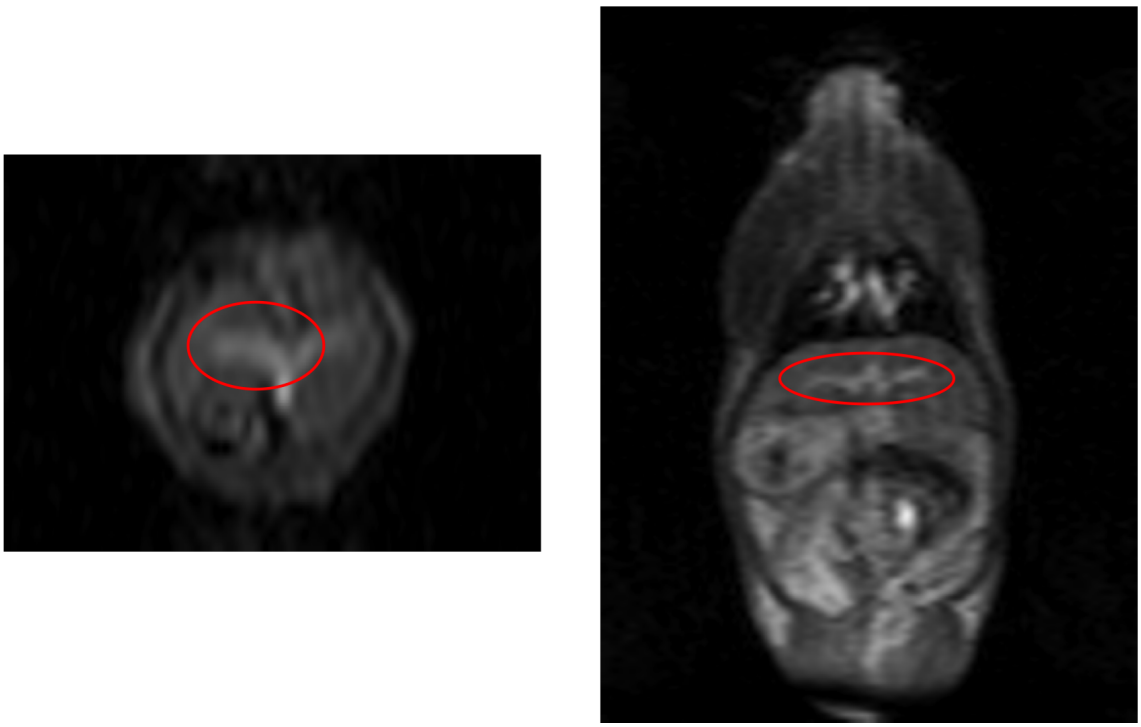

FIGURE 4.17 – Visualisation de l'arrivée de l'agent de contraste dans la veine porte en vue axiale et en vue coronale

La figure 4.18 montre le rehaussement qui apparaît dans la veine hépatique après le rehaussement du foie, et qui traduit l'évacuation de l'agent de contraste. Les modèles habituellement utilisés en IRM dynamique hépatique ne tiennent généralement pas compte de la concentration de l'agent de contraste dans la veine hépatique [36, 50, 109]. La façon d'exploiter cette information supplémentaire reste à déterminer, mais la connaissance du flux de sortie de l'agent de contraste peut probablement aider à un meilleure détermination de la constante de sortie dans un modèle compartimental faisant apparaître la concentration et le flux dans la veine hépatique au lieu d'un temps de transit moyen de l'agent de contraste dans le foie ($1/k_2$ dans le modèle monocompartimental à double entrée page 36).

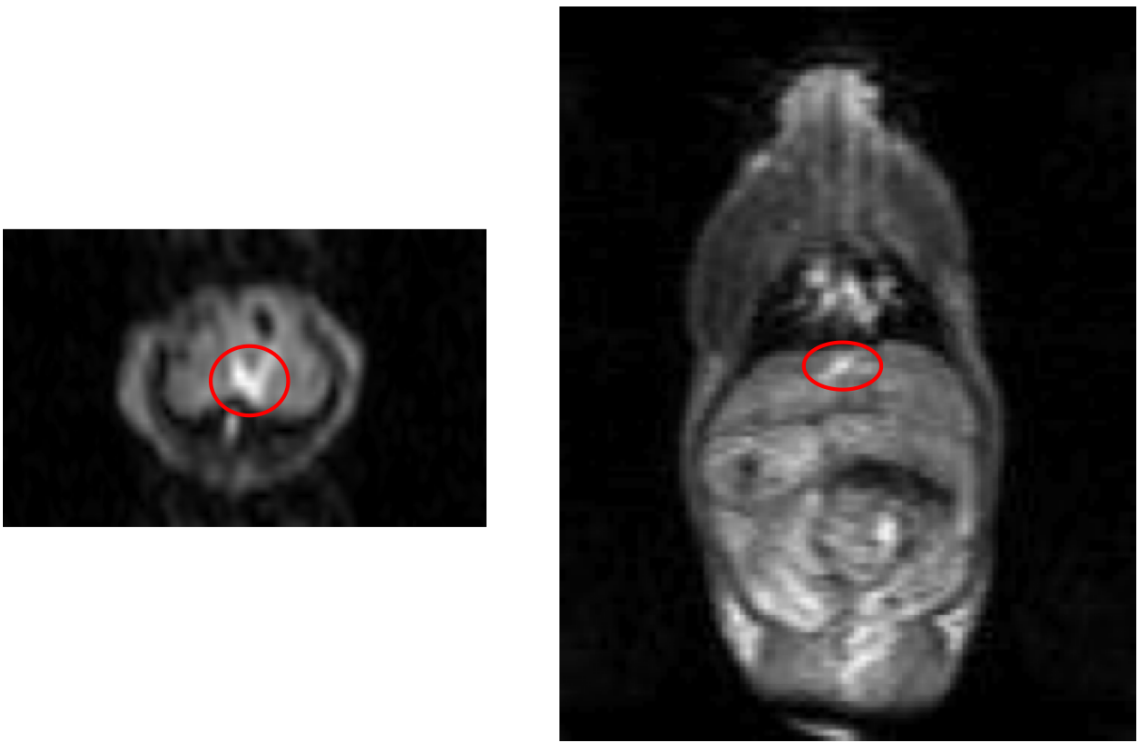

FIGURE 4.18 – Visualisation du passage de l'agent de contraste dans la veine hépatique au moment de la phase de drainage, en vue axiale et en vue coronale

Les concentrations ont été calculées avec MATLAB à partir de l'équation 3.9 introduite page 56 et des mesures du signal au cours du temps dans les régions d'intérêt définies précédemment. Pour cette acquisition, les valeurs du T_1 initial ont été fixées à partir de valeurs trouvées dans la littérature, et de mesures faites par la suite sur d'autres souris. Le paramètre sur lequel subsiste une forte incertitude est la valeur de la relaxivité r_1 de l'agent de contraste dans chacun des tissus considérés. Il a été montré que cette valeur variait considérablement d'un tissu à un autre, mais aussi avec l'intensité du champ B_0 [106, 110, 111]. Nous avons proposé une correction des concentrations calculées à partir de deux informations connues *a priori* sur l'expérience: les concentrations initiales doivent être nulles, et les concentrations en phase tardive doivent être égales puisque le système est en quasi-équilibre [1]. Les concentrations calculées et corrigées sont montrées figure 4.19. La fonction d'entrée artérielle est particulièrement bien déterminée, avec un pic de concentration élevé et bref, et peu de bruit temporel. En revanche, la fonction d'entrée portale présente un pic assez bas, probablement sous estimé à cause des effets de volume partiel, ainsi qu'un bruit temporel important.

1. Les concentrations après 5 minutes varient très lentement, au rythme de l'évacuation de l'agent de contraste par voie rénale. Cela permet de faire l'approximation que les concentrations sont à l'équilibre

Calcul de la concentration

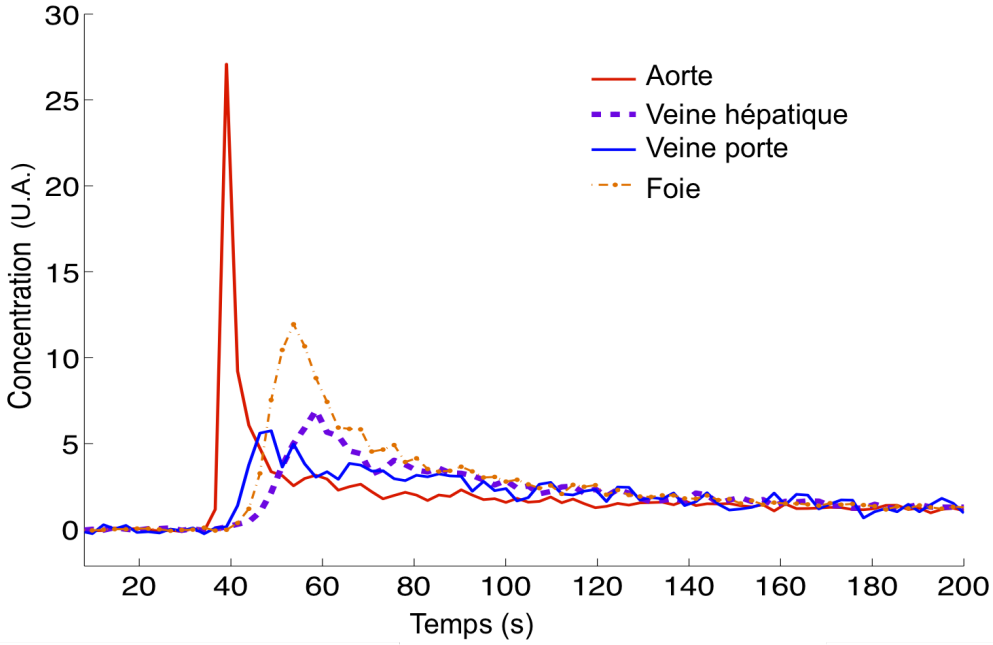

FIGURE 4.19 – concentrations

4.8 Application au carcinome hépatocellulaire: résultats préliminaires

4.8.1 Modèle animal

Le protocole expérimental développé a été appliqué à un modèle de souris génétiquement modifié (LPK/c-my mâles hétérozygotes, âgés de 6 mois), qui développe spontanément des carcinomes hépatocellulaires dans 60% des cas. L'objectif de l'étude était de détecter la présence de tumeurs, tester le protocole d'imagerie dynamique sur un modèle de tumeur hépatique, et si possible de caractériser la néovascularisation tumorale. S'agissant d'une étude préliminaire, les images ont été acquises sur seulement 2 souris.

4.8.2 Matériel et méthodes

Le protocole décrit précédemment n'a pas pu être appliqué dans des conditions idéales, les données présentées sont donc de qualité inférieure aux premières séries de mesures, en particulier pour l'acquisition dynamique. En effet, suite à des problèmes d'approvisionnement l'anesthésie par voie intrapéritonéale n'a pas pu être utilisée, donc les animaux ont été anesthésiés par un flux gazeux d'isoflurane. L'amplitude importante des mouvements respiratoires sous anesthésie gazeuse dégrade considérablement la qualité des images au niveau du foie. Une image anatomique avec un contraste T_2 est ajoutée au début des acquisitions pour dénombrer les tumeurs et mesurer leurs tailles. Une séquence RARE (écho de spin rapide multiécho) 3D a été utilisée, TR=1000ms, TE=23ms, une matrice 128x96x32, et un champ de vue englobant le tronc de l'animal. Pour les acquisitions des cartes de T_1 et l'imagerie dynamique, le TR a été allongé par rapport aux premières sur la base de deux constats: tout d'abord, un TR trop court est source d'artefacts liés aux limitations intrinsèque du système de gradients, et ensuite un temps d'acquisition de 5s par image est suffisamment court si on utilise la reconstruction intercalée des images. Le TR a donc été fixé à 5ms, et les angles de basculement à 5° et 25°, en suivant la logique d'optimisation définie dans le chapitre 3. Le temps d'écho, en revanche, doit être maintenu le plus court possible pour éviter les effets T_2^* lors du pic de

concentration à l'arrivée du bolus d'agent de contraste. La valeur de TE a donc été fixée à 1,5ms. La géométrie de l'acquisition est inchangée.

