



HAL
open science

Myelin imaging in MRI using ultra-short echo time sequences

Lucas Soustelle

► **To cite this version:**

Lucas Soustelle. Myelin imaging in MRI using ultra-short echo time sequences. Bioengineering. Université de Strasbourg, 2018. English. NNT : 2018STRAD009 . tel-01829953

HAL Id: tel-01829953

<https://theses.hal.science/tel-01829953>

Submitted on 4 Jul 2018

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.



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



*ÉCOLE DOCTORALE MATHÉMATIQUES, SCIENCES de
L'INFORMATION et de L'INGÉNIEUR*

Laboratoire ICube UMR 7357

THÈSE présentée par :

Lucas SOUSTELLE

soutenue le : 16 mai 2018

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Signal, image, automatique, robotique / traitement du signal et
des images

Imagerie de la myéline par IRM à temps d'écho ultracourt

THÈSE dirigée par :

M. Jean-Paul ARMSPACH

Ingénieur de recherche, HDR, Université de Strasbourg

M. François ROUSSEAU

Professeur, IMT Atlantique, Brest

RAPPORTEURS :

M. Alexandre VIGNAUD

Ingénieur de recherche CEA, HDR, Saclay

M. Sylvain MIRAUX

Directeur de recherche, Université de Bordeaux

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mme Virginie CALLOT

Directeur de recherche, Université d'Aix-Marseille

M. Paulo LOUREIRO de SOUSA

Ingénieur de recherche CNRS, HDR, Université de Strasbourg

Remerciements

Plus de trois ans après un début d'aventure sur ce fleuve amazonien qu'est la « thèse de doctorat », il est l'heure d'achever cette réalisation personnelle et professionnelle. Que d'informations engrangées, que de codes compilés, que d'incompréhensions taclées, et que de sommeil à récupérer !

Commençons par le commencement : je remercie particulièrement Virginie Callot, Alexandre Vignaud et Sylvain Miraux pour avoir accepté les rôles d'examinatrice et de rapporteurs, ainsi que d'avoir apporté leurs analyses et commentaires constructifs.

À ces encadrants et acteurs proches — Paulo, Julien, Cristina, Jean-Paul et François — qui ont su transmettre méthodologies, connaissances, ouverture d'esprit et savoir humain. C'est aussi de vous que j'ai obtenu les autorisations à partir en missions et en conférences « même-si-ça-coûte-cher-mais-c'est-parce-que-je-suis-très-fort-parce-que-j'ai-réussi-à-partir », les notions de point d'inflexion et de mots fléchés, de physique intelligente et de seuil d'alcoolisation, d'histologies fastidieuses et de PCR qui ne marchent pas (mais ça sert à quoi au fait ?). J'ai conscience que bien d'autres mystères et questionnements sont à venir, et que les objets et notions acquis durant cette thèse seront un tremplin vers leur abord et leur résolution.

À ces amis qui m'ont accompagné durant ce parcours, et avant. Parfois, de simples « Je m'appelle Adrien » ont suffi à égayer une journée à l'occasion de dysfonctionnements d'une IRM capricieuse. Ce sont aussi de simples pauses café, sorties et autres barbecues qui ont rythmé et enjoué ma vie. Ce sont ces mêmes personnes sur lesquelles j'ai pu compter à l'occasion d'un ultime et fumeux événement marquant la fin de cette thèse, et je ne saurais vous exprimer ma reconnaissance en un si court espace. À charge de revanche !

À vous, collaborateurs ci-dessus qui ont eu l'amabilité et la gentillesse d'accepter la (très ?) lourde tâche de relire ce manuscrit.

À cette communauté de scientifiques IRM que j'ai eu l'occasion de rencontrer ces dernières années, académiques et industriels, et sans oublier cette équipe ~~de baby-foot~~ Rennaise sans qui cette introduction dans le monde de l'IRM telle que je le connais n'aurait pas eu lieu.

Bien entendu, que serait cette existence sans les personnes qui m'en ont pourvu ? À mes parents qui m'ont aidé, façonné et supporté, je vous suis à jamais reconnaissant, et je vous aime.

À vous tous, êtres chers pour qui je ne songe à aucune séparation, merci.

C'est toujours avec une émotion joyeuse et virile qu'on entend sortir des paroles singulières et audacieuses de la bouche d'hommes de science qui par une pure question d'honneur professionnel viennent dire la vérité, une vérité dont ils se soucient seulement parce qu'elle est la vérité, qu'ils ont à chérir dans leur art sans aucune espèce d'hésitation à mécontenter ceux pour qui elle se présente de tout autre façon comme faisant partie d'un ensemble de considérations dont ils se soucient fort peu.

— Marcel Proust, *Jean Santeuil*

Résumé

L'évaluation non-invasive de la myéline dans la substance blanche du système nerveux central est fondamentale pour le suivi de pathologies telle que la sclérose en plaques. Les méthodes d'imagerie quantitatives par RMN permettent de tirer parti de modèles biophysiques associés à la structure de la substance blanche pour son évaluation. Cependant, la sélectivité et la sensibilité des paramètres estimés en lien avec le contenu myélinique demeurent discutables en fonction du modèle employé, et un compromis est souvent à établir entre robustesse, précision d'estimation et temps d'acquisition. De plus, la majorité des méthodes employées reposent sur l'évaluation indirecte de la structure au travers de ses interactions avec les protons aqueux imagés.

La myéline est majoritairement constituée de lipides et de protéines. Les protons contenus dans ces macromolécules présentent un temps de relaxation transversale suffisamment court ($T_2 < 1$ ms) pour que leur aimantation ne puisse être détectée en séquence conventionnelle. De récents travaux ont suggéré la possibilité de quantifier le contenu myélinique par le biais de séquences d'imagerie dites à temps d'écho ultracourts (UTE — $TE \ll 1$ ms), offrant alors de nouvelles perspectives pour l'évaluation directe de la structure solide de la myéline. Il s'agira, dans le cadre de cette thèse, de procéder au développement et à l'implémentation de telles méthodes sur système IRM préclinique afin d'évaluer les approches sur petit animal. L'objectif principal du développement méthodologique consiste en la mise en contraste positif et la maximisation du signal des composantes d'intérêt dans la substance blanche.

Enfin, une comparaison des méthodes développées avec des méthodes quantitatives conventionnelles est menée sur un modèle murin ex vivo, confrontant des animaux sains et des animaux démyélinisés par la cuprizone. Une étude de groupe est présentée, avec à l'appui une phase de validation par marquage immuno-histologique. Les résultats à partir des méthodes UTE montrent une sélectivité significative à la présence de myéline, suggérant que la technique est prometteuse pour l'évaluation de la substance blanche.

Table des matières

Table des figures	v
I Introduction et état de l'art	1
1 Introduction	3
1.1 Contexte	3
1.2 La myéline et ses pathologies	4
1.3 Imagerie par résonance magnétique de la myéline	6
1.4 Objectif de la thèse et organisation du manuscrit	8
2 Imagerie par résonance magnétique nucléaire	11
2.1 Imagerie par RMN : tour d'horizon	11
2.1.1 Résonance magnétique nucléaire	11
2.1.2 Imagerie par RMN	22
2.1.3 Conception d'impulsions radiofréquences	25
2.2 États de configuration et formalisme Extended Phase Graph	31
2.2.1 Opérateurs EPG	32
2.2.2 Architecture EPG	34
2.2.3 Considérations additionnelles	36
3 État de l'art de l'imagerie de la myéline par RMN	39
3.1 Relaxométrie T1	39
3.1.1 Modèle Variable Flip Angle — VFA	39
3.1.2 T1 dans les tissus	40
3.2 Relaxométrie T2	42
3.2.1 Quantification T2	42
3.2.2 T2 dans les tissus	47
3.2.3 Considérations additionnelles et limitations	47
3.3 Tenseur de diffusion	48
3.3.1 Phénomène et modèle de diffusion	48
3.3.2 Équations de Bloch-Torrey	50

TABLE DES MATIÈRES

3.3.3	Séquence de diffusion par écho de spin	52
3.3.4	Estimation du tenseur de diffusion	53
3.3.5	Métriques du DTI	54
3.3.6	DTI dans les tissus	56
3.3.7	Limitations du DTI	57
3.4	Transfert d'aimantation	58
3.4.1	Description du transfert d'aimantation à deux compartiments	58
3.4.2	Équations de Bloch couplées et modèle pulsé	61
3.4.3	Métriques du qMTI	64
3.4.4	qMTI dans les tissus	65
3.5	Imagerie à temps d'écho ultracourt	67
3.5.1	Excitation	68
3.5.2	Acquisition et reconstruction	71
3.5.3	Mise en contraste positif des composantes courtes en séquence UTE	78
3.5.4	Signal UTE dans les tissus	81
3.5.5	Critique de la méthode et lien avec le réservoir lié en qMTI	82
3.6	Conclusion	83
II Développements méthodologiques en IRM-UTE		85
4 Méthode 2D UTE-VERSE		87
4.1	Imagerie 2D-UTE avec excitation sélective VERSE	88
4.1.1	Approximation d'excitation aux petits angles	88
4.1.2	Réduction du temps d'écho en excitation sélective conventionnelle et impulsions VERSE	89
4.2	Défi de la sélection de coupe MT-VERSE et intégration d'une correction	92
4.3	Adaptation IR-UTE-MT-VERSE et quantification T2*	99
4.4	Conclusion	103
5 Méthode 2D saturation-based UTE		105
5.1	Séquence satUTE	106
5.2	Choix de l'impulsion de saturation en satUTE	107
5.3	Efficacité de l'impulsion QP-SLR en séquence satUTE	110
5.3.1	Effet de l'impulsion QP-SLR	110
5.3.2	Comparaison avec des impulsions conventionnelles	112
5.4	Adaptation IR-satUTE et quantification T2*	115
5.5	Conclusion	119
6 Méthode 3D IR-UTE Multi-shot		121
6.1	Séquence IR-UTE-MS	122
6.2	Schémas d'excitation en IR-UTE-MS	125

6.3	Quantification T1 en IR-UTE-MS	130
6.4	Conclusion	133
7	Méthode 3D Diff-UTE	135
7.1	Séquence Diff-UTE	135
7.2	Suppression de la composante longue sur objet test	138
7.3	Comparaison avec l'IR-UTE	144
7.4	Quantification T2* en Diff-UTE	148
7.5	Conclusion	150
III	Imagerie de la myéline en séquences IRM-UTE	153
8	Évaluation des méthodes IR-UTE	155
8.1	Matériels et méthodes	155
8.2	Évaluation des méthodes IR-UTE-VERSE et IR-satUTE	156
8.3	Évaluation des méthodes IR-UTE et IR-UTE-MS	160
8.4	Discussion	165
8.5	Conclusion	166
9	Évaluation de la méthode Diff-UTE	167
9.1	Matériels et méthodes	167
9.2	Résultats	170
9.3	Discussion	174
9.4	Conclusion	178
	Conclusion et perspectives	179
	Contributions et publications	183
	Annexes	187
A	Cartographie B1	187
B	Développement des équations de Bloch en séquence préparée	191
C	Développement des équations en IR-UTE Multishot	193
D	Chaîne de traitements pour la quantification en imagerie quantitative	195
	Bibliographie	199
	Abréviations	225

Table des figures

1.1	Structure schématique d'un axone myélinisé, et distribution attendue des protons ^1H dans la myéline	5
1.2	Vues axiales, sagittale et coronales d'une tête de souris en modalité Diff-UTE 3D	8
2.1	Illustration des niveaux d'énergie pour un noyau à $I = 1/2$	12
2.2	Illustration d'une FID après excitation	19
2.3	Illustration de la génération d'un écho de gradient	20
2.4	Illustration de la génération d'un écho de spin en séquence CPMG	21
2.5	Illustration de la génération d'un écho de spin en séquence CPMG à partir de trois isochromates	22
2.6	Illustration du mécanisme de sélection de coupe	24
2.7	Illustration de l'évolution des états de configuration en séquence SPGR	35
2.8	Évolution de F_0^+ en séquence SPGR en fonction de l'intensité du gradient de déphasage	37
3.1	Schéma de séquence SPGR 2D	40
3.2	Signal normalisé en séquence SPGR idéalement spoilée	41
3.3	Schéma de séquence CPMG	43
3.4	Estimation de l'a priori p selon la méthode srNNLS	45
3.5	Exemple de distribution de T_2 dans un voxel et évolution temporelle du signal correspondant selon B_1^{rel}	46
3.6	Illustration de la diffusion anisotrope et isotrope	50
3.7	Schéma de séquence PGSE et évolution du signal pondéré par la diffusion	52
3.8	Représentation schématique ellipsoïdale du tenseur de diffusion.	55
3.9	Schéma du modèle moléculaire du transfert d'aimantation	59
3.10	Représentation schématique du transfert d'aimantation à partir des spectres d'absorption	60
3.11	Schéma du transfert d'aimantation entre deux réservoirs de protons liés et libres	60
3.12	Schéma de la séquence MT-SPGR	62