4.8.3 Résultats

La figure 4.20 montre une coupe de l'acquisition anatomique avec contraste en T_2. Les tumeurs sont très bien visibles en T_2, et l'acquisition 3D permet de déterminer précisément leurs dimensions et leur volume. En revanche, sur les images pondérées en T_1, les tumeurs ne sont pas différenciées du reste des tissus hépatiques.

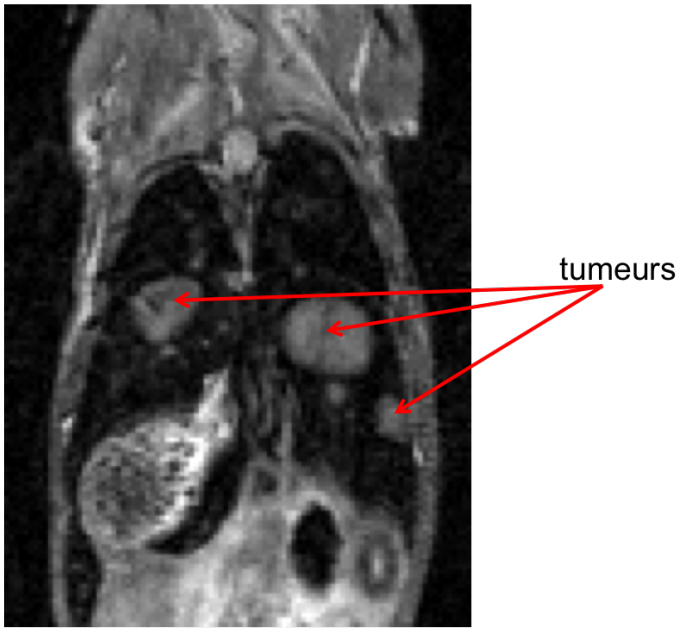

FIGURE 4.20 – Carcinomes hépatocellulaires visibles en contraste T_2 avec une séquence RARE 3D TR=1000ms et TE=30ms

Les cartes de B_1 et de T_1 obtenues ont été montrées dans les figures 4.11 et 4.12. La figure 4.21 montre le rehaussement du contraste dans le foie et dans deux tumeurs. La qualité de l'image est relativement médiocre à cause du matériel utilisé et du mode d'anesthésie. Notamment, la partie supérieure du foie est trop affectée par des artefacts de mouvement pour permettre une mesure du signal. Les mesures du signal ont donc été prises dans la partie basse du foie et dans deux tumeurs situées dans cette partie basse. Des régions d'intérêt ont pu être tracées dans l'aorte abdominale et dans la veine porte mais pas dans la veine hépatique qui était trop affectée par les mouvements du diaphragme.

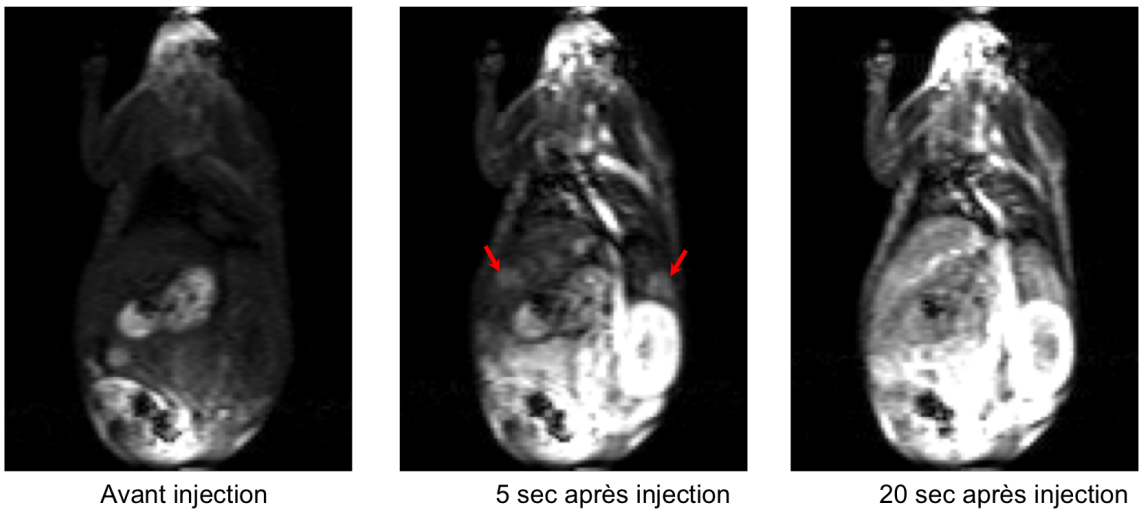

FIGURE 4.21 – Rehaussement du signal dans le foie et dans les tumeurs (indiqués par les flèches) après injection de l'agent de contraste

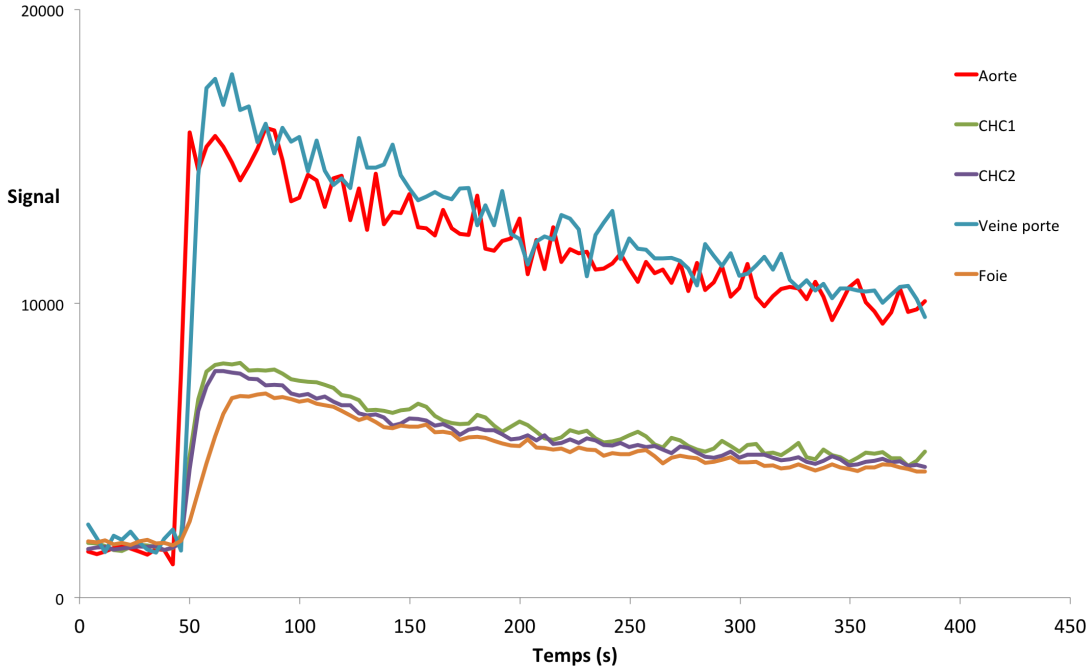

FIGURE 4.22 – Evolution temporelle du signal mesuré dans l'aorte, la veine porte, le tissu hépatique et dans deux CHC

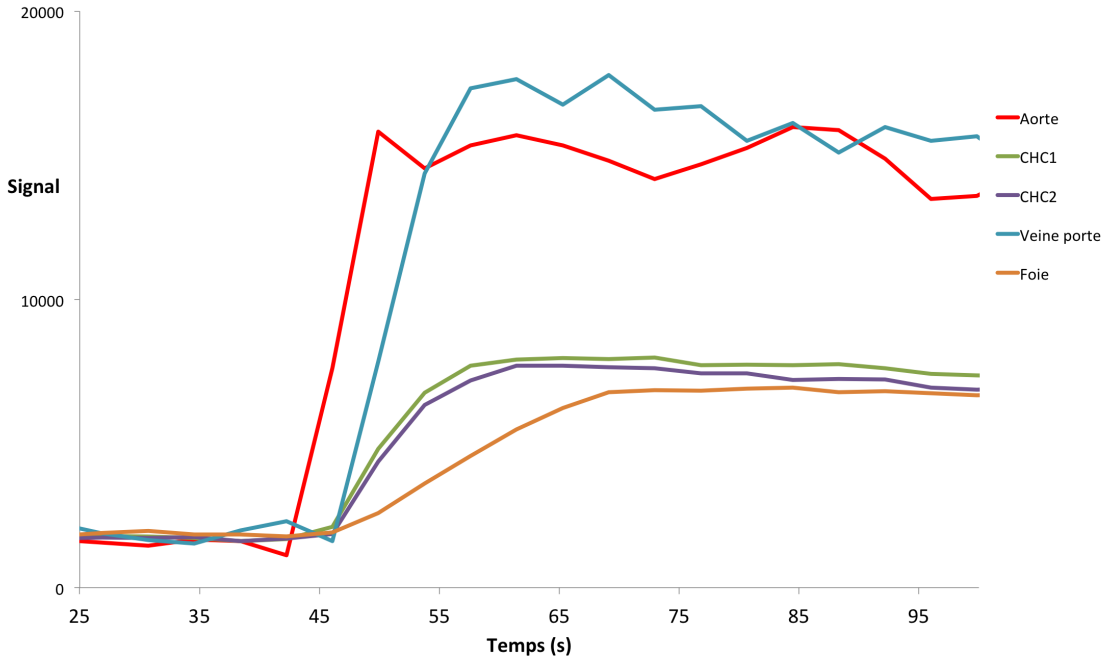

FIGURE 4.23 – Signal mesuré dans l'aorte, la veine porte, le tissu hépatique et dans deux chc: zoom sur l'arrivée du bolus

Les courbes du signal montrées dans les figures 4.22 et 4.23 montrent un rehaussement plus rapide dans les tumeurs que dans le tissu hépatique. La différenciation entre le tissu hépatique et les tumeurs ne se fait que durant une courte période d'environ 30 secondes. Avant l'injection, et plus de 30 secondes après le pic artériel, il n'y a pas de contraste entre le foie et les CHC. En revanche, le rehaussement des deux tumeurs sont identiques et très caractéristiques. Il est envisageable de pouvoir extraire des paramètres pertinents pour caractériser la vascularisation de la tumeur, comme la pente maximale de la courbe, le temps de montée ou l'aire sous la courbe. La figure 4.24 montre l'effet T2* au moment du premier passage artériel de l'agent de contraste, causé par une concentration trop importante (relativement au temps d'écho). Cet effet T_2^* a pour conséquence d'annuler le pic d'entrée artériel, ce qui fausse l'estimation de la fonction d'entrée. L'effet T_2^* concurrençant l'effet T_1, on ne peut plus calculer la concentration à partir de l'équation 3.9.

FIGURE 4.24 – Effet T_2^* causé par une concentration trop forte de Gd-DOTA lors du premier passage

4.9 Discussion

Les acquisitions *in vivo* ont montré la viabilité et la pertinence de l'IRM dynamique 3D pour étudier la perfusion hépatique. Les méthodes d'optimisation de la quantification mises au point dans le chapitre 3 ont fait leurs preuves bien que des améliorations supplémentaires soient envisageables, comme la suppression du signal de la graisse ou le développement d'une méthode 3D pour la mesure d'angle de basculement.

Cette étude révèle principalement l'intérêt de l'acquisition en 3D corps entier pour l'imagerie dynamique quantitative. La géométrie utilisée permet de s'affranchir de problèmes de repliements, de flux qui dans d'autres études nécessitent d'appliquer des méthodes de correction soit pendant l'acquisition, soit en post traitement [105, 104]. La possibilité de couvrir la totalité du foie, mais aussi l'ensemble des grands axes vasculaires est un autre avantage décisif en terme de robustesse. Le développement d'un protocole corps entier dynamique chez la souris a déjà fait l'objet d'une publication [112], avec notamment le développement d'antenne dédiée à cette application, mais dans une approche semi-quantitative basée sur une séquence TrueFISP. Sur le plan clinique, un projet d'IRM dynamique corps entier chez l'homme pour le diagnostic des cancers diffus comme le myélome est également proposé [113].

Le compromis trouvé entre le temps d'acquisition, la résolution et le rapport signal sur bruit a permis un échantillonnage satisfaisant des courbes de rehaussement du contraste. Cependant la réduction du temps de répétition atteint ses limites et fait apparaître des défauts supplémentaires à cause des temps de montée des gradients ou des courants de Foucault. Il est préférable de conserver un temps de répétition suffisant pour garantir un fonctionnement optimal des gradients et d'opter pour l'utilisation de techniques d'imagerie rapide, de compressed sensing et/ou d'imagerie parallèle. La reconstruction intercalée par combinaison de demi espaces de Fourier a permis de passer d'un TR de 3,2ms à un TR de 5ms sans perte d'information dans l'échantillonnage des courbes de rehaussement.