TABLE DES FIGURES

3.13	Représentation de l'enchaînement des événements dans le modèle RP de Sled et Pike	63
3.14	Distribution attendue des protons ^1H dans la myéline	68
3.15	Décours temporels des aimantations longitudinales contre transversales suivant une excitation rectangulaire et sinc à 3 lobes	69
3.16	Décours temporels des aimantations longitudinales contre transversales et en fonction de T_2 suivant une impulsion d'inversion adiabatique HS1	70
3.17	Schéma de séquence pour les acquisitions UTE et ZTE	71
3.18	Représentation des trajectoires radiales en 2D et 3D sphérique	73
3.19	FWHM et RSB normalisés en fonction du rapport $\Gamma = T_2/T_{\text{acq}}$ en acquisition radiale 2D	74
3.20	Images UTE d'un rouleau de scotch ($T_2 \approx 0,66$ ms) en fonction de T_{acq}	75
3.21	FWHM et RSB normalisé en fonction du rapport $\Gamma = T_2/T_{\text{acq}}$ en acquisition radiale 2D avec prise en compte de l'effet de rampe	75
3.22	Profils de gradients respectivement idéal et simulé	76
3.23	Illustration d'une méthode pour la mesure des profils de gradient	76
3.24	Schéma de séquence IR-UTE	79
3.25	Évolution des aimantations M_z et M_{xy} pour la suppression du signal du T_2 -long de la substance blanche en IR-UTE	80
4.1	Illustration d'une sélection de coupe pour une impulsion sinc, demi-sinc, et demi-sinc VERSE durant l'application du gradient G_z , et chemin du vecteur \vec{k} correspondant en fonction des événements d'impulsion RF et de gradient	90
4.2	Profils d'une demi-impulsion gaussienne, Hamming-sinc et Shinnar-LeRoux dans des formes classique, VERSE et MT-VERSE, et aimantations relatives obtenues dans chaque polarité de gradient	93
4.3	Profils de coupe des aimantations générées par une demi-impulsion SLR idéal et dans le cas d'un retard de gradient	94
4.4	Logigramme de l'adaptation de l'impulsion VERSE/MT-VERSE à la réponse non-idéale d'un gradient de sélection de coupe mono-directionnel	95
4.5	Profils des demi-impulsions MT-VERSE originale et corrigée, et profils des gradients de sélection de coupe théorique et mesuré	97
4.6	Projection des profils de sélection de coupe non corrigé et corrigé sur le fantôme contenant le morceau de gomme en MT-VERSE	98
4.7	Coupes 2D du fantôme contenant le morceau de Lego non corrigée et corrigée	98
4.8	Schéma de séquence IR-UTE-VERSE	100
4.9	Coupe projetée du fantôme de Lego et d'eau dopée, et profils extraits du Lego et de l'eau	101

4.10	Coupes du fantôme pour les différents TI explorés, et coupe de référence en l'absence d'inversion	101
4.11	Coupes du fantôme en fonction de TE , et évolutions des signaux du Lego, de l'eau et du bruit en fonction de TE	102
5.1	Schéma de séquence satUTE	106
5.2	Illustration du processus de sélection de coupe dans la séquence satUTE . . .	107
5.3	Logigramme de la génération d'impulsions QP-SLR	110
5.4	Module et phase enveloppée d'une impulsion QP-SLR	111
5.5	Illustration de l'effet d'impulsions QP-SLR en fonction de T_2	111
5.6	Profils de coupe en séquence satUTE à partir d'impulsions conventionnelles et QP-SLR	114
5.7	Profils extraits des vues projetées et vues axiales correspondantes à partir de l'impulsion QP-SLR, gaussienne, SLR5 et SLR10	114
5.8	Schéma de séquence IR-satUTE.	115
5.9	Vues en séquence MSE à $TE = 50$ ms et IR-satUTE à $TE = 0,015$ ms, et courbes expérimentales et estimées du signal du corps calleux et de l'os crânien en fonction de TE	118
6.1	Schéma de séquence IR-UTE-MS	122
6.2	Rapport des aimantations transversales théoriquement générées en séquence IR-UTE-MS et IR-UTE à temps d'acquisition identiques	125
6.3	Logigramme pour la recherche des paramètres optimaux en IR-UTE-MS selon les schémas d'excitation	127
6.4	Rapport R simulé et expérimental selon α_{CFA} , et vues axiales des acquisitions en SPGR, AFA et CFA	129
6.5	Courbes expérimentales et estimées et vues axiales respectives en IR-UTE et IR-UTE-MS pour l'estimation T_1	132
7.1	Schéma de séquence Diff-UTE	136
7.2	Simulation de S^L en fonction de l'angle de bascule α_1 et de la pondération $G\delta$ en Diff-UTE	141
7.3	Simulation de S^L en fonction de la pondération $G\delta$ et des variabilités de T_1^L , T_2^L et D par rapport à leur valeur nominale respective en Diff-UTE	142
7.4	Simulation de S^L en fonction de $G\delta$ pour les tissus biologiques en Diff-UTE .	143
7.5	Signaux S^L simulés en fonction de τ_1 et $\Delta\omega$, de ΔB_1 et α_1 , et de ΔB_1 et α_2 en Diff-UTE	143
7.6	Évolution des signaux de l'eau dopée, de l'échantillon de Lego et du bruit en fonction de $G\delta$ et α_1	144
7.7	Schéma de séquence IR-UTE	145

TABLE DES FIGURES

7.8	Simulation du signal de la composante T_2 -courte en fonction de α_1 et τ_1 en Diff-UTE	146
7.9	Simulation du rapport de signaux S^S entre Diff-UTE et IR-UTE en fonction de T_1^S et T_2^S , et en fonction de α_1 et α_2	147
7.10	Coupes coronales acquises en Diff-UTE et en IR-UTE, et rapport des signaux de l'échantillon de Lego entre les deux modalités	148
7.11	Vues en séquence pondérée T_2 et Diff-UTE, et courbes expérimentales et estimées du signal du corps calleux et de l'os crânien en fonction de TE	150
8.1	Placement des têtes de souris et régions d'intérêt du protocole IR-UTE-3D	158
8.2	Vues représentatives des cartographies nIR-UTE, nIR-UTE-MS, f et λ_\perp du protocole UTE2D	158
8.3	Diagramme de dispersion des métriques f , nIR-UTE-VERSE et nIR-satUTE	160
8.4	Placement des têtes de souris et régions d'intérêt du protocole IR-UTE-3D	162
8.5	Vues représentatives des cartographies nIR-UTE, nIR-UTE-MS, f et λ_\perp	162
8.6	Diagramme de dispersion des métriques f , nIR-UTE et nIR-UTE-MS	164
9.1	Placement des têtes de souris et régions d'intérêt du protocole Diff-UTE	170
9.2	Vues représentatives des cartographies f , MWF, λ_\perp , nDiff-UTE et MBP	171
9.3	Diagramme de dispersion des métriques f , MWF, λ_\perp et nDiff-UTE contre MBP	173
9.4	Diagramme de dispersion des métriques f , MWF et λ_\perp contre nDiff-UTE	174
A.1	Schéma de la séquence Actual Flip Angle	188
B.1	Schéma d'une séquence préparée	191
D.1	Logigramme de la chaîne de traitement pour la comparaison des paramètres quantitatifs avec l'IRM-UTE	196

Partie I

Introduction et état de l'art

Chapitre 1

Introduction

1.1 Contexte

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) conventionnelle représente une modalité d'imagerie médicale puissante pour la compréhension des mécanismes physio-pathologiques. L'évaluation de la myéline de la substance blanche dans le système nerveux central (SNC) est un élément clef pour le suivi de pathologies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques (SEP). En dépit de l'efficacité des séquences conventionnelles pour la génération d'images en pondération T_1 , T_2 ou encore en densité de protons, les corrélations entre IRM standard et statut clinique sont difficiles à établir. Tandis que ces méthodes permettent la visualisation des lésions de SEP, la classification de celles-ci lorsque liées à la dégénérescence axonale, à la démyélinisation, à la gliose ou encore à d'autres atteintes diffuses de la substance blanche (SB) demeure complexe. Afin de répondre à cette question, de nombreuses techniques de résonance magnétique nucléaire (RMN) visant à l'exploration quantitative et fonctionnelle ont été développées en imagerie, aboutissant à de nombreux biomarqueurs : mesure de l'atrophie cérébrale par volumétrie [1], contenu chimique en spectroscopie localisée par résonance magnétique (MRS) [2, 3], évaluations des variations du niveau d'oxygénation en IRM fonctionnelle [4, 5], évaluations des variations structurelles au travers des paramètres de diffusion en imagerie du tenseur de diffusion (DTI) [6, 7], mesures indirectes du contenu myélinique par imagerie de transfert d'aimantation (qMTI) [8] dont la pondération du signal est associée aux échanges entre protons aqueux et protons liés aux macromolécules ($T_2 \approx 10 \mu s$), ou encore relaxométrie multi-composantes T_2 des protons aqueux ($T_2 \geq 10 \text{ ms}$) [9]. En particulier, les techniques comme le DTI, le qMTI ainsi que l'analyse multi-composantes T_2 s'avèrent prometteuses dans la compréhension des variations de l'intégrité de la myéline dans la SEP. L'évolution des systèmes d'imagerie RMN et des techniques permettent de dégager des métriques théoriquement toujours plus pertinentes pour la structure d'intérêt [10].

1.2 La myéline et ses pathologies

La myéline

Le cerveau peut être parcellisé en trois régions principales : substance grise (SG), substance blanche (SB) et ventricules cérébraux contenant le liquide cérébro-spinal (LCS). La substance grise contient la majorité des corps cellulaires des neurones ainsi que certains de leurs prolongements (dendrites), tandis que la SB concentre la grande majorité des axones myélinisés et des cellules gliales (e.g., astrocytes, oligodendrocytes, microglie).

Le corps calleux contient environ 2×10^8 axones en majorité myélinisés et dirigés de façon cohérente, et reliant les deux hémisphères cérébraux. En général, il existe une relation de proportionnalité entre le diamètre axonal et l'épaisseur de la gaine de myéline [11]. Un schéma représentatif d'une coupe transversale d'axone myélinisé est fourni en figure 1.1a. Dans le cerveau humain, le diamètre axonal médian est de l'ordre de $0,6 \mu\text{m}$ dans le genou du corps calleux, et s'élève à $1,0 \mu\text{m}$ dans le splénium [12]. Chez la souris adulte, le diamètre moyen d'axones myélinisés est d'environ $0,42 \mu\text{m}$ dans le corps calleux.

La gaine de myéline est une structure compacte, formée par l'enroulement autour de l'axone des prolongements cytoplasmiques des oligodendrocytes. Les oligodendrocytes sont situés en rangées entre les fibres myélinisées, et sont également repérés dans la SG. Pour la formation de la myéline compacte, le contenu cytoplasmique de ces prolongements ainsi que l'espace extracellulaire entre les enroulements sont réduits au minimum. De par sa nature isolante et de sa disposition en paquets disjoints le long de l'axone (internodes), la myéline permet une conduction saltatoire du potentiel d'action [11]. La vitesse de conduction dépend du g-ratio, correspondant au rapport entre le diamètre de l'axone et le diamètre de la fibre (axone et gaine). Par ailleurs, la gaine de myéline assure un support métabolique pour l'axone, ce qui permet le maintien du diamètre axonal et du g-ratio [13].

La myéline est la structure la plus riche en lipides dans l'organisme, et concentre un rapport respectif de phospholipides et de protéines de 80%/20% dans sa masse sèche, contre 40%/60% en moyenne dans les membranes cellulaires habituelles. Dans sa masse totale, la myéline contient environ 40% d'eau, la proportion restante étant composée de protéines (la protéine basique de la myéline (MBP) et la protéine protéolipidique sont les protéines majoritaires de la myéline), ainsi que d'une large variété de phospholipides (e.g., phosphatidylcholine, cholestérol, sphingomyéline, phosphatidyléthanamine, phosphatidylsérine et ganglioside) [14, 15]. L'ensemble de ces molécules ainsi que l'eau piégée dans l'espace extra-cellulaire (lignes denses mineures) et les prolongements cytoplasmiques (lignes denses majeures) comportent une majorité de protons ^1H , eux-mêmes source de signaux exploitables en RMN. Une distribution estimée de ces protons dans la myéline est fournie en figure 1.1b.

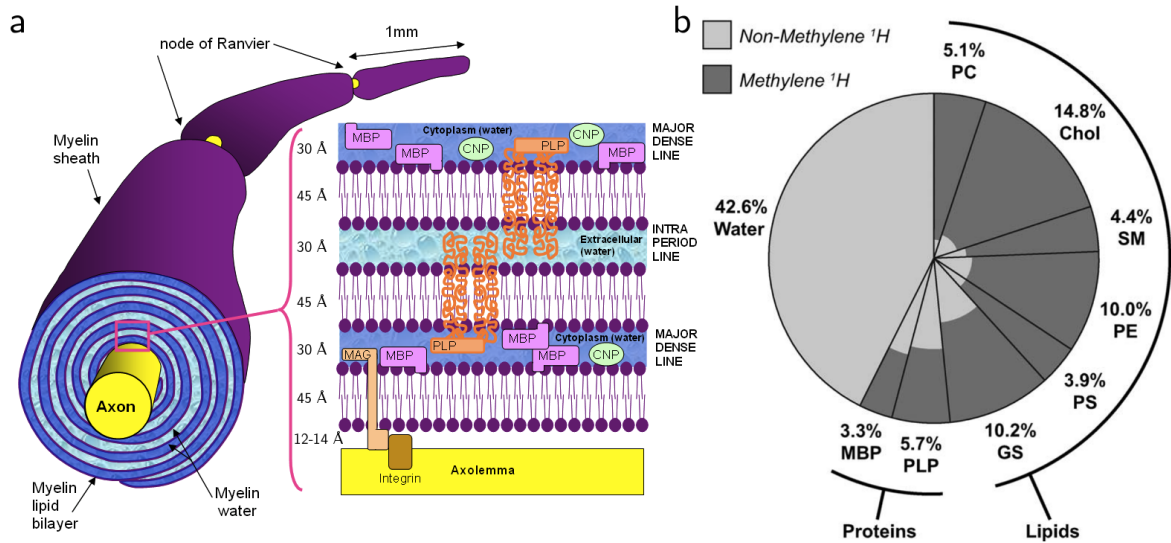


Figure 1.1 – Structure schématisée d’un axone myélinisé (a), et distribution attendue des protons ^1H dans la myéline en fonction de la source moléculaire et de leur part respective (b) (phosphatidylcholine (PC), cholestérol (Chol), sphingomyéline (SM), phosphatidyléthan-olamine (PE), phosphatidylsérine (PS), gangliosides (GS), protéine protéolipidique (PLP) et protéine basique de la myéline (MBP)). Les proportions approximatives de protons méthyléniques et non-méthyléniques sont respectivement indiquées en gris foncé et en gris. Image extraite de Laule et coll. [16] et de Horch et coll. [14].

Atteintes de la myéline

Les atteintes de la myéline se distinguent en deux catégories : démyélinisation, et dysmyélinisation. La première catégorie désigne la perte ou la destruction de la myéline saine. Elle concerne les pathologies telles que la SEP, l’encéphalomyélite aiguë disséminée, la myé- lite transverse, la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, le syndrome de Guillain-Barré, ou encore la myélinolyse centro-pontine [17]. La seconde catégorie correspond à la formation défectueuse de la myéline durant son développement. La gaine présente une fonctionnalité et une structure anormales, et concerne les pathologies telles que les leucodys- trophies, la phénylcétonurie, et la schizophrénie [17]. Dans la mesure où les deux types d’atteinte aboutissent à une réduction du contenu myélinique, leur différenciation en imagerie RMN est complexe.

Il est possible de modéliser la perte de la myéline chez l’animal d’expérience (e.g., la souris) en utilisant des substances toxiques pour les cellules myélinisantes. La cuprizone est un agent toxique provoquant une démyélinisation en provoquant la mort cellulaire des oligodendrocytes matures suivie d’une démyélinisation globale [18, 19]. Elle est généralement assimilée par ingestion prolongée (le plus souvent de six à douze semaines). Une remyé- linisation peut être observée suite à la prolifération des oligodendrocytes jeunes (après l’arrêt du régime, ou par prolifération spontanée) [18]. À cinq semaines d’ingestion, les quantités de

myéline et d'oligodendrocytes matures sont faibles, et une remyélinisation partielle du corps calleux débute. En dépit de la prise de cuprizone, environ 50 % des axones sont remyélinisés à la sixième semaine [20]. Une démyélinisation chronique est observée dans le cas d'une prise continue (douze à seize semaines), ainsi qu'une réduction du diamètre moyen des fibres axonales [21]. Étant donné que les dynamiques de démyélinisation et de remyélinisation sont bien caractérisées [18], le modèle de démyélinisation par la cuprizone est adapté pour l'étude de l'évolution des paramètres IRM associés à la myéline.

1.3 Imagerie par résonance magnétique de la myéline

L'IRM s'appuie sur l'interaction entre un noyau à nombre de spin non-entier, un champ magnétique statique et un champ radiofréquence. L'objectif — après manipulation de l'aimantation résultante — consiste à exploiter les caractéristiques de signaux générés, eux-mêmes dépendants du type de noyau et de son environnement. L'abondance naturelle en protons ^1H dans les tissus biologiques constitue par conséquent une opportunité pour l'exploration tissulaire. Parmi les réservoirs distinguables de protons hydrogènes en imagerie RMN conventionnelle, l'eau et la graisse constituent les plus importantes sources dans le corps humain. L'aimantation de ces structures peut être manipulée et modulée au travers de caractéristiques physiques propres au proton, telles que sa densité relative dans un voxel et ses constantes de temps caractéristiques longitudinale (T_1) et transversale (T_2), permettant la synthèse de contraste en fonction de la propriété exploitée.

Les méthodes quantitatives modélisent différents aspects de la situation spatiale et de la dynamique des protons, et chaque métrique possède des sensibilités différentes.

Par exemple, le temps de relaxation T_1 est sensible aux variations de contenus aqueux, à l'environnement tissulaire et à la mobilité des molécules, et est en général plus court dans la SB que dans la SG [22]. La relaxation transversale T_2 est plus sensible à l'environnement proche du proton, et il est possible d'observer différentes composantes à l'échelle d'un voxel. Dans la SB d'apparence normale, une distribution de T_2 peut être estimée en séquence type écho de spin. La fraction relaxant rapidement est attribuée aux protons de l'eau piégée dans les couches de myéline (MWF). Les composantes relaxant plus lentement sont attribuées à l'eau intra/extra-axonale et au LCS [23, 24, 25, 26]. Tout comme le T_1 , une estimée mono-composante de T_2 dans la SB d'apparence normale est plus faible que dans la SG [22]. La distinction des différents compartiments peut être considérée au travers de modèles plus complexes où sont pris en compte les échanges entre les structures biologiques dans un voxel [27].

En imagerie de diffusion, l'estimation du tenseur de diffusion (DTI) apporte des informations sur la diffusivité moyenne ($\langle D \rangle$) puisque indicative des changements structurels dans l'espace extra-cellulaire et sur la diffusivité de l'eau [28]. En parallèle, la diffusivité axiale (λ_{\parallel}), radiale (λ_{\perp}) et la fraction d'anisotropie (FA) sont plus caractéristiques de la diffusion

anisotrope du tissu considéré [29]. Par exemple, dans le corps calleux de la SB d'apparence normale, la directionnalité privilégiée impose des valeurs de diffusivité axiale et de FA élevées, et une diffusivité radiale faible par rapport à la SG [30].

L'imagerie quantitative par transfert d'aimantation (qMTI) vise à évaluer le réservoir de macromolécules échangeant de l'énergie et des protons ^1H avec l'eau environnante. La fraction macromoléculaire (f) s'avère être fortement corrélée à la présence de myéline [31, 32, 22]. Dans cette modalité sont aussi pris en compte les cinétiques d'échanges entre les différents compartiments au travers de constantes estimables (k_{fr} et k_{rf}). Il a pu être observé des différences entre SB et SG d'apparences normales, avec des valeurs respectivement plus faibles et plus élevées des constantes d'échange entre le réservoir de protons liés à la myéline et l'eau environnante (k_{rf}), ainsi que de la constante de relaxation transversale observable des macromolécules ($T_{2,r}$) [33]. Différents modèles pour l'estimation paramétrique existent, et consistent à considérer différemment les effets de saturation [34] et le nombre de réservoirs en présence [35]. Les paramètres liés à l'eau libre ($T_{1,f}/T_{2,f}$) sont souvent fixés du fait d'une sensibilité moindre dans la plupart des modèles lors de l'estimation paramétrique, ou alors sont estimés au préalable afin de réduire la dimensionnalité du modèle. Enfin, le rapport de transfert d'aimantation (MTR) semble bien corrélé à f , mais reste aussi dépendant du choix de la séquence ainsi que de l'intensité du champ statique, et peut aussi varier en fonction de k_{rf} et $T_{1,f}$.

Des travaux ont suggéré une caractéristique de relaxation rapide ($T_2 \leq 1$ ms) dans des extraits de substances blanche et grise [36, 37, 38], attribuée aux protons non-aqueux de ces tissus. La décroissance rapide est due aux couplages dipolaires non-moyennés dans les structures quasi-cristallines des phospholipides et des protéines. Ces structures sont difficilement exploitables en séquences conventionnelles en dépit de leur abondance notable [39, 14]. L'imagerie à temps d'écho ultracourt (UTE) permet l'exploration de ces sources de protons présentes dans la structure complexe semi-solide de la myéline, ouvrant alors une voie nouvelle pour l'exploration des tissus myélinisés. Deux études récentes en RMN suggèrent une sélectivité du signal UTE à la présence et au contenu de la myéline [14, 40], traitant respectivement de la distribution de composantes T_2 -courtes dans des tissus myélinisés, ainsi que de la corrélation entre des échantillons relatifs à la myéline et leur contenu spectral en RMN. Au travers de modèles élaborés, il est possible de quantifier plus avant le signal généré dans ces structures, essentiellement par relaxométrie T_2^* [41, 42, 43, 44, 45, 46] et T_1 [47, 44, 45], et par densité de protons [43]. Un contraste sélectif est majoritairement généré dans la substance blanche au travers de modules de suppression des composantes aqueuses par inversion-récupération ou encore par soustraction en magnitude d'une image obtenue à TE court et d'une image à TE long. Une illustration d'un tel contraste sur tête de souris saine ex vivo est fournie en figure 1.2. La méthode UTE relève néanmoins du défi technique. À ce jour, aucune validation du modèle UTE en modalité préclinique n'est disponible.

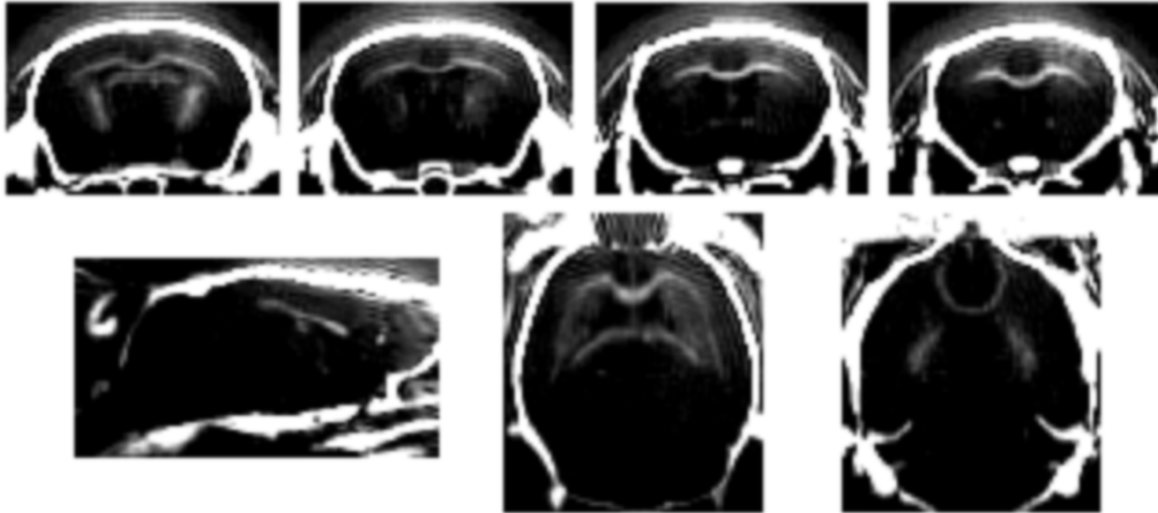


Figure 1.2 – Vues axiales (haut), sagittale (en bas à gauche) et coronales (en bas à droite) d’une tête de souris en modalité Diff-UTE 3D.

1.4 Objectif de la thèse et organisation du manuscrit

La modalité d’imagerie en séquence UTE suscite un intérêt toujours plus important avec l’évolution des systèmes d’imagerie. L’exploration directe des tissus à T_2 courts et leur caractérisation permettent l’apport d’informations additionnelles sur leurs variabilités consécutives aux pathologies.

Cependant, l’exploration de la myéline en séquence UTE a été majoritairement effectuée sur systèmes cliniques. L’exploitation des résultats est conséquemment biaisée et limitée par les contraintes physiques (performances du système), réglementaires (déposition d’énergie), ainsi que par les modèles pathologiques (essentiellement sclérose en plaques). De surcroît, les densités de protons des tissus explorés sont souvent relativement faibles, limitant alors le rapport signal-à-bruit (RSB) de la structure d’intérêt. Une solution consiste à accumuler les signaux acquis, mais implique une élongation du protocole.

L’objectif de cette thèse consistera en la conception de séquences UTE permettant de générer un contraste positif et sélectif de la myéline. Pour ce faire, le développement des méthodes sera effectué sur système préclinique afin de faciliter leur validation *in vitro* et sur modèle animal.