Un des points les plus délicats de l'expérience a été l'injection de l'agent de contraste. D'abord la pose d'un perfuseur ou d'un cathéter dans une veine de la queue d'une souris est un geste délicat, et dont le taux de réussite est variable selon le type de souris, le matériel utilisé et la maîtrise du

technicien. De plus le contrôle de la dose injecté n'est pas total: la dilution du bolus d'agent de contraste entre l'injection dans la veine caudale et l'arrivée dans l'artère hépatique est mal connue. Pour la même quantité d'agent de contraste injectée, la dose à l'arrivée pouvait être soit trop faible (rehaussement faible du contraste), soit trop élevée (effet T_2^* avec chute de signal). Les expériences réalisées étant surtout de la mise au point du protocole, les injections ont été pratiquées manuellement, mais l'utilisation d'un injecteur automatique pourrait permettre d'obtenir une forme du bolus injecté plus reproductible.

La question de la pertinence de la cartographie T_1 réalisée sur chaque animal doit être soulevée. La valeur de T_1 initial dans chaque tissu est nécessaire pour quantifier la concentration de l'agent de contraste. Trois possibilités existent pour déterminer cette valeur: réaliser une carte de T_1 sur chaque animal étudié, mesurer les T_1 dans chaque tissu ou utiliser des valeurs trouvées dans la littérature pour des conditions expérimentales similaires. La première solution est pénalisée par le temps d'acquisition qu'on peut y consacrer: une mesure optimale de T_1 du foie en 3D nécessite un temps d'acquisition conséquent (30 min) pour obtenir un excellent rapport signal sur bruit. D'un autre côté, il est possible de mesurer à part, sur un seul animal les T_1 dans chaque tissu dans des conditions optimales, ou de se baser sur des valeurs de la littérature, mais cela occulte la variabilité possible de T_1 en fonction de facteurs comme le taux de graisse, la fibrose, le type de tumeur, ou même le taux d'hématocrite dans le sang. De plus la littérature existante sur les valeurs de T_1 dans le foie et le sang est relativement pauvre, particulièrement pour la souris à 4,7T.

De façon similaire, la relaxivité de l'agent de contraste reste la principale source d'incertitude pour la quantification. Les mesures de la relaxivité *in vivo* sont extrêmement difficiles car elle nécessitent le contrôle de la concentration dans les tissus. Une expérience sur un foie de rat isolé perfusé [106] à 37°C et à 4,7T a permis de déterminer une relaxivité de $7,2 s^{-1}.mmol^{-1}.L$ dans le foie et de $4,9 s^{-1}.mmol^{-1}.L$ dans le sang. Les études sur la relaxivité du Gd-DTPA et du Gd-DOTA [106, 110, 111, 114] montrent des variations importantes selon les tissus, le champ, la température mais aussi l'environnement moléculaire (taux d'hématocrite et concentrations de protéines). La fibrose modifiant l'environnement macromoléculaire dans les sinusoïdes (dépôts de collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire), il est possible, voire probable que la relaxivité de l'agent de contraste soit affectée par le stade de fibrose. Il devient alors utopique de vouloir connaître précisément la relaxivité dans chaque tissu. La correction par des connaissances *a priori* sur les caractéristiques physiques, comme des conditions aux limites ou des conditions d'équilibre peut permettre de normaliser la valeur de la relaxivité, et de mesurer des concentrations dans une échelle commune.

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était de définir les points clés d'une approche quantitative en IRM dynamique de perfusion appliquée au diagnostic des pathologies précancéreuses et cancéreuses du foie. Il s'agissait en premier lieu de choisir et d'optimiser les séquences d'acquisition utilisées, puis de mettre au point et d'appliquer un protocole robuste d'acquisition *in vivo* de données dynamiques, et enfin d'exploiter les données obtenues pour en extraire des paramètres de perfusion avec une valeur diagnostique.

Dans le chapitre 3, l'effet des paramètres d'acquisition sur la précision de la mesure de T_1 a été étudié avec des méthodes analytiques, des simulations numériques et des mesures expérimentales. Cette étude a démontré que dans une approche quantitative, un choix de paramètres d'acquisition spécifiquement adaptés à l'expérience réalisée permet un gain considérable de précision. Les outils de simulation développés procurent un avantage décisif dans l'élaboration d'un protocole de quantification. Ils permettent une optimisation à la fois intuitive, souple et précise des séquences IRM utilisées. Nous avons mis au point une méthode de mesure d'angle de basculement simple et utilisable sans prérequis sur toute machine d'IRM clinique ou de recherche, qui contrairement à l'ensemble des méthodes existantes permet de mesurer les angles faibles et très faibles. Appliquée dans un protocole d'IRM corps entier ou sur une large région anatomique, cette méthode élargit le champ de vue exploitable pour la quantification.

Les méthodes développées dans le chapitre 3 sont utilisées dans le chapitre 4 qui décrit la mise en œuvre d'une expérience d'IRM dynamique chez le petit animal, ainsi que les premiers résultats obtenus. Les premières acquisition en IRM dynamique ont apporté la confirmation de l'importance du choix des paramètres de séquence. Mais ces paramètres de séquences ne peuvent pas être optimisés indépendamment des caractéristiques physiologiques du sujet qui doivent être soigneusement prises en compte dans les conditions expérimentales. Par exemple, les problèmes liés aux mouvements respiratoires et au flux sanguin peuvent être résolus ou fortement atténués par une géométrie d'acquisition adaptée. De même, le mode d'anesthésie, la dose et la forme de l'injection ont une influence significative sur le signal acquis. La faisabilité de l'IRM dynamique quantitative en 3D chez la souris a été démontrée, et des courbes de dynamique des concentrations dans le foie et dans ses 3 arbres vasculaires ont pu être déterminées avec une résolution temporelle suffisante pour bien caractériser les fonctions d'entrée. Néanmoins la précision de la quantification de l'agent de contraste reste encore à améliorer. La première difficulté est la mesure de T1 du foie avant injection, à cause de la présence de graisse autour du foie et dans les tissus hépatiques. Le deuxième obstacle est la méconnaissance de la relaxivité de l'agent de contraste dans chaque tissu: cette relaxivité varie fortement selon les tissus, mais aussi avec le champ B_0 et la température. Cette incertitude cause des biais d'estimation et limite l'utilisation d'agents de contraste expérimentaux dont la relaxivité dans chaque type de tissu n'est pas encore bien connue. L'IRM quantitative du foie est un domaine pour lequel il reste de nombreux travaux à réaliser et à diffuser, afin d'augmenter le volume de données quantitatives et enrichir une littérature encore très incomplète, en particulier pour le petit animal et aux différents champs magnétiques les plus utilisés. La géométrie 3D corps entier, dont l'utilité en IRM hépatique n'est pas évidente à première vue, s'est révélée très intéressante.

L'IRM dynamique ne doit pas être vue comme un examen unique pour diagnostiquer et différencier des stades de fibrose, ou pour lever une ambiguïté dans un diagnostic de tumeur. Il faut

considérer sa complémentarité avec les autres méthodes d'IRM comme l'imagerie pondérée en diffusion, l'élastométrie ou la spectroscopie localisée qui peuvent être utilisées conjointement. Dans le contexte clinique d'un examen IRM du foie, qui comprend le plus souvent différentes séquences (T2, perfusion, diffusion...), l'application des méthodes d'optimisation présentées dans le chapitre 3 est très profitable. En réduisant grâce à cette optimisation les temps d'acquisition nécessaires pour chaque séquence, il devient possible d'acquérir des informations supplémentaires dans le temps imparti pour l'examen, comme par exemple ajouter une acquisition en élastométrie, ou en spectroscopie localisée.

Bibliographie

[1] Surveillance épidémiologique des cancers en france de 1999 à 2005. http://www.invs.sante.fr.

[2] P-L. Toutain. *Cours de physiologie digestive*. ENV de Toulouse, 2010.

[3] Ramon Bataller and David A. Brenner. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(2), February 2005.

[4] Detlef Schuppan and Nezam H. Addahl. Liver cirrhosis. *Lancet*, 371, March 2008.

[5] The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patient with chronic hepatitis. *Clinical Hepatology*, 1:431–435, 1994.

[6] R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen, R. Craig, and N. Kaplowitz et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 20:15–20, 1981.

[7] Y. Gandon. Tumeurs du foie, primitives et secondaires. séminaire université Rennes 1, 2010.

[8] J.M. Llovet, A. Burroughs, and J. Bruix. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 362:1907–1917, 2003.

[9] O. Matsui. Detection and characterization of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19:S266–S269, 2004.

[10] S.N. Goldberg, G.S. Gazelle, L. Solbiati, T. LIvraghi, K.K. Tanabe, P.F. Hahn, and P.R. Mueller. Ablation of liver tumors using percutaneous rf therapy. *American Journal of Radiology*, 178, 1998.

[11] J. Chenot, D. Melodelimela, W.A. N'Djin, R. Souchon, and J-Y. Chapelon. Intra-operative ultrasound hand-held strain imaging for the visualization of ablations produced in the liver with a toroidal hifu transducer: first in vivo results. *Physics in Medicine and Biology*, 55:3131–3144, 2010.

[12] M. Shafir, R. Shapiro, M. Sung, R. Warner, A. Sicular, and A. Klipfel. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *The American Journal of Surgery*, 171, 1996.

[13] E. Garin, Y. Rolland, E. Boucher, V. Ardisson, S. Laffont, K. Boudjema, P. Bourguet, and J-L. Raoul. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (therasphere): practical aspects concerning its implementation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(3):453–461, 2010.

[14] Stella M. Martinez, Gonzalo Crespo, Miquel Navasa, and Xavier Forns. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*, 53(1):325–335, January 2011.

[15] F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni, F. Charlotte, Y. Benhamou, and T Polynard. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis c virus infection: a prospective study. *Lancet*, 357:1069–1075, 2001.

[16] P. Calès, J. Boursier, F. Oberti, I. Hubert, Y. Gallois, M-C. Rousselet, N. Dib, V. Moal, L. Macchi, A. Chevailler, S. Michalak, G. Hunault, J. Chaigneau, A. Sawadogo, and F. Lunel. Fibrometers: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32:40–51, 2008.

[17] Laurent Sandrin, Bertrand Fourquet, Jean-Michel Hasquenoph, Sylvain Yon, Céline Fournier, Frédéric Mal, Christos Christidis, Marianne Ziol, Bruno Poulet, Farad Kazemi, and Robert

Palau. Transient elastography: a new non invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 12:1705–1713, 2003.

[18] Ioan Sporea, Roxana Şirli, Alina Popescu, and Mirela Danilă. Acoustic radiation force impulse (arfi) – a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Medical Ultrasonography*, 12:25–31, 2010.

[19] J-L. Gennisson E. Bavu, V. Mallet, M. Couade, J. Bercoff, M. Fink, P. Sogni, A. Vallet-Pichard, B. Nalpas, M. Tanter, and Stanislas Pol. L'imagerie d'élasticité "supersonic shear imaging (ssi)", un nouveau prédicteur morphologique de la fibrose hépatique: étude clinique. AFEF, 2010.

[20] Loredana M. Baboi. *Méthodologie pour l'IRM abdominale du petit animal à champ magnétique élevé: Application à la caractérisation de lésions hépatiques sur un modèle murin de tumeurs endocrines*. PhD thesis, Université Claude Bernard-Lyon 1, 2008.

[21] Jayant A. Talwalkar, Meng Yin, Jeff L. Fidler, Schuyler O. Sanderson, Patrick S. Kamath, and Richard L. Ehman. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis. *Hepatology*, 47(1), 2008.

[22] Russell N. Low. Abdominal mri advances in the detection of liver tumours and characterisation. *Lancet oncology*, 8:525–535, 2007.

[23] Hiroki Kato, Masayuki Kanematsu, Xuejun Zhang, Masano Saio, Hiroshi kondo, Satoshi Goshima, and Hiroshi Fujita. Computer-aided diagnosis of hepatic fibrosis: Preliminary evaluation of mri texture analysis using the finite difference method and an artificial neural network. *American Journal of Radiology*, 189:117–122, 2007.

[24] Diego A. Aguirre, Cynthia A. Behling, Elliot Alpert, Tarek I. Hassanein, and Claude B. Sirlin. Liver fibrosis: Noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced mr imaging. *Radiology*, 239(2), 2006.

[25] Boris Gulu and Jean-Pierre Cercueil. Liver diffusion weighted mr imaging: the tower of babel? *European Radiology*, 21:463–467, 2011.

[26] Lars G. Hanson. Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance? *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 32A(5):329–340, 2008.

[27] Matt A. Bernstein, Kevin F. King, and Xiaohong Joe Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier, 2004.

[28] J. Bittoun, J. Taquin, and M. Sauzade. A computer algorithm for the simulation of any nuclear magnetic resonance (nmr) imaging method. *Magnetic Resonance Imaging*, 2:113–120, 1984.

[29] T.H. Jochimsen, A. Schäfer, R. Bammer, and M.E. Moseley. Efficient simulation of magnetic resonance imaging with bloch-torrey equations using intra-voxel magnetization gradients. *Journal of Magnetic Resonance*, 180:29–38, 2006.

[30] T. Stöcker, K. Vahedipour, and N. Jon Shah. Hpc simulation of magnetic resonance imaging. *Advances in Parallel Computing*, 2008.

[31] H. Benoit-Cattin, G. Collewet, B. Belaroussi, H. Saint-Jalmes, and C. Odet. The simri project : A versatile and interactive mri simulator. *JMR*, 173:97–115, 2005.

[32] W. R. Overall and J. M. Pauly. An extensible, graphical environment for pulse sequence design and simulation. ISMRM, 2007.

[33] J. Frahm, A. Haase, and D. Matthaei. Rapid nmr imaging of dynamic processes using the flash technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, 3:321–327, 1986.

[34] A.P. Crawley, M.L. Wood, and R.M. Henkelman. Elimination of transverse coherences in flash mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 8:248–260, 1988.

[35] A. Oppelt, R. Graumann, H. Barfuss, H. Fisher, W. Hartl, and W. Shajor. Fisp: a new fast mri sequence. *Electromedica*, 54:15–18, 1986.

[36] Benjamin Leporq, Olivier Beuf, and Franck Pilleul. Irm de perfusion hépatique avec un agent de contraste à rémanence vasculaire. *Journal de radiologie*, 2011.

[37] R. A. Jones, O. Haraldseth, T.B. Mueller, P.A. Rinck, and A.N. Oksendal. k-space substitution: a novel dynamic imaging technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, 29:830–834, 1993.

[38] F.R. Korosec, R. Frayne, T.M. Grist, and C.A. Mistretta. Time-resolved contrast-enhanced 3d mr angiography. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36:345–351, 1996.

[39] Paul C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191, 1973.

[40] D.C. Peters, F.R. Korosec, T.M. Grist, W.F. Block, J.E. Holden, K.K. Vigen, and C.A. Mistretta. Undersampled projection reconstruction applied to mr angiography. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43:91–101, 2000.

[41] J. Tsao, P. Boesiger, and K.P. Pruessmann. k-t blast and k-t sense: Dynamic mri with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50:1031–1042, 2003.

[42] M. Lustig, D. Donoho, and J.M. Pauly. Sparse mri: The application of compressed sensing for rapid mr imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58:1182–1195, 2007.

[43] K.P. Pruessmann, M. Weiger, M.B. Scheidegger, and P. Boesiger. Sense: sensitivity encoding for fast mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42:952–962, 1999.

[44] D.K. Sodickson and W.J. Manning. Simultaneous acquisition of spatial harmonics (smash): fast imaging with radiofrequency coils array. *Magnetic Resonance in Medicine*, 38:591–603, 1997.

[45] M.A. Griswold, P.M. Jakob, R.M. Heidemann, M. Nittka, V. Jellus, J. Wang, B. Keifer, and A. Haase. Generalized autocalibrating partially parallel acquisition. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47:1202–1210, 2002.

[46] P.L. Toutain and A. Bousquet-Mélou. Les modèles compartimentaux. Cours de pharmacocinétique-ENV Toulouse, 2007.

[47] Pharmacolologie quantitative. Faculté de médecine Montpellier-Nîmes, 2005.

[48] Muriel Mescam. *Modèle de transport de molécules dans le foie : application à l'IRM dynamique*. PhD thesis, Université de Rennes 1, 2008.

[49] R. Materne, B. Van Beers, A.M. Smith, I. Leconte, J. Jamart, J.P. Dehoux, A. Keyeux, and Y. Horsmans. Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic computed tomography and a dual-input one-compartmental model. *Clinical Science*, 99:517–525, 2000.

[50] D. Olivie, P.A. Eliat, P. Audet, M. Mescam, M. Bilodeau, H. Saint-Jalmes, and L. Lepanto. Evaluation par irm multiparamétrique (perfusion et diffusion) de l'atteinte fibreuse dans les hépatopathies virales c. résultats préliminaires. In *Journées Francaises de Radiologie*, 2008.

[51] G.A. Becker, W. Müller-Schauenburg, M.E. Spilker, H.J. Machulla, and M.A. Piert. A priori identifiability of a one-compartment model with two input functions for liver blood flow measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 50:1393–1404, 2005.

[52] M.K. Kapanen, J.T. Halavaara, and A.M. Käkkinnen. Open four-compartment model in the measurement of liver perfusion. *Academic Radiology*, 12:1542–1550, 2005.

[53] N. Michoux, L. Huwart, J. Abarca-Quinones, M. Dorvillius, L. Annet, F. Peeters, and B.E. Van Beers. Transvascular and interstitial transport in rat hepatocellular carcinomas: Dynamic contrast- enhanced mri assessment with low- and high-molecular weight agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28:906–914, 2008.

[54] S.S.Kety. The theory and application of the exchange of inert gas in lung and tissues. *Pharmacology review*, 3:1–41, 1951.

[55] P.S. Tofts and A.G. Kermode. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic mr imaging - 1 fundamental concepts. *Magnetic Resonance in Medicine*, 17:357–367, 1991.

[56] Claudio Cobelli, David Foster, and Gianna Toffolo. *Tracer kinetics in biomedical research: from data to model*, volume 1. Kluwer Academic, 2000.

[57] Sunil N. Ghandi, Michèle A. Brown, James G. Wong, Diego A. Aguirre, and Claude B. Sirlin. Mr contrast agents for liver imaging: What, when, how. *Radiographics*, 26(6):1621–1635, 2006.

[58] B. Van Beers, R. Materne, L. Annet, L. Hermoye, C. Sempoux, F. Peeters, and A.M. Smith. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: Noninvasive assessment with contrast-enhanced mri in the rabbit. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003.

[59] H. Lu, C. Clingman, X. Golay, and P.C.M. Van Zijl. Determining the longitudinal relaxation time (t1) of blood at 3.0 tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52:679–682, 2004.

[60] R.V. Damadian. Tumors detection by nucelar magnetic resonance. *Science*, 1971.

[61] J. de Certaines. *Contribution à l'étude de la signification biologique et biopathologique des paramètres T1 et T2 en résonance magnétique nucléaire du proton.* PhD thesis, Université de Rennes 1, 1981.

[62] G.J. Stanisz, E.W. Odrobina, J. Pun, M. Escaravage, S.J. Graham, M.J. Bronskill, and R.M. Henkelman. T1, t2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3t. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54:507–512, 2005.

[63] M. Schabel. Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences. *Physics in Medicine and Biology*, 53:2345–2373, 2008.

[64] H-K. Ryeom, S-H. Kim, J-Y. Kim, H-J. Kim, J-M. Lee, Y-M. Chang, Y-S. Kim, and D-S. Kang. Quantitative evaluation of liver function with mri using gd-eob-dtpa. *Korean Journal of Radiology*, 5:231–239, 2004.

[65] S. Baxter, Z.J. Wang, B.N. Joe, A. Qayyum, B. Taouli, and B.M. Yeh. Timing bolus dynamic contrast-enhanced (dce) mri assessment of hepatic perfusion: Initial experience. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29:1317–1322, 2009.

[66] P.A. Eliat. *Analyse de texture et relaxométrie dynamique pour la caractérisation tissulaire en IRM: applications aux tumeurs mammaires et cérébrales.* PhD thesis, Université Rennes 1, 2004.

[67] F. Franconi, F. Seguin, C.B. Sonier, A. Le Pape, and S. Akoka. T1 mapping from spin echo and stimulated echoes. *Medical Physics*, 22:1763–1769, 1995.

[68] C.J.G. Bakker, C.N. De Graaf, and P. Van Dijk. Derivation of quantitative information in nmr imaging: a phantom study. *Physics in Medicine and Biology*, 29:1511–1526, 1984.

[69] P.A. Bottomley and R. Outwerkerk. The dual-angle method for fast, sensitive t1 measurement in vivo with low-angle adiabatic pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, 104:159–167, 1994.

[70] H-L.M. Cheng and G.A. Wright. Rapid high-resolution t1 mapping by variable flip angles: Accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, 55:566–574, 2006.

[71] M. Schabel and G.R. Morrell. Uncertainty in t1 mapping using the variable flip angle method with two flip angles. *Physics in Medicine and Biology*, 54:N1–N8, 2009.

[72] A. van den Bos. *Handbook of Measurement Science.* Wiley, 1982.

[73] J.A. Jones. Optimal sampling strategies for the measurement of relaxation times in proteins. *Journal of Magnetic Resonance*, 126:283–286, 1997.

[74] Y. Zhang, H.N. Yeung, M. O'Donnel, and P.L. Carson. Determination of sample time for t1 measurement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 8:675–681, 1998.

[75] Y. Spandonis, F.P. Heese, and L.D. Hall. High resolution mri relaxation measurements of water in the articular cartilage of the meniscectomized rat knee at 4.7t. *Magnetic Resonance Imaging*, 22:943–951, 2004.

[76] A. Le Roux. *Cartographie d'un champ de température en imagerie par résonance magnétique: étude des phénomènes physiques, application à l'imagerie in vivo.* PhD thesis, Université Paris XI, 1994.

[77] S.C. Deoni, T.M. Peters, and B.K. Rutt. Determination of optimal angles for variable nutation proton magnetic spin-lattice, t1, and spin-spin, t2,relaxation times measurement. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51:194–199, 2004.

[78] N. Metropolis and S. Ulam. The monte carlo method. *Journal of the American Statistical Association*, 247:335–341, 1949.

[79] J. Imran, F. Langevin, and H. Saint-Jalmes. Two-point method for t1 estimation with optimized gradient-echo sequence. *Magnetic Resonance Imaging*, 17:1347–1356, 1999.

[80] J.K. Barral. A robust methodology for in vivo t1 mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64:1057–1067, 2010.

[81] L. Fleysher, R. fleysher, S. Liu, W. Zaaraoui, and Oded Gonen. Optimizing the precision-per-unit-time of quantitative mr metrics: Examples for t1, t2, and dti. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57:380–387, 2007.

[82] R. Venkatesan, W Lin, and E.M. Haacke. Accurate determination of spin-density and t1 in the presence of rf-field inhomogeneities and flip-angle miscalibration. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40:592– 602, 1998.

[83] J. Pelnar. Measurement of the distribution of b1 field in presence of linear magnetic field gradient. *Journal of Magnetic Resonance*, 70:456–460, 1986.

[84] J. Murphy-Boesch, G.L. So, and T.L. James. Precision mapping of the b1 field using the rotating-frame experiment. *Journal of Magnetic Resonance*, 73:293–303, 1987.

[85] Insko and Bolinger. B1 mapping. SMRI, 1992.

[86] G.R. Morrell. A phase-sensitive method of flip angle mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60:889–894, 2008.

[87] Y.V. Chang. Rapid b1 mapping using orthogonal , equal-amplitude radio-frequency pulses. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2011.

[88] L. Sacolick, F. Wiesinger, I. Hancu, and M.W. Vogel. B1 mapping by bloch-siegert shift. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63:1315–1322, 2010.

[89] C.H. Cunningham, J.M. Pauly, and K.S. Nayak. Saturated double-angle method for rapid b1 mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 55:1325–1333, 2007.

[90] D. Wang, S. Zuehlsdorff, and A.C. Larson. Rapid 3d radiofrequency field mapping using catalyzed double-angle method. *NMR in biomedicine*, 22:882–890, 2009.

[91] V.L. Yarnykh. Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: A method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57:192–200, 1997.

[92] T. Wade and B. Rutt. Comparison of current b1-mapping techniques. ISMRM, 2007.