En chapitre 2, une présentation des principes physiques de l’imagerie par RMN ainsi que des formalismes employés sera abordée afin de fournir les bases nécessaires à la compréhension des contraintes spécifiques aux séquences utilisées dans ce manuscrit. Par la suite en chapitre 3, un état de l’état de l’art des techniques courantes pour l’exploration de la substance blanche sera présenté, avec un regard particulier sur les techniques employées dans les études de comparaison, à savoir l’imagerie multi-composante T_2 , le DTI et le qMTI. Les

particularités et le concept de l'imagerie UTE seront abordés, ainsi qu'une analyse de l'état de l'art relatif à la myéline par cette modalité.

Les nouvelles séquences développées et implémentées sur IRM préclinique seront décrites et les contributions présentées pour les méthodes 2D UTE-VERSE et satUTE respectivement en chapitre 4 et chapitre 5, et les méthodes 3D respectivement en chapitre 6 et chapitre 7 pour l'IR-UTE Multi-shot et la Diff-UTE.

En chapitre 8, il sera proposé pour chaque méthode fonctionnelle basée sur une suppression par module d'inversion-récupération une étude de comparaison sur modèle murin ex vivo d'un animal sain et d'un animal démyélinisé par ingestion de cuprizone. Les métriques employées pour la comparaison seront la diffusivité radiale en DTI, la fraction macromoléculaire en qMTI, et le signal normalisé généré dans les séquences UTE des chapitres 4 à 6. Enfin, une étude de groupes sur le même modèle animal sera présenté en chapitre 9, confrontant ces mêmes métriques ainsi que la MWF et le signal généré en Diff-UTE. Une comparaison de ces métriques avec un marqueur de la MBP obtenu par immuno-histologie appuiera les résultats. Ces études visent à valider quantitativement de la sélectivité du signal généré dans les séquences UTE en condition de suppression de composantes à T_2 long.

Chapitre 2

Imagerie par résonance magnétique nucléaire

Dans ce chapitre seront présentés les principes et outils physiques de l'imagerie par RMN indispensables pour la compréhension des méthodes employées dans le cadre de cette thèse. La simulation et la prévision des mécanismes d'évolution des aimantations étant primordiales pour la compréhension des contrastes générés, une présentation du formalisme des états de configurations sera proposée par la suite.

2.1 Imagerie par RMN : tour d'horizon

Il est proposé dans cette section d'établir les principes physiques fondamentaux des modalités d'imagerie RMN abordées dans ce manuscrit. Si le lecteur est intéressé, la littérature propose de nombreux ouvrages complets pour aborder ce sujet [48, 49, 50].

2.1.1 Résonance magnétique nucléaire

Principes

Le spin correspond au moment angulaire intrinsèque d'un nucléon ou d'un électron. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire repose sur le principe de comportement d'un système de spins placé dans un champ magnétique intense. Ce spin se définit en des valeurs discrètes entières ou semi-entières. Dans le cadre de la RMN, les spins d'intérêt sont dits « actifs », c'est-à-dire correspondant à un système de spins non-nul dont le moment angulaire I est un multiple de $1/2$. Parmi les noyaux contenant ce type de spins, on peut citer l'hydrogène ^1H , le carbone ^{13}C , le phosphore ^{31}P , ou encore l'hélium ^3He .

En l'absence de champ magnétique externe, le spin $1/2$ peut prendre deux états propres de niveaux d'énergie égaux. En présence d'un tel champ, en revanche, ces niveaux se divisent.

Le moment magnétique d'un dipôle, $\vec{\mu}$, a alors un module :

$$\mu = \gamma \hbar \sqrt{I(I+1)}, \quad (2.1)$$

où $\hbar = h/2\pi$ est la constante de Planck, I est le moment angulaire, et γ le rapport gyro-magnétique du dipôle ($\gamma/2\pi = 42,58$ MHz/T pour le proton ^1H). En présence d'un champ magnétique externe $\vec{B}_0 = B_0 \vec{e}_z$, la composante de $\vec{\mu}_z$ est à valeurs discrètes selon :

$$\mu_z = \pm \frac{1}{2} \gamma \hbar. \quad (2.2)$$

Les composantes selon (Ox) et (Oy) de $\vec{\mu}$ sont orientées, à l'équilibre thermodynamique, de façon aléatoire. L'énergie d'interaction d'un dipôle $\vec{\mu}$ dans le champ magnétique \vec{B}_0 s'exprime par :

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = \pm \frac{\gamma \hbar B_0}{2}, \quad (2.3)$$

caractérisant alors les niveaux d'énergie dans un champ magnétique. Ce phénomène désigne l'effet Zeeman, défini comme la différence d'énergie (illustrée en figure 2.1) :

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0. \quad (2.4)$$

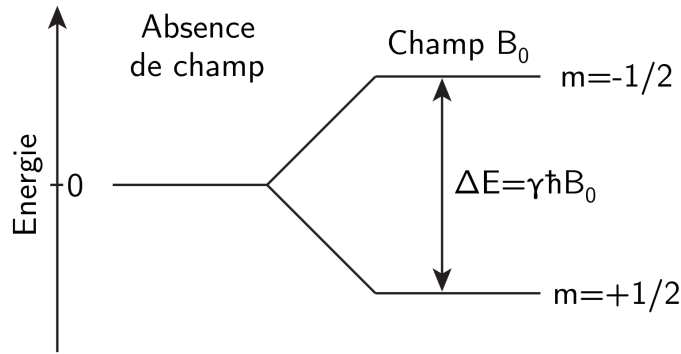


Figure 2.1 – Illustration des niveaux d'énergie pour un noyau à $I = 1/2$

Fréquence de Larmor

Sous l'effet d'un champ statique, le spin nucléaire d'un noyau X va subir un couple l'alignant dans la direction de ce champ. Le mouvement de précession résultant présente une fréquence angulaire appelée fréquence de Larmor (ou fréquence de référence), f_0 :

$$f_0 = \gamma \frac{B_0}{2\pi} = \frac{\omega_0}{2\pi}, \quad (2.5)$$

où γ est le rapport gyromagnétique du proton du noyau X. Par exemple, un champ statique d'intensité $B_0 = 7$ T induit une fréquence de Larmor $f_0 = 298,03$ MHz dans le proton ^1H . Par ailleurs, il est avantageux de considérer le système de spins possédant un mouvement de précession autour de \vec{B}_0 dans un référentiel dédié, appelé référentiel tournant.

Vecteur aimantation

L'étude du comportement d'un unique spin étant impossible à partir des techniques et des moyens courants, il est néanmoins possible d'observer un système composé d'un ensemble de spins selon :

$$\vec{M} = \sum_{n=1}^N \vec{\mu}_n, \quad (2.6)$$

avec N nombre effectif de spins dans le volume composé des spins $[\vec{\mu}_1, \dots, \vec{\mu}_N]$. Lorsque le système est à l'équilibre, la projection de M dans le plan transverse (xOy) est de magnitude nulle ($|\vec{M}_{xy}| = 0$) du fait de la dispersion uniforme des spins. Par ailleurs, il est possible d'estimer une distribution des directions des spins sous l'effet de \vec{B}_0 , la fraction de différence de population étant définie par :

$$\frac{N_+ - N_-}{N} = \frac{\gamma \hbar B_0}{2k_b T}, \quad (2.7)$$

où N_+ et N_- désignent respectivement la quantité de spins orientés et anti-orientés avec B_0 , k_b est la constante de Boltzmann et T est la température du système. Cette fraction est relativement faible à 7 T par exemple : $\frac{N_+ - N_-}{N} = 24 \times 10^{-6}$ à $T = 300$ K. Ceci est équivalent à estimer que seuls 24 spins par million contribuent à la génération du signal à 7 T. Cependant, cette fraction augmente avec l'intensité du champ magnétique.

L'équation phénoménologique de Bloch

Dans ce qui suit, le champ statique est supposé être orienté selon \vec{e}_z .

L'évolution temporelle du vecteur aimantation, en présence d'un champ magnétique et dans le cas initialement proposé en [51], est décrite par l'équation de Bloch :

$$\frac{d\vec{M}(r, t)}{dt} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B} - \frac{M_x \vec{e}_x + M_y \vec{e}_y}{T_2} - \frac{(M_z - M_0) \vec{e}_z}{T_1}, \quad (2.8)$$

où « \wedge » désigne le produit vectoriel, \vec{B} est le champ magnétique en présence, T_1 et T_2 sont respectivement les constantes de temps de relaxation longitudinale et transversale, et avec comme notation au repos $\vec{M}_z(t < 0) = M_0 \vec{e}_z$ (M_0 représentant l'aimantation résultante à l'équilibre thermodynamique).

Impulsions radiofréquences

Une impulsion radiofréquence en RMN est un champ magnétique orthogonal à \vec{B}_0 , de fréquence angulaire ω_{RF} , et décrit par :

$$\vec{B}_1(t) = B_1^e(t) \cdot (\cos(\omega_{\text{RF}}t + \Phi)\vec{e}_x - \sin(\omega_{\text{RF}}t + \Phi)\vec{e}_y), \quad (2.9)$$

où $B_1^e(t)$ et Φ sont respectivement l'enveloppe et la phase de l'impulsion.

Il est usuellement défini un référentiel tournant (axe de rotation selon \vec{e}_z) tel que :

$$\vec{e}_x' = \cos(\omega_{\text{RF}}t)\vec{e}_x - \sin(\omega_{\text{RF}}t)\vec{e}_y, \quad (2.10)$$

$$\vec{e}_y' = \sin(\omega_{\text{RF}}t)\vec{e}_x + \cos(\omega_{\text{RF}}t)\vec{e}_y. \quad (2.11)$$

Ainsi la composante du champ radiofréquence dans le référentiel tournant pour une phase Φ nulle se réduit alors à :

$$B_{1,\text{rot}}(t) = B_1^e(t). \quad (2.12)$$

L'enveloppe $B_1^e(t)$ peut prendre différentes formes telles que rectangulaire, gaussienne, sinus cardinal, ou encore des formes plus complexes à générer comme celles des impulsions Shinnar-Leroux [52].

Lors de l'application d'une impulsion conventionnelle (correspondant au cas d'une unique modulation en amplitude) dans le référentiel tournant et en négligeant les effets de relaxation, l'aimantation se définit par :

$$\frac{d\vec{M}_{\text{rot}}}{dt} = \frac{d\vec{M}}{dt} - \omega_{\text{RF}}\vec{e}_z \wedge \vec{M} = \gamma\vec{M}_{\text{rot}} \wedge \vec{B}_{\text{eff}}, \quad (2.13)$$

avec $\vec{M}_{\text{rot}} = [M_{x'}\vec{e}_x', M_{y'}\vec{e}_y', M_z\vec{e}_z]^T$, et :

$$\vec{B}_{\text{eff}} = B_{1,\text{rot}}\vec{e}_x' + \left(\frac{\omega_0}{\gamma} - \frac{\omega_{\text{RF}}}{\gamma}\right)\vec{e}_z. \quad (2.14)$$

Dans le cadre de cette thèse, les effets de relaxation transversaux sont souvent non-négligeables lors de l'excitation d'une espèce à T_2 court ($T_2 \ll \tau_{\text{RF}}$), et l'effet d'une impulsion est d'une façon générale non-trivial. La simulation du comportement des aimantations en vigueur nécessitent alors la résolution numérique de l'équation de Bloch (2.8).

Dans le cas général d'une excitation conventionnelle, pour une phase $\Phi = 0^\circ$ et en résonance (i.e., $\omega_{\text{RF}} = \omega_0$), l'équation (2.14) devient alors :

$$\frac{d\vec{M}_{\text{rot}}}{dt} = \gamma\vec{M}_{\text{rot}} \wedge B_1^e(t)\vec{e}_x'. \quad (2.15)$$

Pour des conditions initiales $M_{x'} = M_{y'} = 0$ et $M_z = M_0$, la solution en fin d'excitation d'une

durée τ_{RF} est donnée par :

$$\vec{M}_{\text{rot}}(t = \tau_{\text{RF}}) = M_0 \sin(\alpha) \vec{e}_y' + M_0 \cos(\alpha) \vec{e}_z, \quad (2.16)$$

avec α l'angle de bascule ordonné par l'impulsion, ce dernier étant défini pour une impulsion conventionnelle par :

$$\alpha = \gamma \int_0^{\tau_{\text{RF}}} B_1^e(t) dt. \quad (2.17)$$

Dans le cas particulier d'une excitation d'un système de spins hors-résonances (i.e., $\omega_{\text{RF}} \neq \omega_0$), l'équation (2.13) peut alors s'écrire sous forme matricielle :

$$\frac{d\vec{M}_{\text{rot}}}{dt} = \begin{bmatrix} 0 & \Delta\omega & 0 \\ -\Delta\omega & 0 & \omega_1(t) \\ 0 & -\omega_1(t) & 0 \end{bmatrix} \cdot \vec{M}_{\text{rot}}, \quad (2.18)$$

avec $\omega_1(t) = \gamma B_1^e(t)$ et $\Delta\omega = \omega_0 - \omega_{\text{RF}}$. Aucune solution générale finie et triviale n'existe pour cette équation. L'équation (2.18) peut néanmoins se résoudre pour le cas d'une impulsion rectangulaire de durée τ_{RF} par :

$$M_{\text{rot}} = M_0 \begin{bmatrix} \sin(\theta) \cos(\theta) (1 - \cos(\alpha)) \\ \sin(\theta) \sin(\alpha) \\ \cos^2(\theta) + \sin^2(\theta) \cos(\alpha) \end{bmatrix}, \quad (2.19)$$

avec :

$$\alpha = \tau_{\text{RF}} \sqrt{\Delta\omega^2 + \omega_1^2}, \text{ et } \theta = \arctan\left(\frac{\omega_1}{\Delta\omega}\right). \quad (2.20)$$

Relaxation

Dû au déséquilibre du système de spins induit par l'absorption d'énergie RF, un retour à son équilibre thermodynamique a lieu. En reprenant l'équation de Bloch (2.8), avec pour condition initiale $M_z(t < 0) = M_0$, pour un angle de bascule $\alpha = \pi/2$ et en négligeant la relaxation durant l'excitation, l'évolution temporelle des composantes de \vec{M} après excitation dans le référentiel tournant est donnée par :

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2}, \quad (2.21)$$

$$M_z(t) = M_0 (1 - e^{-t/T_1}), \quad (2.22)$$

avec $M_{xy} = M_x + iM_y$, et T_2 et T_1 respectivement les constantes de relaxation transversale et longitudinale.

Les mécanismes caractérisant intrinsèquement les phénomènes de relaxation longitudinale et transversale sont les suivants :

- la relaxation longitudinale est régie par les processus d'échanges d'énergie entre spins — on parle alors de relaxation spin-réseau. S'il existe un dipôle magnétique possédant une composante d'amplitude B_{xy} dans le plan transverse, et dont la composante de mouvements moléculaires (translation ou rotation) fluctue à la fréquence de résonance, un champ local similaire à une impulsion RF apparaît, aboutissant alors à la constitution d'un moyen pour le transfert d'énergie d'un spin au réseau. Ces transferts vont subsister jusqu'à atteindre l'équilibre thermodynamique du système. Le phénomène de mouvements moléculaires est aléatoire, et dépend néanmoins des caractéristiques des molécules. La distribution en fréquences de ces mouvements peut être modélisée par [53] :

$$J(\omega) = \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2}, \quad (2.23)$$

où τ_c est le temps de corrélation décrivant la capacité de mouvement propre d'une molécule, et dépend intrinsèquement de la température et de la géométrie de la molécule porteuse de spins. Ainsi, le taux de relaxation $1/T_1$ est fonction de la densité spectrale $J(\omega)$, et il peut être montré à un premier ordre :

$$\frac{1}{T_1} \propto B_{xy}^2 J(\omega_0). \quad (2.24)$$

- la relaxation transversale est régie par un processus d'asynchronisation irréversible lors des précessions des spins. L'existence de champs magnétiques locaux induit une variation ponctuelle de la fréquence de précession des spins percevant ces champs. Ceux-ci sont générés par la composante des mouvements moléculaires proche d'une fréquence nulle ($\omega \approx 0$), semblable à B_0 (statique). On parle alors de relaxation spin-spin symbolisant une perte de cohérence intrinsèque au milieu dans lequel existent les spins. Formellement, la présence d'un champ magnétique proche se superposant au champ statique va provoquer une variation locale de la fréquence de précession par rapport à la fréquence de résonance. Le système observable à l'échelle d'un voxel peut alors se résumer à une distribution $\nu(\omega)$ plus ou moins étendue en fonction des fréquences de précession ponctuelles. Le phénomène de superposition peut s'apparenter à un champ statique B_z supplémentaire selon (Oz). Dans un liquide, le mouvement moléculaire joue un rôle important puisqu'il favorise le moyennage des interactions entre les noyaux, et la distribution apparente ν devient étroite. Dans un solide, les mouvements moléculaires sont restreints et les interactions dipolaires sont d'autant moins moyennées, menant à une distribution ν étendue. Le taux de relaxation transversal est alors défini par :

$$\frac{1}{T_2} = \pi \Delta\nu_{1/2} \propto B_z^2 J(\omega \approx 0), \quad (2.25)$$

où $\Delta\nu_{1/2}$ est la largeur à mi-hauteur de la distribution des fréquences de précession.

D'autres contributions peuvent mener à des modifications de la constante de relaxation T_2 :

1. les inhomogénéités de champ statique — la génération de ce dernier relevant du défi technique — induisent une variation locale du champ observé par les spins. Les interactions spin-spin du système sont alors différées de leurs références intrinsèques, se répercutant sur la distribution des fréquences de précession. En pratique, ce taux de relaxation est exprimé par un terme additionnel tel que :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.26)$$

où T_2' est la contribution des inhomogénéités de champ statique. Cependant, cette contribution peut être compensée par une manipulation appropriée de l'aimantation, comme présenté en section 2.1.1 ;

2. l'interaction dipolaire est un mécanisme provoquant l'abaissement de la constante de relaxation transverse des protons dans les matrices quasi-solides [53]. Ces interactions dépendent de l'orientation des dipôles par rapport au champ statique. Dans un liquide, les mouvements moléculaires moyennent cette interaction, modérant alors son influence. Classiquement, il peut être montré dans un système à deux spins que le couplage dipolaire induit un champ B_I local se superposant au champ statique de la forme :

$$B_I = \pm \mu \frac{\mu_0}{4\pi} \times \frac{3 \cos^2(\theta) - 1}{r^3}, \quad (2.27)$$

avec μ_0 la constante de perméabilité du vide, μ l'intensité du dipôle dont les composantes sont séparées d'une distance r , et θ l'angle entre le champ statique \vec{B}_0 et l'orientation du dipôle. Dans les structures plus intriquées comme la matrice semi-solide de la substance blanche, cette orientation est en moyenne plus difficile à observer du fait de la variabilité anatomique macroscopique (orientations distribuées des fibres axonales) et moléculaire microscopique (distribution des spins selon la structure moléculaire).

Les agents paramagnétiques (e.g., Fe^{2+}) possèdent des spins électroniques non-appariés, et présentent des moments magnétiques d'un ordre de 10^3 fois supérieur aux moments nucléaires. La présence d'un tel agent va fortement influencer le champ local observé par les spins environnants, contribuant alors aux relaxations T_1 et T_2 .

Les électrons dans les orbitales atomiques interagissent avec le champ statique B_0 en générant un champ magnétique pouvant s'opposer à ce dernier. Il s'agit du phénomène de blindage, se traduisant par un champ modifié subi par le spin nucléaire. Ce phénomène est d'autant plus important dans les structures moléculaires organisées et statiques. Par exemple,

les protons ^1H des groupements méthylènes résonnent classiquement à $-3,5$ ppm par rapport à la résonance des protons aqueux.

Il est à noter qu'en dépit de mécanismes différents, les phénomènes de relaxation T_1 et T_2 sont concourants, et les contributions cumulatives gagnent en complexité avec l'environnement dans lequel les spins sont localisés.

Signaux RMN

La loi de Faraday prévoit une induction du signal RMN de l'aimantation M_{xy} dans une bobine receveuse, en négligeant le terme d'aimantation longitudinale et sous l'hypothèse que $\omega_0 \gg \{1/T_1; 1/T_2\}$, par :

$$S(t, r) \propto \omega(r) \int_V e^{-t/T_2^*(\vec{r})} M_{xy}(\vec{r}, t = 0) (B_x^{rec}(\vec{r}) \sin(\omega(\vec{r})t - \Phi_0(\vec{r})) + B_y^{rec}(\vec{r}) \cos(\omega(\vec{r})t - \Phi_0(\vec{r}))) d^3r, \quad (2.28)$$

avec $\vec{r} = x\vec{e}_x + y\vec{e}_y + z\vec{e}_z$ vecteur distance dans le référentiel du laboratoire, V le volume du voxel, $B_{x,y}^{rec}$ les champs receveurs par unité de courant induit dans la bobine de détection selon le canal de réception, et $\omega(\vec{r}) = \omega_0 + \Delta\omega(\vec{r})$. Il est possible de simplifier en posant :

$$B_x^{rec} = B_{\perp} \cos(\theta_C), B_y^{rec} = B_{\perp} \sin(\theta_C), \quad (2.29)$$

avec θ_C l'angle entre les canaux de réception, et B_{\perp} le champ de réception dans le plan (xOy) . L'équation (2.28) s'écrit alors :

$$S(t) \propto \omega(\vec{r}) \int_V e^{-t/T_2^*(\vec{r})} M_{xy}(\vec{r}, t = 0) B_{\perp}(\vec{r}) \sin(\omega(\vec{r})t - \Phi_0(\vec{r}) + \theta_C(\vec{r})) d^3r. \quad (2.30)$$

Dans le cadre d'une détection dite en quadrature, correspondant à une géométrie d'antenne à deux canaux orthogonaux et complémentaires, $\theta_C \in \{0, \pi/2\}$.

Free Induction Decay

Le signal RMN détectable après une impulsion d'excitation RF conventionnelle est appelé « Free Induction Decay » (FID), et correspond à la relaxation par déphasage du système dans le plan transverse, tel qu'illustré en figure 2.2. Dans le référentiel laboratoire, ce signal oscille dans le cas idéal ($1/T_2' \rightarrow 0$) à la fréquence de résonance ω_0 . En intégrant sur un volume considéré homogène, l'équation (2.30) peut alors se réduire après démodulation du signal reçu en quadrature à :

$$S(t) = S_0 \sin(\alpha) e^{-t/T_2^*}, \quad (2.31)$$

avec α l'angle de bascule de l'impulsion, S_0 facteur d'échelle arbitraire lié à l'imageur, à la densité de protons et à ω_0 .

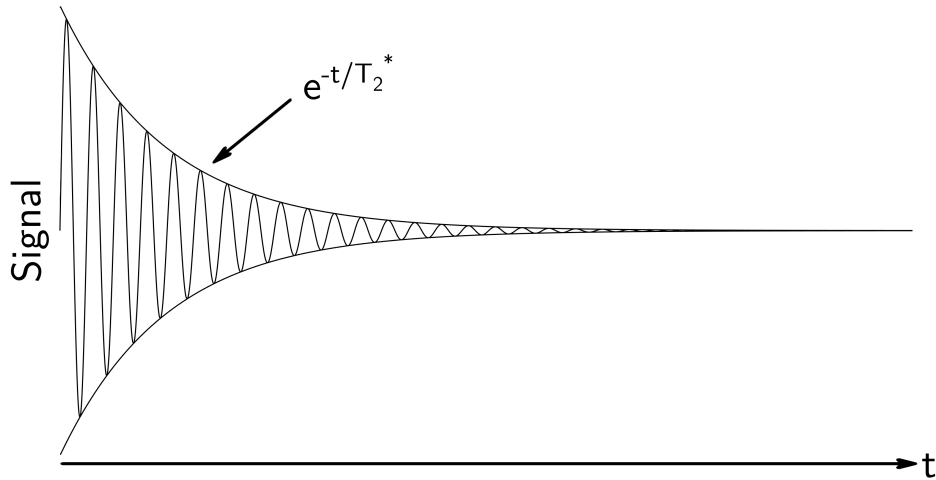


Figure 2.2 – Illustration d'une FID après excitation.

Gradients

Un système de gradients est intégré dans l'imageur afin de générer un champ magnétique spatialement linéaire, et pouvant faire varier le champ statique dans les trois directions de l'espace. Connaissant son amplitude locale, il est possible de faire varier la fréquence de précession d'une quantité déterminée, permettant alors un encodage du signal à acquérir du fait que la fréquence de précession devienne une fonction de \vec{r} . Le champ statique global est alors décrit par :

$$\vec{B}(x, y, z) = (B_0 + xG_x + yG_y + zG_z)\vec{e}_z, \quad (2.32)$$

où G_x , G_y et G_z sont les amplitudes respectives des gradients.

Écho de gradient

Une séquence IRM se caractérise par une suite d'événements ordonnés, alternant des moments d'irradiation par impulsions RF, des moments de gradients et des délais de précession libre. Une cohérence d'aimantation est générée consécutivement à une impulsion RF. Pour ce faire, la FID est défocalisée par des gradients, et une accumulation de phase (proportionnelle à $|\vec{G}|\tau$) est provoquée par l'application de gradients d'amplitude $|\vec{G}|$ et de durée τ . Puis, l'aimantation est refocalisée par l'utilisation de ces mêmes gradients dans la polarité opposée. Un pic d'amplitude maximale (écho) est alors généré après l'application d'une aire égale au gradient ayant provoqué la défocalisation, tel qu'illustré en figure 2.3. Ce pic maximal d'amplitude est fonction de la constante T_2^* .