[93] G.R. Morrell and M.C. Schabel. An analysis of the accuracy of magnetic resonance flip angle measurement methods. *Physics in Medicine and Biology*, 55:6155–6174, 2010.

[94] F. Balezeau, P-A. Eliat, A. Bordelois Cayamo, and H. Saint-Jalmes. Mapping of low flip angles in magnetic resonance. *Physics in Medicine and Biology*, 56:6635–6647, 2011.

[95] R.F. Busse and S.J. Riederer. Steady-state preparation for spoiled gradient echo imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45:653–661, 2001.

[96] B.A. Hargreaves, S.S. Vasanawala, J. M. Pauly, and D.G. Nishimura. Characterization and reduction of the transient response in steady-state mr imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46:149–158, 2001.

[97] J-J. Hsu and I.J. Lowe. Spin-lattice relaxation and a fast t1-map acquisition method in mri with transient-state magnetization. *Journal of Magnetic Resonance*, 169:270–278, 2004.

[98] J-J. Hsu, G. Zaharchuk, and G.H. Glover. Rapid methods for concurrent measurement of the rf-pulse flip angle and the longitudinal relaxation time. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61:1319–1325, 2009.

[99] R. Ballinger. Mri artifacts. Lectures of Univerity of Florida.

[100] H. Lefebvre. *Cours de physiologie respiratoire*. ENV de Toulouse, 2009.

[101] D. R. Bailes, D. J. Gilderdale, G. M. Bydder, A. G. Collins, and D. N. Firmin. Respiratory ordered phase encoding (rope): A method for reducing respiratory motion artefacts in mr imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 9(4), 1985.

[102] J.G. Pipe. Motion correction with propeller mri: application to head motion and free-breathing cardiac imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42:963–969, 1999.

[103] J.K. Barral and D.G. Nishimura. Compressed sensing for motion artifact reduction. In *ISMRM meeting*, 2009.

[104] D.K. Ragan. *Measurement of the vascular input functin in mice for DCE-MRI*. PhD thesis, The University of Texas, 2010.

[105] F. Peeters, L. Annet, L. Hermoye, and B.E. Van Beers. Inflow correction of hepatic perfusion measurements using t1-weighted, fast gradient-echo contrast-enhanced mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51:710–717, 2004.

[106] Jean-Luc Dimicoli, Jacqueline Patry, Joël Poupon, and Andreas Volk. On the use of r1 and r2* for measurement of contrast agent concentration in isolated perfused rat liver. *NMR in biomedicine*, 16:276–285, 2003.

[107] G. Gambarota, A. Veltien, H; Van Laarhoven, M. Philippens, A. Jonker, O.R. Mook, W.M. Frederiks, and A. Heerschap. Measurement of t1 and t2 relaxation times of colon cancer metastases in rat liver at 7t. *MAGMA*, 17:281–287, 2004.

[108] M. Mescam, M. Kretowsky, and J. Bezy-Wendling. Texture based characterization of arterialization in simulated mri of hypervascularized liver tumors. *Proceedings of the 6th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI): From Nano to Macro*, pages 93–96, 2009.

[109] R. Materne, A.M. Smith, F. Peeters, J.P. Dehoux, A. Keyeux, Y. Horsmans, and B.E. Van Beers. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47:135–142, 2002.

[110] T.H. Rozijn, B.P.J. van der Sanden, A. Heerschap, J.H.N. Creyghton, and W.M.M.J. Bove6. Determination of in vivo rat muscle gd-dtpa relaxivity at 6.3t. *MAGMA*, 9:65–71, 1999.

[111] B. Shuter, P.S. Tofts, S-C. Wang, and J.M. Pope. The relaxivity of gd-eob-dtpa and gd-dtpa in liver and kidney of the wistar rat. *Magnetic Resonance Imaging*, 14(3):243–253, 1996.

[112] E. Bled, W. Ben Hassen, L. Pourtau, P. Mellet, T. Lanz, D. Schüler, P. Voisin, J.M. Franconi, E. Thiaudière, and S. Miraux. Real-time 3d mri of contrast agents in whole living mice. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2011.

[113] A. Luciani, C. Lin, P. Zerbib, C. Haioun, and A. Rahmouni. Irm fonctionelle corps entier: applications en hématologie. *Journal de radiologie*, 91:375–390, 2010.

[114] G.J. Stanisz and R.M. Henkelman. Gd-dtpa relaxivity depends on macromolecular content. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44:665–667, 2000.

Annexe A

Expressions de la borne de Cramér-Rao en écho de Gradient

A.1 Expression de la matrice de Fisher

La matrice de Fisher F du ignal de la séquence est exprimée dans l'équation A.1:

$$F = \frac{1}{\sigma^2} \begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{21} & f_{22} \end{pmatrix} \tag{A.1}$$

Avec :

$$f_{11} = \sum_{k=1}^{n} \left(\frac{\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}}\right) \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]}{1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]} \right)^2$$

$$f_{12} = f_{21} = \sum_{k=1}^{n} \frac{\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}}\right) \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]}{1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]} \left(\frac{e^{\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{M0.TR}\left(-1 + \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right) \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]}{\mathrm{T1}^2 \left(e^{\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} - \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)^2} \right)$$

$$f_{22} = + \sum_{k=1}^{n} \left(\frac{e^{\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{M0.TR}\left(-1 + \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right) \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]}{\mathrm{T1}^2 \left(e^{\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} - \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)^2} \right)^2$$

â ê ë

A.2 Expression de la borne de Cramér-Rao

L'inversion de la matrice F permet d'obtenir l'expression de la borne de Cramér-Rao pour T_1, donnée dans l'équation A.2:

$$\sigma_{T1}^2 = \frac{a}{b.c - d} \tag{A.2}$$

Avec:

$$a = \sigma^2 \sum_{k=1}^{n} \frac{\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}}\right)^2 \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]^2}{\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)^2}$$

$$b = \sum_{k=1}^{n} \frac{e^{\frac{2\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{M0}^2.\mathrm{TR}^2 \left(-1 + \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)^2 \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]^2}{\mathrm{T1}^4 \left(e^{\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} - \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)^4}$$

$$c = \sum_{k=1}^{n} \frac{\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}}\right)^2 \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]^2}{\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)^2}$$

$$d = \left(\sum_{k=1}^{n} \frac{e^{\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}}\right) \mathrm{M0.TR} \left(-1 + \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right) \mathrm{Sin}\left[\theta_k\right]^2}{\mathrm{T1}^2 \left(e^{\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} - \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)^2 \left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{\mathrm{T1}}} \mathrm{Cos}\left[\theta_k\right]\right)} \right)^2$$

Annexe B

Article paru dans *Physics in Medicine and Biology*

IOP PUBLISHING PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY

Phys. Med. Biol. **56** (2011) 6635–6647 doi:10.1088/0031-9155/56/20/008

Mapping of low flip angles in magnetic resonance

Fabien Balezeau[1], Pierre-Antoine Eliat[2], Alejandro Bordelois Cayamo[3] and Hervé Saint-Jalmes[1,4]

[1] LTSI, INSERM U642, Université Rennes 1, France
[2] PRISM, IFR 140, Université Rennes 1, France
[3] Centro De Biofísika Médica, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba
[4] CRLCC Eugène Marquis, Rennes, France

E-mail: fabien.balezeau@gmail.com

Received 27 April 2011, in final form 30 August 2011
Published 23 September 2011
Online at stacks.iop.org/PMB/56/6635

Abstract

Errors in the flip angle have to be corrected in many magnetic resonance imaging applications, especially for T1 quantification. However, the existing methods of B1 mapping fail to measure lower values of the flip angle despite the fact that these are extensively used in dynamic acquisition and 3D imaging. In this study, the nonlinearity of the radiofrequency (RF) transmit chain, especially for very low flip angles, is investigated and a simple method is proposed to accurately determine both the gain of the RF transmitter and the B1 field map for low flip angles. The method makes use of the spoiled gradient echo sequence with long repetition time (TR), such as applied in the double-angle method. It uses an image acquired with a flip angle of 90° as a reference image that is robust to B1 inhomogeneity. The ratio of the image at flip angle alpha to the image at a flip angle of 90° enables us to calculate the actual value of alpha. This study was carried out at 1.5 and 4.7 T, showing that the linearity of the RF supply system is highly dependent on the hardware. The method proposed here allows us to measure the flip angle from 1° to 60° with a maximal uncertainty of 10% and to correct T1 maps based on the variable flip angle method.

Introduction

Knowledge of the actual flip angle and its spatial distribution is necessary in many magnetic resonance (MR) applications, especially for T1 quantification (Venkatesan *et al* 1998, Cheng and Wright 2006, Deoni 2007, Treier *et al* 2007, Schabel *et al* 2008). The problem has been well known since the early quantitative work on MRI, and many B1 mapping methods have subsequently been developed (Pelnar 1986, Murphy-Boesch *et al* 1987, Akoka *et al* 1993, Insko and Bolinger 1993, Stollberger and Wach 1996, Cunningham *et al* 2006, Dowell and

 © 2011 Institute of Physics and Engineering in Medicine

Tofts 2007, Yarnykh 2007, Morrell 2008, Wang *et al* 2009, Schär *et al* 2010, Weber *et al* 2010, Sacolick *et al* 2010, Chang 2011). Latest developments have mainly focused on *in vivo* imaging as well as accelerated sequences to enable 3D acquisition. The current trend is to perform rapid 3D flip angle mapping to correct 3D T1 maps calculated with the variable flip angle method (VFA). Studies on the optimization of the T1 measurement (Imran *et al* 1999, Cheng and Wright 2006, Deoni 2007, Fleysher *et al* 2007) have shown that low flip angles (20°) or even very low flip angles (<4°) are required when using VFA using the spoiled gradient (SPGR) echo sequence and short TR. However, none of the existing B1 mapping methods really lays emphasis on obtaining accuracy for low flip angle values. An analysis of existing methods (Morrell and Schabel 2010) has shown that the performance of three of the most common methods is degraded, to different degrees, with decreasing flip angle. An additional restriction concerns all approaches based on a pair or set of proportional flip angles, such as applied in double-angle methods (DAMs) (Insko and Bolinger 1993, Cunningham *et al* 2006, Wang *et al* 2009), the phase-sensitive method (Morrell 2008) or the method of (Akoka *et al* 1993) based on a stimulated echo: the radiofrequency (RF) supply system must be linear. If this condition is not satisfied, methods based on proportional flip angles become fundamentally flawed. Our study shows that the RF transmitters do not always provide the appropriate B1 field for a nominal flip angle, especially for the lowest flip angles. As a result, we propose a simple approach to determine both the gain of the RF transmitter and the spatial variations of the B1 field with precision that does not decrease for low flip angles.

Materials and method

Characterization of the output RF pulse magnitude

The length, the magnitude and the shape of a RF pulse determine the flip angle of the magnetization. Generally, for a given sequence, the flip angle is proportional to the magnitude of the pulse. However, if the amplifier or other components of the RF supply system are used outside their range of linearity, this leads to a significant bias in the resulting flip angle. Some effects of RF amplifier distortion on slice selection were studied by Chan *et al* (1992). To quantify the effect of this nonlinearity in commonly used pulses, we carried out direct measurements of the resulting pulse magnitude as a function of the nominal flip angle, at constant pulse length. A RF probe and an oscilloscope (DSO6032A, Agilent Technologies) were used to register the waveform of the RF pulses and measure their magnitude. Measurements were performed using two MR imaging systems: a whole-body Avanto 1.5 T scanner (Siemens, Erlangen, Germany) using the body coil for transmission and a Bruker Biospec 4.7 T scanner (Bruker Biospin, Rheinstetten, Germany) with a 36 mm linear volume coil for transmission. At 1.5 T, 1 ms hermite pulses (Blümich 2000) were registered for nominal flip angles of 1°, 2°, 3°, 4°, 8°, 16°, 32°, 64° and 90°. At 4.7 T, 1 ms sine cardinal pulses (Blümich 2000) were registered for nominal flip angles of 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 8°, 10°, 12°, 15°, 20°, 25°, 30°, 40°, 50°, 60°, 70°, 80° and 90°. The probe was placed at the centre of the receiver coil, and all measurements falling outside the linearity range of the RF probe were discarded.

The low angle mapping method

Our method is based on the same sequence used in the DAM: a SPGR sequence with a long TR (ideally TR>5T1) to obtain a flip angle weighting. The general expression of the SPGR

sequence (Haase 1990) is given by

$$S = M_0 \frac{\left(1 - e^{\frac{-TR}{T1}}\right) \cdot \sin\alpha}{1 - \cos\alpha \cdot e^{\frac{-TR}{T1}}} e^{\frac{-TE}{T2*}}. \quad (1)$$

With sequence parameters satisfying TE $<$ 5T2* and TR $>$ 5T1, the expression of the signal can be approximated by equation (2). For low flip angles, the signal is poorly T1 weighted; thus, the TR can be reduced. For example, at 10°, TR can be equal to T1 and at 1°, TR can be equal to 0.1T1.

$$S = M_0 \sin\alpha. \quad (2)$$

Under the conditions of equation (2), the signal variations due to B1 inhomogeneity will be negligible if the flip angle is equal or close to 90°. Indeed, the signal variations between 82° and 98° do not exceed 1% of the 90° signal. In our approach, the signal of the image acquired with a 90° flip angle is considered independent of the flip angle and is used as a reference value of M0. In other words, the 90° image provides a map of the other sources of inhomogeneity in the signal, arising from B0, M0 and the sensitivity of the receiver coil. By dividing the image at the nominal flip angle alpha by the 90° image, we obtain the sine of the actual flip angle alpha:

$$\alpha = \arcsin\frac{S_\alpha}{M_0} = \arcsin\frac{S_\alpha}{S_{90^\circ}}. \quad (3)$$

The theoretical range of the method includes flip angles from 0° (excluded) to 90° (excluded), with decreasing precision for flip angles close to 90°. However, the method is most advantageous when the flip angles are in the range from 1° to 20°, to the extent that the flip angle is equivalent to the ratio Sα/S90°. Considering that S$\alpha \ll$ S90°, the angle to noise ratio of the flip angle map is equivalent to the signal to noise ratio (SNR) of the image at flip angle alpha. Consequently, the method is able to map extremely low flip angles, despite the fact that because of the use of magnitude in signal processing, a non-zero mean value of the noise will appear and may be wrongly assigned to a signal value. Practically, this problem can be avoided by using a short TR at low flip angles and increasing the number of averages of the signal for the same total acquisition time. Thereby, even for very low flip angles, good precision can be achieved without increasing the acquisition time.

Accuracy analysis

We used MATLAB (Mathworks, USA) to simulate the accuracy of the low angle mapping (LAM) method and establish the main guidelines for using this approach. The three most important sources of errors were investigated: the actual effect of B1 inhomogeneity on the 90° reference image, the effect of the T1 weighting and the noise on the signal. Since the approximation of negligible effects of B1 on the 90° signal is a key assumption of the flip angle estimation, the effects of a bias on the 90° flip angle need to be studied to determine the limits of the LAM. The method is symmetrical around 90°, so biases of +10° or −10° will result in the same flip angle map. We simulated actual flip angles of 70°, 75°, 80° and 85° for the reference signal instead of a nominal flip angle of 90°. Like the DAM, the residual T1 weighting is a source of error and cannot be totally avoided in conditions of *in vivo* acquisitions. For example, accurate B1 mapping in brain, while satisfying the condition TR>5T1, would need a TR of 10 s. Finally, we characterized the precision of our method within its valid range by means of Monte Carlo simulations. The performances of the DAM and our method were simulated using an identical SNR. For both methods, we simulated 30 000 samples of the signal with an added Gaussian noise for 90 flip angle values from 1°

to 90°. Then, the resulting flip angle samples and their probability density functions were calculated. The cross-comparison with other flip angle measurement methods is based on two studies (Wade and Rutt 2007; Morrell and Schabel 2010) analysing the efficiency of the best known methods: the DAM (Insko and Bolinger 1993), the phase-sensitive method (Morrell 2008) and actual flip angle imaging.

Experimental validation: B1 maps and application to T1 correction

Experimental validation was performed using the TO4 test object (Spinsafety Ltd, Rennes, France). TO4 is a cylinder containing a $CuSO_4$ solution, which surrounds an assembly of 12 glass tubes filled with $MnCl_2$ solutions having T1 values ranging from 100 to 1000 ms. Both at 1.5 and 4.7 T, T1 reference values of the test objects were obtained using several SE measurements, with chosen values of TR optimized for each tube (Spandonis *et al* 2004). On the 1.5 T scanner, a set of SPGR images was acquired for B1 mapping with TR = 2000 ms, TE = 2.4 ms, alpha = [1 2 3 4 5 9 32 90]°, matrix size of 128 × 128, FOV 230 mm × 230 mm, 12 slices, slice thickness = 5 mm; bandwidth = 55 000 Hz, 4 min 16 s imaging time per flip angle. Then, a set of SPGR 3D images for T1 mapping was acquired using the parameters: TR = 6 ms, TE = 2.4 ms, matrix size 256 × 256 × 48, alpha = [2 4 8 16 32 64]°. A 16-channel head coil was used as a receiver. On the 4.7 T scanner, a set of SPGR images was acquired from one $MnCl_2$ tube of the TO4 assembly, with TR = 800 ms, TE = 2.4 ms, alpha = [3 4 5 8 9 10 12 16 17 25 30 60 90]°, bandwidth = 50 000 Hz, matrix size = 64 × 64 and FOV = 56 mm × 40 mm. T1 maps were drawn up with a SPGR sequence at TR = 6 ms, TE = 2.4 ms and alpha = [4 6 8 10 30 60 90]°, using the same geometry and bandwidth as the B1 maps. The 36 mm volume coil was used for both transmitting and receiving. Images were processed using ImageJ (National Institute of Health, USA). Flip angle maps were calculated with LAM, and T1 maps were calculated with VFA firstly using the nominal flip angles and then the measured flip angles.

Results

RF measurement

Figure 1(a) shows the normalized output RF pulse magnitude as a function of the nominal flip angle for the 1.5 T Siemens system, while figure 1(b) shows this same function for the Bruker 4.7 T system. Values are normalized as a fraction of the 90° magnitude. A constant value of 1 is expected for a perfectly linear RF transmitter. The transmitter of the Siemens system is linear in the range of 5–90°. The transmitter of the Bruker system using the 36 mm volume coil for transmission is linear only for flip angles above 30°; flip angles lower than 4° were not registered because the measured signal was too low to be in the linearity range of the RF probe used. An alteration of the pulse shape is observed for low flip angles. Because of the limited dynamic range of the modulator, the lobes of the sinc pulses use on the 4.7 T system disappear for flip angles lower than 30°.

Simulations of performance

Figure 2 shows the error on the flip angle estimation caused by different magnitudes of error in the 90° flip angle. An increase in the error on the 90° flip angle has two visible effects. At first, the maximal range of the flip angle that can be measured is reduced by the absolute value of the error. The second effect is a systematic overestimation of the measured flip angle. An error of 5° has a negligible effect on the accuracy of the calculated flip angle. An error of

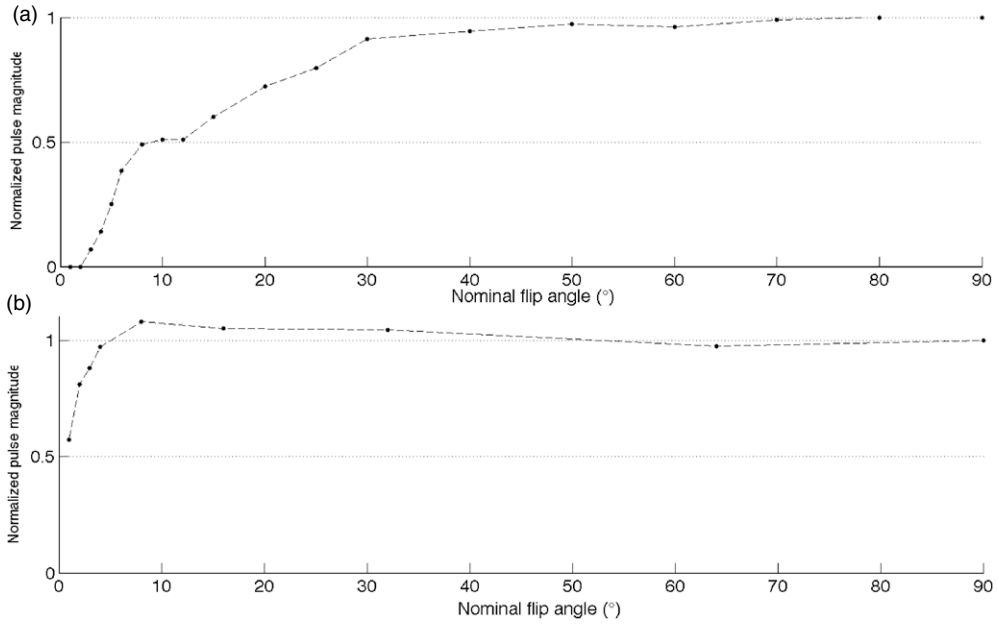

Figure 1. Normalized magnitudes of the RF pulse for flip angles ranging from 1° to 90°. (a) Bruker Biospec 4.7 T, with a 36 mm inner diameter volume transmitting coil. (b) Siemens Avanto 1.5 T, with body transmitting coil.

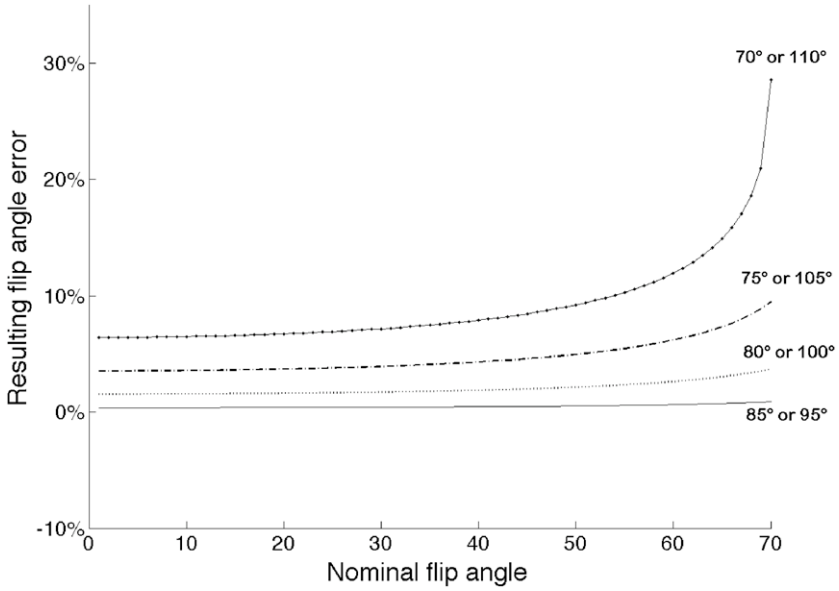

Figure 2. Bias on the estimated flip angle value due to inhomogeneity or systematic error of 5°, 10°, 15° and 20° in the 90°-flip angle.

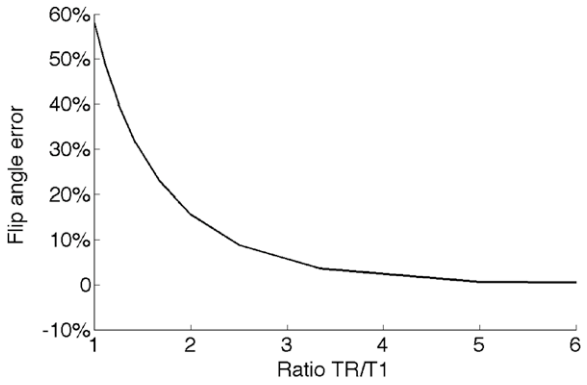

Figure 3. Error in the flip angle estimation caused by residual T1 weighting.