En équation, le signal peut être décrit dans le référentiel tournant par :

$$S(t) = \left(C_0 \int_V \rho(r) e^{i \int_0^t \gamma \vec{G}(\vec{r}, t') \cdot \vec{r} dt'} d^3r \right) e^{-t/T_2^*} = S_0 e^{-t/T_2^*}, \quad (2.33)$$

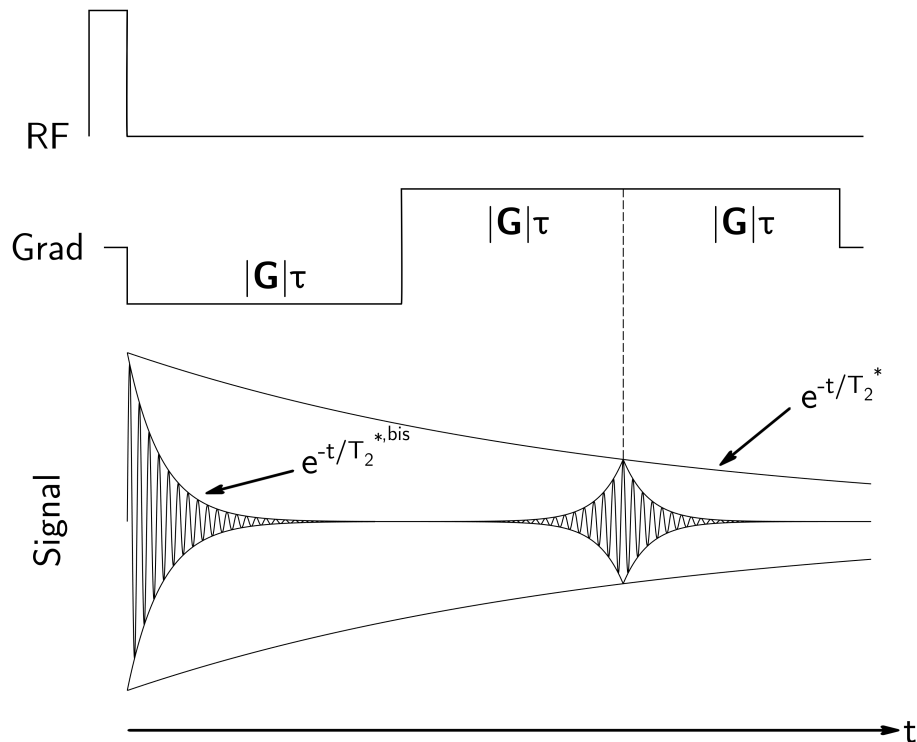


Figure 2.3 – Illustration de la génération d’un écho de gradient (la fréquence d’oscillation est réduite pour la visualisation). L’effet des gradients d’encodage provoque un déphasage additionnel de la FID, impliquant alors une décroissance exponentielle en $1/T_2^{*,bis}$ ($< 1/T_2^*$).

où S_0 est une constante prenant en compte la densité de protons $\rho(r)$ dans le volume V considéré, ainsi que les constantes (C_0) liées à l’imageur (e.g., gain en réception). Un pic d’écho apparaît lorsque le terme de phase $\phi(\vec{r}, t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t') \cdot \vec{r} dt'$ est nul. Il convient à l’utilisateur de varier les quantités d’aire de gradients en fonction de la séquence et de ses paramètres, et l’on distingue d’une façon générale une quantité nommée « temps d’écho » (TE) définie comme le temps séparant la première phase de défocalisation à celui d’une refocalisation totale (pic de l’écho).

Écho de spin

Contrairement à l’écho de gradient, la pondération d’un écho de spin est fonction de T_2 . Ce phénomène consiste à compenser les effets réversibles liés aux inhomogénéités de champ statique, et a été découvert en 1950 par Edwin Hahn [54]. La méthode conventionnelle pour sa génération consiste à employer une première impulsion RF d’un angle de bascule de 90° , puis de refocaliser le signal par une impulsion de 180° de phase orthogonale à l’impulsion initiale. La refocalisation a alors lieu au bout d’un temps TE correspondant à deux fois le temps séparant les deux impulsions, tel qu’illustré en figure 2.4.

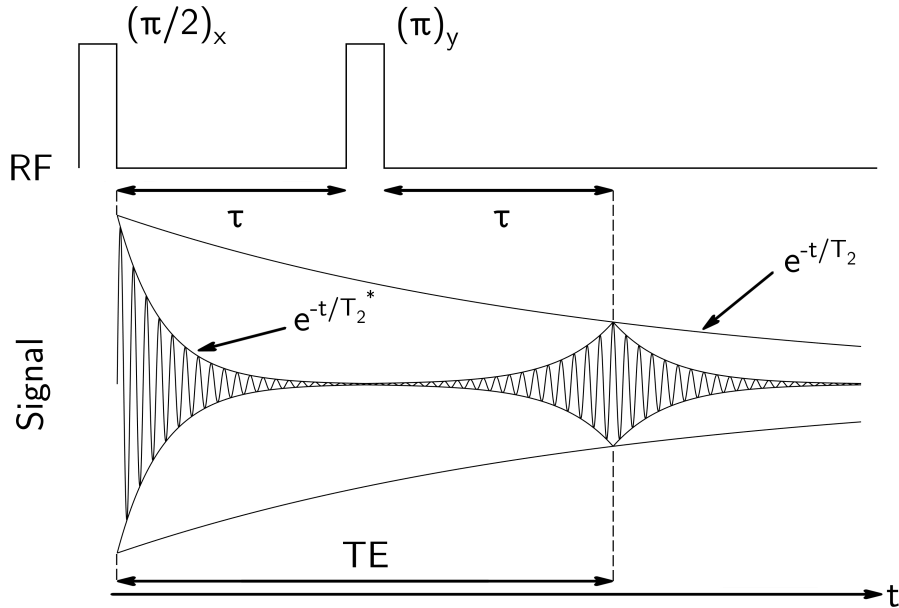


Figure 2.4 – Illustration de la génération d'un écho de spin en séquence Carr-Purcell Meibloom-Gill (CPMG). La fréquence d'oscillation est réduite pour la visualisation. Les effets réversibles dus aux inhomogénéités locales de champ statique sont compensés par l'impulsion de 180° , laissant alors place à une pondération de l'ordre de e^{-TE/T_2} de l'amplitude de l'écho.

Dans un voxel dont le système de spin relaxe à une valeur de T_2 donnée, l'amplitude du pic de signal acquis lors d'un écho de spin se formule par :

$$S(t) = S_0 e^{-t/T_2}, \quad (2.34)$$

où S_0 est l'amplitude du signal à $TE = 0$ ms.

D'un point de vue physique, la formation d'un écho peut s'illustrer à partir de trois aimantations M_- , M_+ et M_0 (isochromates) ayant des fréquences de précession respectives ω_- , ω_+ et ω_0 . Après une première impulsion, chacun d'entre eux va expérimenter les inhomogénéités locales de champs statique, aboutissant alors une fréquence de précession différente selon $\omega_+ > \omega_0 > \omega_-$. La figure 2.5 illustre le processus de formation d'un écho de spin à partir de ces trois isochromates : après une première impulsion d'un angle de 90° selon (Ox) (a), le déphasage prend place pour chaque isochromate précessant à une fréquence différente du fait des inhomogénéités de champs locaux (b). La seconde impulsion de 180° selon (Oy) renverse les aimantations de chaque isochromate (c), toujours sujettes au même environnement de champ local, et aboutissant ainsi à une refocalisation à $t = TE$ (d).

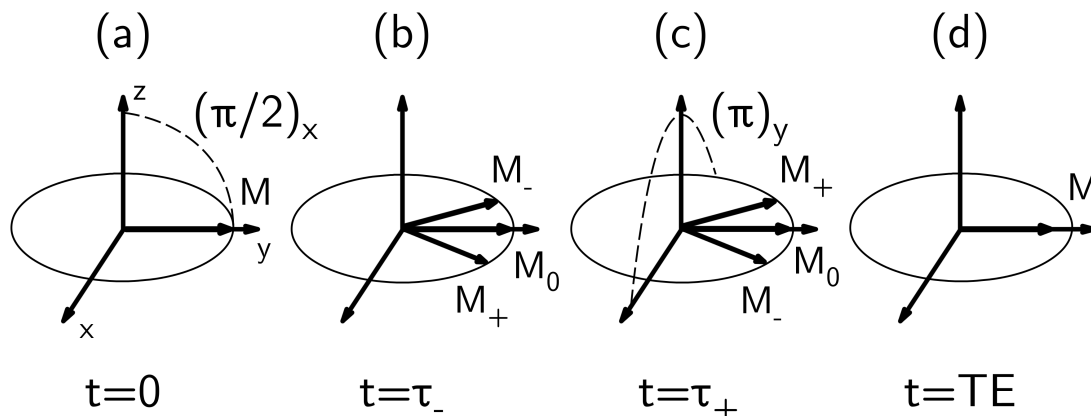


Figure 2.5 – Illustration de la génération d'un écho de spin en séquence CPMG à partir de trois isochromates dans le référentiel tournant.

2.1.2 Imagerie par RMN

Il a été présenté jusqu'ici les principes et les outils permettant d'aboutir à la génération de signaux RMN. Ce sont sur ces mêmes principes que l'imagerie par RMN permet la formation d'images. Pour ce faire, une localisation spatiale du signal est à pourvoir, et c'est au travers du système de gradient et des impulsions RF que l'opération est usuellement organisée, comme proposé par Paul Lauterbur en 1973 [55].

Sélection de coupe et impulsions sélectives

L'application d'un gradient dans une direction donnée permet de faire varier linéairement la fréquence de résonance dans l'aimant. D'une façon générale, cette fréquence s'écrit :

$$\omega(r) = \omega_0 + \gamma \vec{G} \cdot \vec{r}. \quad (2.35)$$

Pauly et coll. [56] ont démontré la correspondance temps-fréquence d'une impulsion RF dans le cas d'excitations à angle de bascule faibles ($\alpha < 30^\circ$). En effet, sous cette hypothèse, le profil fréquentiel d'une impulsion peut être approximé par la transformée de Fourier de son profil temporel. Par exemple, une impulsion conventionnelle dont la porteuse possède une forme de sinus cardinal (sinc) correspond idéalement à un profil rectangulaire dans le domaine fréquentiel.

Afin de sélectionner spatialement une coupe, un ou plusieurs gradients de sélection de coupe et une impulsion RF sélective sont employés simultanément. La bande passante fréquentielle générée par un gradient dans une direction est linéaire, et le centre de l'aimant correspond à la fréquence ω_0 . En pratique, la bande passante d'une impulsion conventionnelle pour

la sélection d'une coupe centrée selon (Oz) et d'épaisseur Δz doit obéir à :

$$\Delta f = \frac{\gamma G_z \Delta z}{2\pi}. \quad (2.36)$$

Une coupe d'intérêt peut aussi être sélectionnée de façon oblique par la combinaison de deux à trois gradients, et décentrée par modification de la fréquence d'oscillation ω_{RF} de l'impulsion RF.

Une impulsion RF modulée en amplitude se distingue par son produit {Temps d'impulsion \times Bande passante}, ou Time-Bandwidth Product (TBW) :

$$TBW = \tau_{\text{RF}} \times \text{FWHM}, \quad (2.37)$$

où FWHM est la largeur spectrale à mi-hauteur de l'impulsion, et τ_{RF} sa durée. Un paramètre TBW élevé correspond une impulsion fournissant un profil de coupe droit. L'objectif par la suite consiste à optimiser les paramètres de sélection de coupe à partir des équations (2.36) et (2.37) selon les capacités de l'imageur (amplitude maximale des gradients (G_{max}) et amplitude maximale d'impulsion RF ($B_{1,\text{max}}$)) et de la finesse de coupe désirée (TBW).

Lors de l'application d'une impulsion symétrique, la présence de gradients de sélection de coupe impose une accumulation de phase du système de spins excités lors de la seconde moitié de l'impulsion d'une quantité :

$$\Phi(r, \tau_{\text{RF}}/2) = \gamma \int_0^{\tau_{\text{RF}}/2} \vec{G}(r, t') \cdot \vec{r} dt'. \quad (2.38)$$

Cette quantité correspond à une dispersion dans la coupe sélectionnée [57]. La condition de cohérence du système est donnée lorsque la phase totale du voxel est nulle. Il s'agit alors de compenser le déphasage induit en équation (2.38) tel que :

$$\Phi_{\text{tot}}(r, \tau_{\text{RF}}/2 + \tau) = \Phi(r, \tau_{\text{RF}}/2) + \Phi_{\text{comp}}(r, \tau) = 0, \quad (2.39)$$

où Φ_{comp} est une phase additionnelle appliquée.

L'accumulation de phase permettant de compenser la défocalisation est alors donnée par :

$$\Phi_{\text{comp}}(r, \tau) = \gamma \int_0^{\tau} \vec{G}_{\text{comp}}(\vec{r}, t') \cdot \vec{r} dt' = -\gamma \int_0^{\tau_{\text{RF}}/2} \vec{G}(\vec{r}, t') \cdot \vec{r} dt'. \quad (2.40)$$

De plus, une commutation instantanée de l'amplitude nominale à une valeur nulle (et inversement) est impossible pour un système de gradients du fait des limitations de leurs amplificateurs. Sur un imageur, cette commutation est calibrée lors de pré-réglages (pre-emphasis) de façon à fournir une transition linéaire (ou assimilée) et de même durée dans toutes les directions. Ainsi, il convient de compenser cette quantité au travers de termes additionnels à l'équation (2.40).