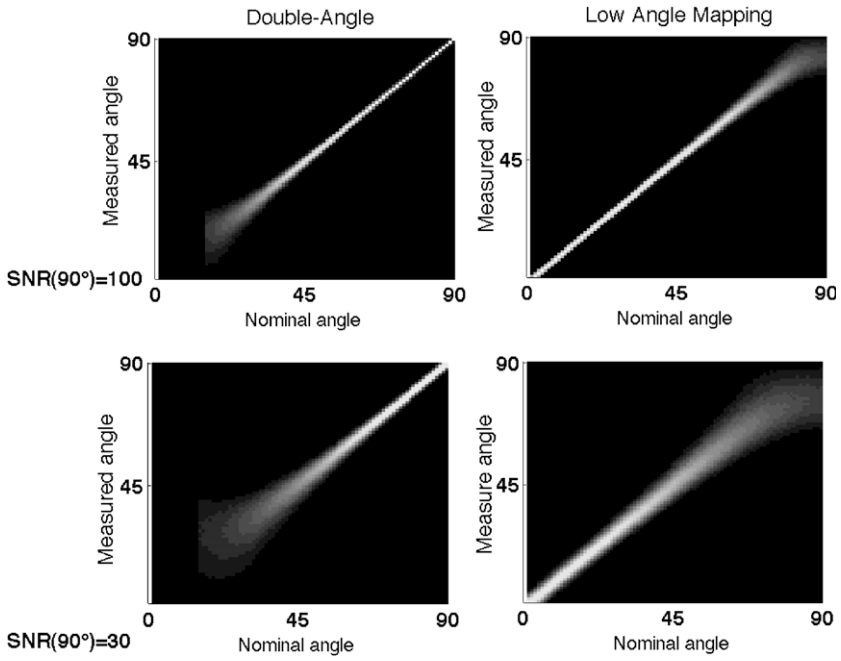

Figure 4. Monte Carlo simulations of the probability density functions of our method and the DAM At top, with SNR = 100 for the 90° image. At bottom, with SNR = 30 for the 90° image.

10° results in an overestimation of 1% for flip angles ranging from 1° to 50°. An error of 20° results in an overestimation of 7% for flip angles ranging from 1° to 30°.

Figure 3 shows the error on the flip angle estimation caused by a residual T1 weighting. The relative error does not depend on the flip angle measured. There is an overestimation of 15% of the actual flip angle value for TR = 2T1 and 5% for TR = 3T1, while the error is negligible for TR > 5T1.

Figure 4 shows the probability density functions of the LAM and the DAM. While the precision of the DAM degrades for flip angles lower than 20°, the precision of our method is almost constant for flip angles ranging from 1° to 70° and degrades for flip angles higher than 70°.

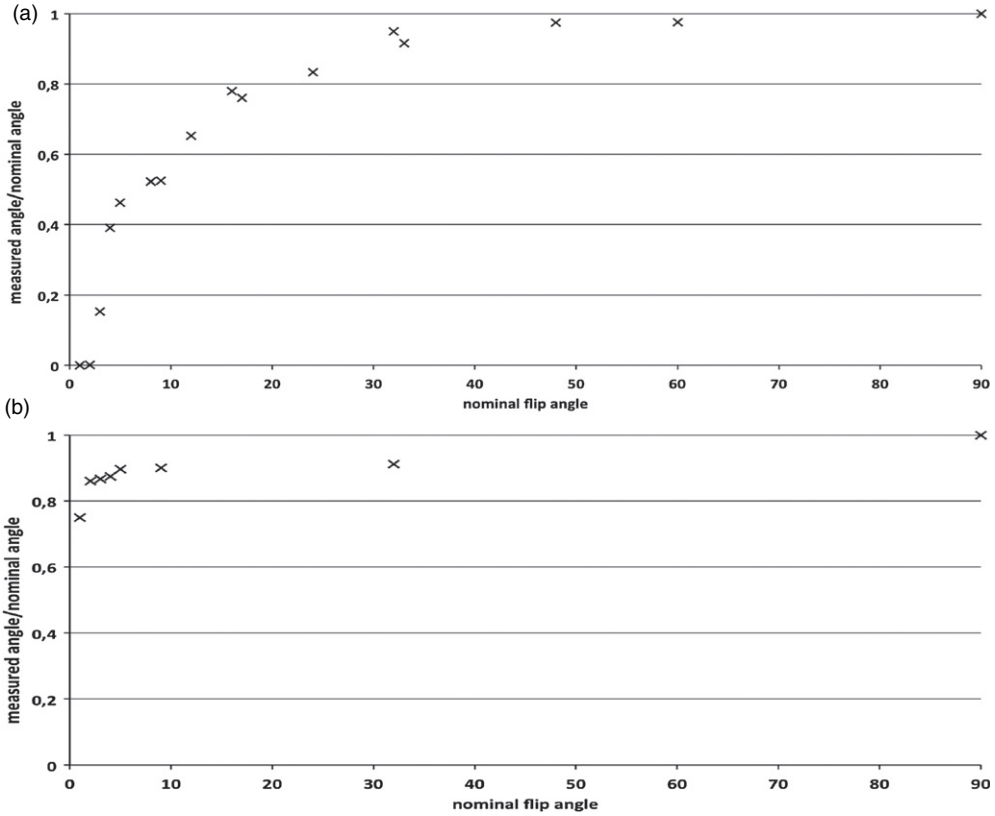

Figure 5. Flip angles measured with the LAM method versus the nominal flip angles (a) on the Bruker 4.7 T system and (b) on the Siemens 1.5 T system.

Experimental B1 maps and T1 correction

Figure 5 shows flip angles measured with the LAM method versus nominal flip angles.

Figure 6 presents the flip angle map on the 1.5 T Siemens system. The actual mean flip angle is 15% lower than the nominal flip angle, with a spatial variation of 0.2°.

Figure 7 presents corrected and uncorrected T1 maps of the TO4 test object. Reference T1 value of 380 ms was obtained with optimized SE measurements for the CuSO4 solution in the body of the test object.

Figure 8 presents the flip angle map at 4.7 T, for a nominal flip angle of 4° with a 36 mm volume coil. The actual flip angle determined with the LAM method is 5 times lower than the nominal flip angles. For very low flip angles, the nonlinearity of the transmitter is a predominant source of error in relation to the B1 inhomogeneity.

Figure 9 presents the uncorrected and corrected T1 maps calculated with the VFA at TR = 6 ms and flip angles of 4° and 30°. According to the SE reference measurements, T1 should be equal to 122 ms for the MnCl2 tube. In this case, the flip angle error leads to the measurement of a negative T1 value of −25 ms without correction. With correction, we obtain a measured mean value of 130 ms.

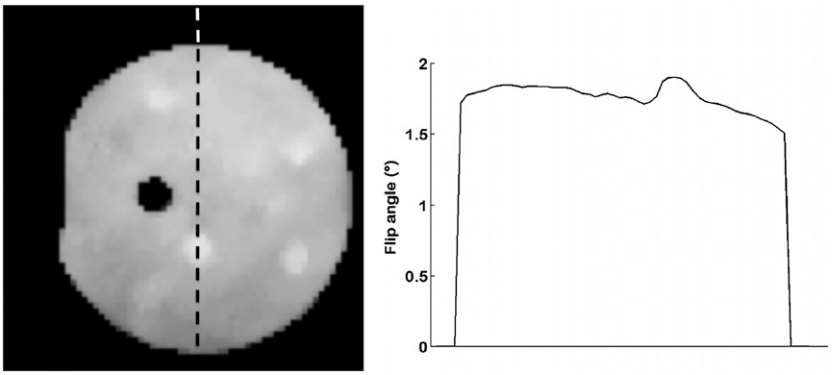

Figure 6. Flip angle map and corresponding cross-section in the TO4 test object at 1.5 T for a nominal flip angle of 2°.

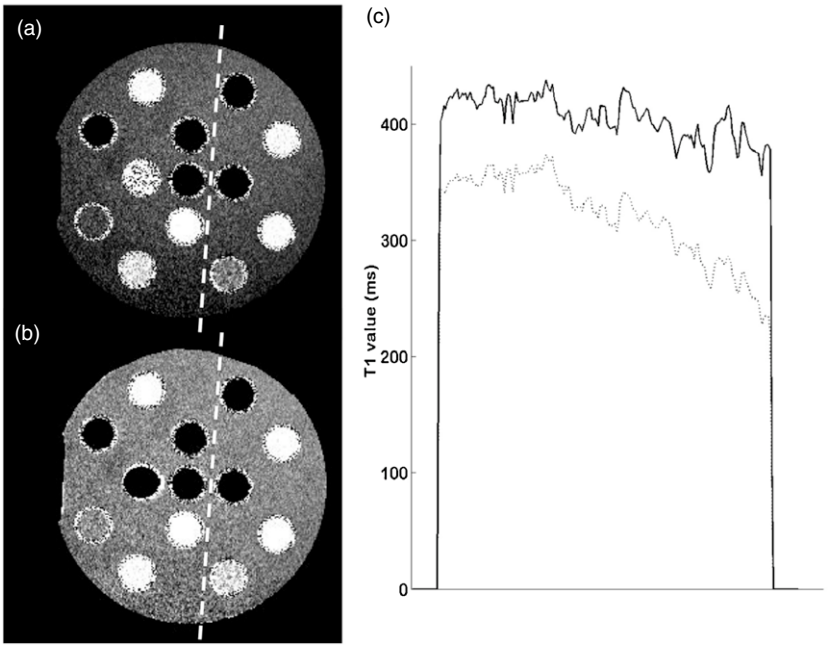

Figure 7. T1 maps of test object using VFA (flip angles = $[2, 16]^\circ$, TR = 6 ms) at 1.5 T. (a) Uncorrected T1 map. (b) T1 map corrected with maps of both flip angles used. (c) Cross-section following the white dashed line on the uncorrected (dotted line) and corrected (solid line) T1 maps.

Discussion

Nonlinearity of the radiofrequency transmitter

Since the flip angle depends upon other parameters such as the pulse shape, the magnitude of the RF pulse is not a direct measurement of the flip angle. Yet, it gives a general idea on how the actual flip angles scale up with the nominal flip angles. RF measurements as shown

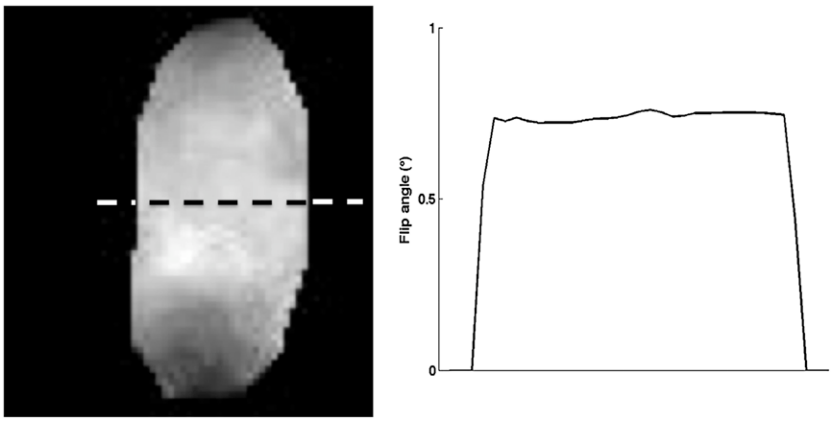

Figure 8. Flip angle map and corresponding cross-section in the $MnCl_2$ tube at 4.7 T for a nominal flip angle of 4°.

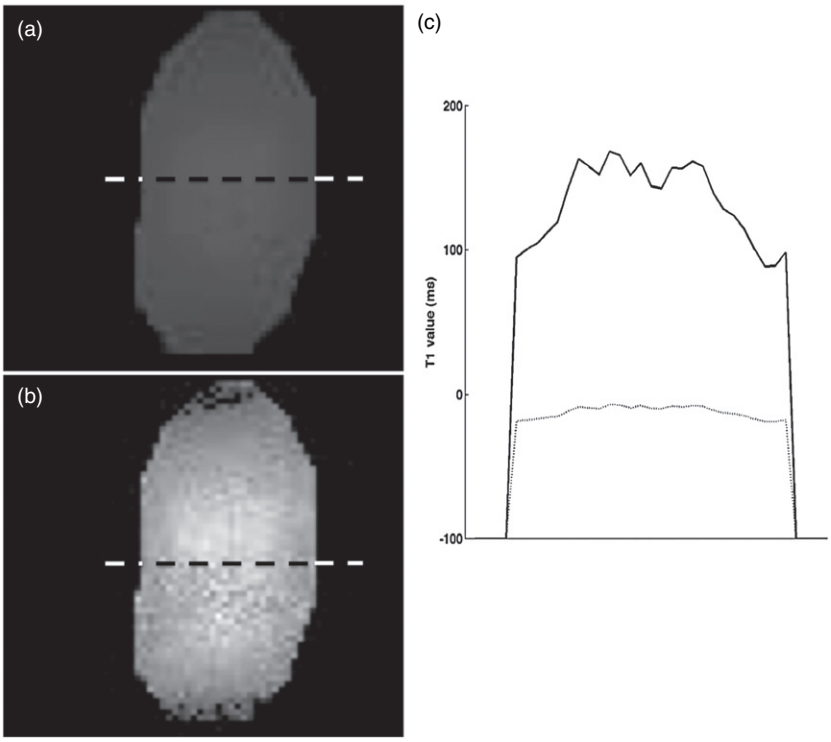

Figure 9. T1 maps of the tube $MnCl_2$ tube using VFA (alpha = [4, 30]°, TR = 6 ms). (a) Uncorrected T1 map. (b) T1 map corrected with the flip angle map. (c) Cross-sections of uncorrected (dotted line) and corrected (solid line) T1 maps.

in figure 1 are consistent with the flip angle values shown in figure 5, calculated using the LAM method. Our study shows that the nonlinearity of the RF transmitter can be sometimes a dominant factor of the bias in T1 measurement, even more important than inhomogeneities of the B1 field due to the transmitting coil geometry or B1 penetration effects. When using very

low flip angles, the problem of linearity can no longer be ignored. According to the comparison between two different systems, the accuracy of the flip angles is strongly dependent on the configuration of the system. On the 4.7 T system, the same measurements repeated with a 72 mm transmitting coil produced similar results but for lower nominal angle values. We also observed a modification of the plot presented in figure 1 when changing the pulse length. Thus, the calibration issue seems to be directly linked to the power delivered by the amplifier. As shown in figures 8 and 9, even with a relatively homogeneous B1 field, the mean value of the flip angle can be extremely different from the nominal value, which can make T1 measurements impossible. The nonlinearity observed for the 1.5 T system is not considerable, but as shown in figure 7, the lack of accuracy for very low flip angles can lead to non-negligible errors in T1 mapping.

Guidelines and limits

The LAM method is based on the approximation that B1 inhomogeneities have a negligible effect on the signal at the 90° flip angle, and the conditions of validity of this assumption must be satisfied to obtain reliable flip angle measurements. In view of the simulations shown in figure 2, the LAM method is optimal if the spatial variation of the 90° pulse does not exceed ±10°. Under these conditions, the error due to the approximation is negligible (<3%) for flip angles of 1°–70°. The method can still be used with spatial variations of the 90° pulse of ±20°, with a 7% uncertainty on flip angles ranging from 1° to 30°. In our study, dieletric resonance effects were negligible. But at high field strength and in large objects, it may cause substantial B1 inhomogeneity in the 90° image.

The lowest flip angle that can be measured by the LAM method is determined solely by the SNR of the SPGR sequence at this flip angle. The measurement will be biased at very low SNR, if the noise distribution can no longer be considered as Gaussian. Since the number of excitations can be increased and very short TR can be used for low flip angles there is no minimal angle value for our method.

The bias caused by incomplete relaxation can be problematic when dealing with long T1, typically in the brain or blood. For the 90° excitation, the complete relaxation is achieved when TR>5T1, and we recommend choosing at least TR>3T1. For lower flip angles, there is no analytical expression of the minimal TR to use. According to simulations TR = 0.1*α (in °) is optimal for angles from 1° to 30°.

Comparison between the low angle mapping method and other B1 mapping approaches

Since the same sequence is used in the DAM, the comparison with LAM is straightforward. Both methods need the same acquisition time, so they differ only by their accuracy within the flip angle range. The DAM is better for flip angles ranging from 50° to 90°, while both methods are equivalent in the range of 35–50° and the LAM is better for flip angles ranging from 1° to 35°. Figure 4 shows a very good complementarity between the accuracy ranges of both methods. Based on the studies of Wade and Rutt (2007) and Morrell and Schabel (2010), we consider some other well-known B1 mapping methods in our comparison. The phase-sensitive method (Morrell 2008) provides a good accuracy within a wider range than the DAM; yet the precision degrades for very low flip angles. However, by using a double angle, the method assumes the linearity of the flip angles. The actual flip angle method (Yarnykh 2007) has some advantages: linearity of the RF transmitter is not required and short TR is used, providing a better time efficiency. But the method is not precise for low flip angles because the optimal ratio TR2/TR1 increases for lower flip angles, and the condition TR2 $\ll$ T1

must be satisfied. The LAM is not really competitive with recently developed methods, if compared over the usual range of flip angles higher than 20°, but it fills a gap in the range of flip angles covered by existing methods.

In vivo applications

According to the amount of quantitative studies using the SPGR sequence with low flip angles, the method can be widely used for *in vivo* imaging in protocols involving T1 mapping and/or DCE MRI (Cheng and Wright 2006, Deoni 2007, Treier *et al* 2007, Vautier *et al* 2010, Schabel *et al* 2010). Most of the publications on T1 mapping and DCE MRI that include a B1 correction finally never measure the actual value of the flip angles used in the sequence and rely on a nominal B1 map. In contrast, our method is able to provide a direct measurement of the actual angle value for very low flip angles. For the 90° flip angles, the need to wait for the full recovery appears as a limitation for *in vivo* applications, especially for tissues with long T1. However, a small acquisition matrix (64 × 64) is generally sufficient to address both calibration and spatial variation issues. Moreover, parallel imaging method like GRAPPA or SENSE can be used, when available, to accelerate the acquisition of the 90° image. Since the problem of the linearity of the transmitter does not depend on the patient, it is possible to calibrate the flip angles once using test objects and to use another B1 mapping method to correct the inhomogeneity. However, the calibration depends on the configuration of the experiment, i.e. the transmitting coil, the pulse width and the pulse shape. Therefore, the calibration would be required before each experiment but it would not provide information on the B1 map, which depends on the subject and the geometry of the acquisition. Thus, an *in vivo* flip angle mapping is preferable for quantitative studies. We applied our method for whole-body perfusion imaging experiments on mice. The B1 correction enables the quantification of the contrast agent on a wider field of view and with better precision. The method was also tested on T1 mapping of the human brain. In both applications, B1 maps were acquired in less than 10 min. The method can be implemented directly on every MRI system and can be used without any notion of sequence programming.

Opportunities for improvement

Currently, the minimal TR used with the 90° flip angle limits the methods on its own to 2D acquisition, but for rapid *in vivo* 3D B1 mapping, time efficiency needs to be improved. Fortunately, most of the major improvements of the DAM, especially concerning time efficiency, can be applied to the LAM method. Cunningham *et al* (2006) proposed a saturation pulse to eliminate all T1 weighting. Wang *et al* (2009) used a catalyzed SPGR sequence to compensate the T1 weighting while using a short TR.Recently, Wade and Rutt (2009) developed the double-angle look locker for accelerated 3D flip angle mapping. Using such accelerated sequences offers two major advantages. Firstly, reduced acquisition time is an obvious asset for *in vivo* imaging. Secondly, the possibility of performing 3D acquisitions instead of multislice 2D acquisitions reduces the error in B1 mapping caused by slice selection. Optimizing the time efficiency of LAM will be the subject of future studies.

Conclusion

This study has shown the need for a B1 mapping protocol that is able to measure the lowest flip angles and take into consideration possible nonlinearity of the RF supply system. We propose a very simple and straightforward method capable of accurately mapping the lowest

flip angles, assuming reasonable spatial inhomogeneity in the 90° pulse. Our method fully supplements the range of methods based on the double-angle approach and makes it possible to obtain excellent flip angle accuracy at all values of the flip angle.

Acknowledgments

This work was supported by a financial grant from Region Bretagne. Dr MSN Carpenter post-edited the English style.

References

Akoka S, Franconi F, Seguin F and Le Pape A 1993 Radiofrequency map of an NMR coil by imaging *Magn. Reson. Imaging* **11** 437–41

Blümich B 2000 NMR imaging of materials

Chan F, Pauly J and Macovski A 1992 Effects of RF amplifier distortion on selective excitation and their selection by prewarping *Magn. Reson. Med.* **23** 224–38

Chang Y V 2011 Rapid B1 mapping using orthogonal, equal-amplitude radio-frequency pulses *Magn. Reson. Med.* at press

Cheng H L M and Wright G A 2006 Rapid high-resolution T1 mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity *Magn. Reson. Med.* **55** 566–74

Cunningham C H, Pauly J and Nayak K S 2006 Saturated double-angle method for rapid B1+ mapping *Magn. Reson. Med.* **55** 1326–33

Deoni S 2007 High-resolution T1 mapping of the brain at 3 T with driven equilibrium single pulse observation of T1 with high-speed incorporation of RF field inhomogeneities (DESPOT1-HIFI) *J. Magn. Reson. Imaging* **26** 1106–11

Dowell N G and Tofts P S 2007 Fast, accurate, and precise mapping of the RF field *in vivo* using the 180° signal null *Magn. Reson. Med.* **58** 622–30

Fleysher L, Fleysher R, Liu S, Zaaraoui W and Gonen O 2007 Optimizing the precision-per-unit-time of quantitative MR metrics: examples for T1, T2, and DTI *Magn. Reson. Med.* **57** 380–7

Haase A 1990 Snapshot FLASH MRI: applications to T, T, and chemical-shift imaging *Magn. Reson. Med.* **13** 77–89

Imran J, Langevin F and Saint-Jalmes H 1999 Two-points method for T1 estimation with optimized gradient-echo sequence *Magn. Reson. Imaging* **17** 1347–56

Insko E K and Bolinger L 1993 Mapping of the radiofrequency field *J. Magn. Reson.* A **103** 82–5

Morrell G R 2008 A phase-sensitive method of flip angle mapping *Magn. Reson. Med.* **60** 889–94

Morrell G R and Schabel M C 2010 An analysis of the accuracy of magnetic resonance flip angle measurement methods *Phys. Med. Biol.* **55** 6157–74

Murphy-Boesch J, So G L and James T L 1987 Precision mapping of the B1 field using the rotating-frame experiment *J. Magn. Reson.* **73** 293–303

Pelnar J 1986 Measurements of the distribution of B1 field in the presence of linear magnetic field gradient *J. Magn. Reson.* **70** 456–60

Sacolick LI, Wiesinger F, Hancu I and Vogel M W 2010 B1 mapping by bloch-siegert shift *Magn. Reson. Med.* **63** 1315–22

Schabel M C, Dennis L and Parker D L 2008 Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences *Phys. Med. Biol.* **53** 2345–73

Schabel M C, DiBella E V R, Jensen R L and Salzman K L 2010 A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: II. *In vivo* results *Phys. Med. Biol.* **55** 4807–23

Schär M, Vonken E J and Stuber M 2010 Simultaneous B_0- and B_1+-map acquisition for fast localized shim, frequency, and RF power determination in the heart at 3 T *Magn. Reson. Med.* **63** 419–26

Spandonis Y, Heese F P and Hall L D 2004 High resolution MRI relaxation measurements of water in the articular cartilage of the meniscectomized rat knee at 4.7 T *Magn. Reson. Imaging* **22** 943–51

Stollberger R and Wach P 1996 Imaging of the active B1 field *in vivo Magn. Reson. Med.* **35** 246–51

Treier R, Steingotter A, Fried M, Werner S and Boesiger P 2007 Optimized and combined T1 and B1 mapping technique for fast and accurate T1 quantification in contrast enhanced abdominal MRI *Magn. Reson. Med.* **57** 568–76

Vautier J, Heilmann M, Walczak C, Mispelter J and Volk A 2010 2D and 3D radial multi-gradient-echo DCE MRI in murine tumor models with dynamic R*2-corrected R1 mapping *Magn. Reson. Med.* **64** 313–8

Venkatesan R, Lin W and Haacke E M 1998 Accurate determination of spin-density and T1 in the presence of RF-field inhomogeneities and flip-angle miscalibration *Magn. Reson. Med.* **40** 592–602

Wade T and Rutt B 2007 Comparison of current B1-mapping techniques *Proc. 15th ISMRM Meeting*

Wade T and Rutt B 2009 B1 correction using double angle look-locker (DALL) *Proc. Int. Society for Magnetic Resonance in Medicine 16th Scientific Meeting*

Wang D, Zuehlsdorff S and Larson AC 2009 Rapid 3D radiofrequency field mapping using catalyzed double-angle method *NMR Biomed.* **22** 882–90

Weber H, Paul P, Elverfeldt D V, Hennig J and Zaitsev M 2010 Extended multi-flip-angle B1 mapping: a 3D mapping method for inhomogeneous B1 fields *Concepts Magn. Reson. B (Magn. Reson. Eng.)* **37** 203–14

Yarnykh V L 2007 Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field *Magn. Reson. Med.* **57** 192–200