Le processus d'une sélection de coupe conventionnelle droite est illustrée en figure 2.6.

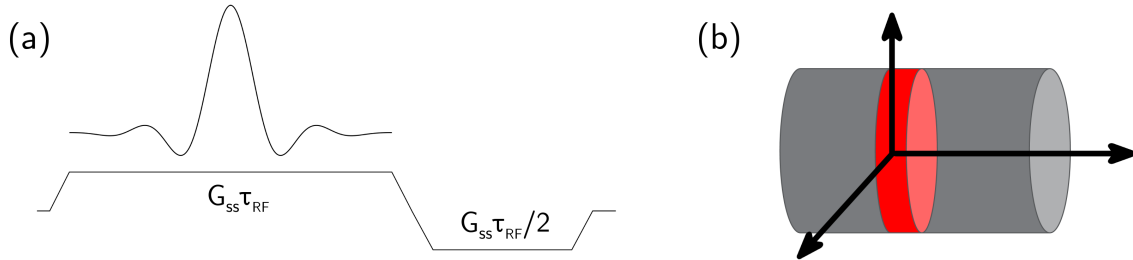


Figure 2.6 – Illustration de la sélection de coupe à partir d'une impulsion sinc et d'une refocalisation de gradient (a), et schéma d'une coupe sélectionnée (en rouge) dans un volume quelconque (b).

Espace de Fourier

Afin de localiser spatialement le signal RMN évoluant temporellement, le système de gradients est utilisé du fait qu'il permet de moduler spatialement la fréquence de résonance, comme indiqué en équation (2.35). Il est ainsi possible de définir un vecteur des fréquences spatiales, \vec{k} , par :

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(r, t') dt'. \quad (2.41)$$

Cette notation permet d'écrire la correspondance entre domaine spatial et fréquentiel sous la forme d'une transformée de Fourier dans les dimensions considérées :

$$S(\vec{k}) \propto \int_V \rho(r) e^{i\vec{k} \cdot \vec{r}} d^3r, \quad (2.42)$$

où $\rho(r)$ est la densité de protons du voxel de volume V localisé à la distance r .

Ainsi, l'acquisition d'un signal en présence d'un gradient possède une signature propre selon la trajectoire de \vec{k} dans l'espace de Fourier, et en fonction du temps d'application des gradients dans l'espace physique. Le domaine des fréquences spatiales peut être considéré en deux parties : les fréquences basses (i.e., à $|\vec{k}|$ faibles) contiennent l'information du contraste de l'objet imagé, et les fréquences hautes (i.e., à $|\vec{k}|$ élevés) sa finesse.

De par l'utilisation de ces gradients, il est possible de faire l'acquisition de chaque point d'un espace de Fourier à un temps d'écho donné (Single-Point Imaging [58]), et en utilisant autant de combinaisons de gradients que nécessaire selon la résolution souhaitée. Même si cette solution est immédiate et robuste aux phénomènes liés aux déplacements chimiques des espèces présentes, elle mène à un temps d'acquisition total prohibitif.

Afin de considérablement accélérer cet aspect, l'imagerie actuelle repose sur l'acquisition de plusieurs points du signal par répétitions. En acquisition dite « cartésienne », l'espace de

Fourier est — dans sa forme la plus régulière — composé de deux types d’encodage :

- Encodage en fréquence, aussi désigné par le terme « Lecture », consistant en l’application d’un gradient constant (d’une aire $G_{RO}\tau$) après déphasage préalable (d’une quantité $G_{RO}\tau/2$) ;
- Encodage en phase, consistant uniquement en l’application d’un (G_{PE} , modalité 2D) ou de deux gradients (G_{PE} et G_{SS} , modalité 3D) au préalable de la lecture du signal, et dont l’amplitude est déterminée en fonction de la ligne de l’espace de Fourier à acquérir.

Chaque quantité est déterminée en fonction de la quantité de phase à accumuler dans chaque direction, de la bande passante en réception (BW) et du nombre de points dans chaque direction.

De par ces définitions, l’orientation du volume ordonne alors les directions respectives de chaque gradient G_{RO} , G_{PE} et G_{SS} , et une matrice de rotation permet de transformer l’orientation de ce volume dans l’espace.

Après remplissage de l’espace de Fourier en cartésien selon les critères désirés, une transformation de Fourier dans chaque direction permet de fournir l’image dans le domaine spatial. En dépit d’une simplicité et d’un gain de temps d’acquisition, le schéma cartésien conventionnel possède de nombreuses limitations, comme le temps d’écho minimum en partie lié au temps nécessaire pour l’encodage, et les effets liés à l’utilisation de gradients d’encodage de phase, occasionnant une sensibilité au phénomène de recouvrement spectral. D’autres schémas existent cependant, comme l’Echo Planar Imaging (EPI — variante de l’acquisition cartésienne), l’acquisition radiale, ou encore l’acquisition spirale, et répondent tous à des contraintes et solutions particulières.

2.1.3 Conception d’impulsions radiofréquences

Différentes classes d’impulsions sont employées en imagerie par RMN, dépendant de l’application. Par exemple, les impulsions sinc et Shinnar-Leroux (SLR) sont privilégiées pour une sélection de coupe droite, et les impulsions adiabatiques pour la bascule de l’aimantation d’un angle précis, comme dans le cadre d’inversions ou de refocalisations. Dans ce qui suit, les outils de génération des impulsions employées dans ce manuscrit sont décrits. L’ensemble des impulsions seront centrées et définies par une ligne de temps normalisée $\tau = 2t/\tau_{RF} - 1$, et d’amplitude maximale B_1^{pic} .

Impulsions conventionnelles symétriques

Les impulsions conventionnelles sont les plus régulièrement employées.

- Une impulsion rectangulaire se définit par :

$$B_1^{BP}(\tau) = B_1^{\text{pic}} \times \begin{cases} 1 & \text{si } |\tau| < 1, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (2.43)$$

avec un profil spectral de type sinc, et $TBW = 1,28$.

- Une impulsion type sinc se définit, en posant $\Gamma = TBW/4$, par :

$$B_1^{\text{sinc}}(\tau, \Gamma) = B_1^{\text{pic}} \times \begin{cases} \frac{\sin(\Gamma \times 2\pi\tau)}{\Gamma \times 2\pi\tau} & \text{si } |\tau| < 1, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (2.44)$$

avec un profil spectral idéal rectangulaire. Cependant, l'impulsion étant à support temporel fini, des lobes à l'extérieur de la bande passante peuvent apparaître. Une apodisation par une fonction de type Hamming ou Hanning permet de limiter ce phénomène.

- Une impulsion gaussienne se définit par :

$$B_1^{\text{gauss}}(\tau, \sigma) = B_1^{\text{pic}} \times \begin{cases} e^{-\frac{\tau^2}{2\sigma^2}} & \text{si } |\tau| < 1, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (2.45)$$

Usuellement, cette impulsion est tronquée selon un paramètre δ tel que :

$$B_1^{\text{gauss}}(\tau = 0, \sigma) = B_1^{\text{gauss}}(\tau = \tau_{\text{RF}}, \sigma) = B_1^{\text{pic}}/\delta, \quad (2.46)$$

avec $\tau_{\text{RF}} = 2\sigma\sqrt{2\ln(\delta)}$.

Sous l'hypothèse d'un facteur de troncature δ suffisamment important (par exemple $\delta > 100$), l'effet de la troncature temporelle (convolution par une fonction sinc dans le domaine fréquentiel) peut être négligé, et la transformée de Fourier de l'équation (2.45) est :

$$\text{FT}(B_1^{\text{gauss}}) = B_1^{\text{pic}} \sigma \sqrt{2\pi} e^{-2(\pi\sigma f)^2}, \quad (2.47)$$

fournissant alors une largeur à mi-hauteur $\text{FWHM} = \sqrt{2\ln(2)}/\pi\sigma$. Ainsi, pour une impulsion gaussienne tronquée, $TBW = \tau_{\text{RF}} \times \text{FWHM} = 4\sqrt{\ln(\delta)\ln(2)}/\pi$.

Impulsions Shinnar-Le Roux

Une des limitations des impulsions sinc, bien que capables de fournir une sélection de coupe qualitativement droite, provient du comportement du profil fréquentiel lors d'une commande d'angle de bascule élevé. En effet, la correspondance par transformation de Fourier entre profil spectral et profil temporel repose sur l'approximation d'un angle de bascule faible ($< 30^\circ$),

même si le comportement reste fidèle jusqu'à des angles d'environ 60° . Néanmoins, ce point pose problème pour les excitations à angles élevés du fait que les profils de coupes se dégradent, tel que pour les saturations ou encore pour les inversions et les refocalisations sélectives.

Les impulsions SLR ont une forme pouvant s'apparenter à celles des impulsions sinc, mais leur conception est basée sur une méthode de synthèse de filtre [52]. Elles aboutissent à une robustesse remarquable en termes de qualité de sélection de coupe lorsque l'angle de bascule de l'impulsion atteint des valeurs élevées. Néanmoins, leur conception n'est pas aussi triviale que pour une impulsion sinc. En effet, une impulsion SLR répond à un cahier des charges pour une bascule de l'aimantation optimisée, et tient compte de la non-linéarité des équations de Bloch, aspect jusqu'ici négligé dans le cas de l'excitation aux petits angles.

L'impulsion est discrétisée en une série de sous-impulsions rectangulaires suffisamment courtes pour approximer la bascule globale d'angle θ par une série de sous-rotations instantanées, chacune d'entre elles étant suivies d'un temps de précession en présence de gradients :

$$R_{total}(\theta, G, \Delta t) = R(\theta_1)R(G, \Delta t)...R(\theta_N)R(G, \Delta t), \quad (2.48)$$

avec N le nombre de sous-impulsions composant l'impulsion, et R matrice de rotation.

La rotation peut aussi s'exprimer par une représentation dans le « spin-domain » à partir des paramètres de Cayley-Klein, α et β , par la matrice :

$$Q_R = \begin{bmatrix} \alpha & -\beta^* \\ \beta & \alpha^* \end{bmatrix}, \quad (2.49)$$

sous la condition :

$$\alpha\alpha^* + \beta\beta^* = 1. \quad (2.50)$$

Cette matrice de rotation est appliquée à un vecteur complexe nommé « spineur », ayant pour condition initiale $s_0 = [0 \ 1]^T$.

Chaque terme peut s'exprimer à partir des angles d'Euler χ , ψ et η représentant la rotation dans l'espace, selon les notations de Goldstein [59], tel que :

$$\alpha = e^{i(\chi+\psi)/2} \cos(\eta/2), \quad (2.51)$$

$$\beta = ie^{i(\chi-\psi)/2} \sin(\eta/2). \quad (2.52)$$

Ainsi, l'application d'une impulsion rectangulaire se représente par une matrice de rotation, en négligeant les termes de relaxation, tel que :

$$\begin{bmatrix} M_{xy} \\ M_{xy}^* \\ M_z \end{bmatrix}^+ = \begin{bmatrix} (\alpha^*)^2 & -\beta^2 & 2\alpha^*\beta \\ -(\beta^*)^2 & \alpha^2 & 2\alpha\beta^* \\ -(\alpha\beta)^* & -\alpha\beta & \alpha\alpha^* - \beta\beta^* \end{bmatrix} \begin{bmatrix} M_{xy} \\ M_{xy}^* \\ M_z \end{bmatrix}^-, \quad (2.53)$$

où les exposants $+$ et $-$ désignent respectivement l'aimantation après et avant l'impulsion. Il est à noter que c'est à partir de la formalisation en équation (2.53) que la conception selon le type d'impulsion (excitation, refocalisation, etc.) débute puisqu'elle impose des contraintes sur α et β [52]. Par ailleurs, la décomposition en sous-impulsions rectangulaires de durée Δt et d'amplitude $|B_{1,j}|$ permet d'écrire :

$$\theta_j = \gamma|B_{1,j}|\Delta t, \quad (2.54)$$

$$\phi_j = \arg(B_{1,j}), \quad (2.55)$$

avec θ_j la bascule d'une sous-impulsion, et ϕ_j sa phase.

Dans cette représentation, les angles d'Euler peuvent se simplifier par $\eta_j = \theta_j$, $\chi_j = -\psi_j$, et $\chi_j - \psi_j = \phi_j$. Il est alors possible de réduire la matrice de rotation d'une sous-impulsion à :

$$Q_{R,j} = \begin{bmatrix} \cos(\theta_j/2) & ie^{-i\phi_j} \sin(\theta_j/2) \\ ie^{i\phi_j} \sin(\theta_j/2) & \cos(\theta_j/2) \end{bmatrix}. \quad (2.56)$$

Par ailleurs, l'effet de précession d'un temps Δt après une sous-rotation peut se décrire, en présence d'un gradient de sélection de coupe \vec{G} , par :

$$Q_{P,j} = Q_P = z^{1/2} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & z^{-1} \end{bmatrix}, \quad (2.57)$$

avec $z = e^{i\gamma\vec{G}\cdot\vec{r}\Delta t}$.

Enfin, chaque sous-impulsion consiste en l'application successive des matrices de rotation et de précession, et l'impulsion totale se décrit par le spineur :

$$s_N = \prod_{j<N}^N Q_{R,j} Q_P s_0, \quad (2.58)$$

se réduisant à la forme :

$$s_N = z^{N/2} \begin{bmatrix} A_N(z^{-1}) \\ B_N(z^{-1}) \end{bmatrix}, \quad (2.59)$$

avec A_N et B_N deux polynômes d'ordre $N - 1$.

L'opération consistant à calculer l'impulsion totale à partir des polynômes est nommée « transformation de SLR ». Dans le cas de la génération d'une impulsion SLR, le problème est conceptualisé de façon inverse : les polynômes A_N et B_N sont définis, puis l'impulsion calculée récursivement par transformée de SLR inverse (SLR^{-1}) par :

$$s_{j-1} = z^{(j-1)/2} \begin{bmatrix} A_{j-1}(z^{-1}) \\ B_{j-1}(z^{-1}) \end{bmatrix}, \quad (2.60)$$

avec :

$$\gamma|B_{1,j}\Delta t| = 2 \times \arctan \left(\frac{B_j(0)}{A_j(0)} \right), \quad (2.61)$$

$$\phi_j = \arg \left(-i \frac{B_j(0)}{A_j(0)} \right). \quad (2.62)$$

Afin d'aboutir à l'impulsion $B_1(t)$, une méthode par approche de synthèse de filtre pour la détermination des coefficients du polynôme B_N est employée, et la réponse fréquentielle correspond alors au profil de coupe désiré. Puis, le polynôme A_N est déterminé afin de respecter la condition de l'équation (2.50) par :

$$|A_N(z^{-1})| = \sqrt{1 - B_N(z^{-1})B_N^*(z^{-1})}. \quad (2.63)$$

Enfin, la phase de $A_N(z^{-1})$ est le plus souvent calculée de façon à être minimale, et ainsi minimiser l'énergie de l'impulsion résultante, selon :

$$A_N(z^{-1}) = |A_N(z^{-1})|e^{iH(\log(|A_N(z^{-1})|))}, \quad (2.64)$$

avec H l'opérateur de transformée de Hilbert [60].

La synthèse du filtre est effectuée après définitions des paramètres TBW , de la bande de transition (FTW), et D_∞ la fonction représentant les taux d'oscillation admis dans les bandes passantes (δ_1) et atténuées (δ_2), tel que :

$$TBW \times FTW = D_\infty, \quad (2.65)$$

avec :

$$D_\infty(\delta_1, \delta_2) = L_2(a_1L_1^2 + a_2L_1 + a_3) + a_4L_1^2 + a_5L_1 + a_6, \quad (2.66)$$

où $L_1 = \log(\delta_1)$, $L_2 = \log(\delta_2)$, et $[a_1, \dots, a_6]$ coefficients empiriques établis en [52].

À partir de ces paramètres, l'étape finale est effectuée par la synthèse d'un filtre à réponse impulsionnelle finie.

Impulsions adiabatiques

Les impulsions adiabatiques répondent à une nécessité de bascule précise et spatialement uniforme de l'aimantation, en dépit des imperfections du champ RF. Diverses raisons peuvent occasionner une telle non-uniformité, comme le profil d'émission non-optimal (émission par antenne de surface), ou encore des effets diélectriques induisant des interférences destructives dans le cas où la longueur d'onde de l'impulsion devient de l'ordre de la taille du volume imagé [61, 62]. Ces impulsions sont d'un grand intérêt dans le cas d'inversions et de refocalisations où la qualité du processus (e.g., écho de spin ou quantification T_1 par

inversion-récupération) dépend d'une bascule efficace.

En lieu et place d'une bascule par un champ RF orienté de façon orthogonale à (Oz) et à la fréquence de résonance, il s'agit de considérer une impulsion modulée par une porteuse $\omega_{\text{RF}}(t)$ telle que :

$$\vec{B}_1(t) = B_1^e(t)e^{-i\omega_{\text{RF}}(t)t}e_x^{\vec{}} \quad (2.67)$$

En reprenant l'équation (2.14), le champ effectif dans le référentiel tournant est alors :

$$\vec{B}_{eff}(t) = B_1^e e_x^{\vec{}} + \left(B_0 - \frac{\omega_{\text{RF}}(t)}{\gamma} \right) e_z^{\vec{}} \quad (2.68)$$

et l'angle entre l'axe (Oz) et $\vec{B}_{eff}(t)$ est noté :

$$\psi(t) = \arctan \left(\frac{B_1^e(t)}{B_0 - \frac{\omega_{\text{RF}}(t)}{\gamma}} \right). \quad (2.69)$$

Ce formalisme redéfinit la bascule de l'aimantation dans la mesure où celle-ci va suivre le champ effectif $\vec{B}_{eff}(t)$ au cours du temps. Pour une inversion, une impulsion adiabatique doit basculer l'aimantation de $\psi(0) = 0$ à $\psi(\tau_{\text{RF}}) = \pi$, on parle alors d'une impulsion adiabatique « full passage ». Une saturation bascule de $\psi(0) = 0$ à $\psi(\tau_{\text{RF}}) = \pi/2$, et on parle alors d'une impulsion « half passage » [63]. Cet outil nécessite alors d'autres hypothèses d'optimalité, aussi appelée condition d'adiabaticité et définie par :

$$\left| \frac{d\psi}{dt} \right| \ll \gamma |\vec{B}_{eff}(t)|, \quad (2.70)$$

traduisant un besoin d'une évolution suffisamment lente de l'aimantation pour suivre \vec{B}_{eff} lors de l'application de l'impulsion, ainsi qu'une amplitude suffisamment forte du champ RF. Ce dernier aspect représente le désavantage majeur des impulsions adiabatiques, puisque le seuil d'adiabaticité en terme d'amplitude maximale est le plus souvent élevé. De surcroît, elles possèdent souvent une sensibilité aux inhomogénéités de champ B_0 , perturbant alors le champ \vec{B}_{eff} appliqué.

Sur un imageur, il est usuellement plus aisé de moduler la phase de l'impulsion plutôt que la fréquence de résonance. Cette modulation est rendue possible en redéfinissant l'impulsion avec porteuse par :

$$B_1(t) = B_1^e(t)e^{-i\phi(t)}, \quad (2.71)$$

avec $\phi(t) = \omega_{\text{RF}}(t)t$.

Différentes classes d'impulsions adiabatiques existent comme les BIR [64], ou encore les Hyperbolic-Secant (HS) [65]. Cette dernière classe est majoritairement employée en tant

qu'impulsion d'inversion [66, 67], et, avec $\tau = 2t/\tau_{\text{RF}} - 1$, est définie par :

$$B_1(\tau) = \begin{cases} B_1^{\text{pic}} \text{sech}(\beta\tau)^{n+i\mu} & \text{si } |\tau| < 1, \\ 0 & \text{sinon ,} \end{cases} \quad (2.72)$$

avec n l'ordre de l'impulsion HS, $\beta = \text{sech}^{-1}(1/\delta)$ tel que $|B_1(0)| = |B_1(\tau_{\text{RF}})| = B_1^{\text{pic}}/\delta$ (δ paramètre de troncature), $\text{sech}(x) = 2(e^x + e^{-x})^{-1}$ et $\mu = TBW \times \pi/(2\beta)$.

2.2 États de configuration et formalisme Extended Phase Graph

Dans ce manuscrit, l'imagerie rapide ($TR < T_2$) sera abordée au travers de différentes séquences, notamment pour la quantification T_1 et B_1 , ou encore en séquences UTE-3D. Par conséquent, un outil de simulation de l'aimantation résultante s'avère indispensable pour la compréhension et la prédiction de phénomènes particuliers à ce type de séquence.

Comme présenté précédemment, une aimantation est composée d'une composante longitudinale et d'une composante transversale, et son comportement suit l'équation de Bloch (2.8). Cependant, la description du système de spins formant l'aimantation en présence de gradients nécessite de simuler les sous-aimantations en différents points de l'espace dans un voxel puisque l'accumulation de phase induite est spatialement distribuée. Cette considération est importante lorsqu'il s'agit par exemple de modéliser un comportement de diffusion dans une séquence quelconque. Les équations de Bloch permettent d'en étudier les effets, mais au prix d'une résolution numérique pouvant s'avérer coûteuse en temps de calcul [68, 69].

Le formalisme des états de configuration [70, 71] consiste à étudier la réponse de l'aimantation évoluant en séquences périodiques en la considérant dans un espace de fréquence spatiale (espace de Fourier), rendant l'étude de l'évolution du système de spins plus simple lors de l'application de gradients ou encore d'inhomogénéités de champ B_0 . Les événements particuliers d'une séquence RMN consistent en des excitations RF, des instants d'application de gradients, et des instants de précession libre. Les phénomènes de diffusion et de flux, le plus souvent négligés, co-existent avec ces événements.

Le formalisme Extended Phase Graph (EPG), présenté en détails par Weigel [72], est une approche visant à étudier l'évolution de systèmes de spins selon une discrétisation en états de configuration (symbolisant un degré d'accumulation de phase) quantifiés en populations. Ces états vont évoluer simultanément en fonction des événements d'une séquence. Le vecteur aimantation dans le référentiel tournant est repéré dans l'espace par $M(\vec{r}, t) = [M_x, M_y, M_z]^T$. En présence d'un gradient, le déphasage induit est relatif à la quantité $\vec{k}(t)$ définie par :

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (2.73)$$

Dans l'espace de Fourier, l'aimantation est représentée par :

$$F_+(\vec{k}) = \int_V (M_x(\vec{r}) + iM_y(\vec{r}))e^{-i\vec{k}\cdot\vec{r}}d^3r, \quad (2.74)$$

$$F_-(\vec{k}) = \int_V (M_x(\vec{r}) - iM_y(\vec{r}))e^{-i\vec{k}\cdot\vec{r}}d^3r, \quad (2.75)$$

$$Z(\vec{k}) = \int_V M_z(\vec{r})e^{-i\vec{k}\cdot\vec{r}}d^3r, \quad (2.76)$$

où V est le volume étudié, F_+ désigne l'état de configuration des populations déphasantes, F_- celle des populations rephasantes, et Z l'état de configuration longitudinale. Il est à remarquer la redondance $F_+(\vec{k}) = F_-(\vec{k})$ et $Z(-\vec{k}) = Z^*(\vec{k})$, où « * » est l'opérateur complexe conjugué. Ainsi, et similairement au vecteur aimantation $[M_x, M_y, M_z]^T$, seules les trois quantités $[F_+(k), F_-(k), Z(k)]^T = [F_k, F_{-k}^*, Z_k]^T$ suffisent pour décrire l'aimantation d'ordre k dans l'espace de Fourier, avec une accumulation de phase selon une seule direction (EPG-1D). De plus, l'état $k = 0$ implique une accumulation de phase nulle dans le voxel considéré : l'aimantation est donc cohérente, synonyme de la présence d'un écho dont l'amplitude est donnée par la population F_0 .

2.2.1 Opérateurs EPG

La discrétisation des états par k est plus régulièrement repérée par $k = n\Delta k$ ($n \in \mathbb{N}$), où Δk correspond à l'accumulation de phase unitaire la plus faible dans une séquence. L'évolution des états de configuration peut être décrite selon des opérateurs, et une représentation usuelle des états de configuration est donnée par la matrice [72, 73, 74] :

$$\Omega = \begin{bmatrix} F_0 & F_1 & F_2 & \cdots & F_n \\ F_0^* & F_{-1}^* & F_{-2}^* & \cdots & F_{-n}^* \\ Z_0 & Z_1 & Z_2 & \cdots & Z_n \end{bmatrix}. \quad (2.77)$$

Opérateur excitation

Une impulsion d'excitation conventionnelle d'angle de bascule α et de phase ϕ demeure indépendante de la base dans laquelle elle est considérée. Dans la base des aimantations complexes ($[M_x + iM_y, M_x - iM_y, M_z]^T$), elle se traduit sous forme matricielle (approximation impulsion rectangulaire et instantanée) par [75, 71] :

$$\mathbf{R}_\phi(\alpha) = T_z(\phi)T_x(\alpha)T_z(-\phi) = \begin{bmatrix} \cos^2(\alpha/2) & e^{2i\phi} \sin^2(\alpha/2) & -ie^{i\phi} \sin(\alpha) \\ e^{-2i\phi} \sin^2(\alpha/2) & \cos^2(\alpha/2) & ie^{-i\phi} \sin(\alpha) \\ -ie^{-i\phi} \sin(\alpha)/2 & ie^{i\phi} \sin(\alpha)/2 & \cos(\alpha) \end{bmatrix}, \quad (2.78)$$

où :

$$T_z(\phi) = \begin{bmatrix} e^{i\phi} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-i\phi} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad T_x(\alpha) = \begin{bmatrix} \cos^2(\alpha/2) & \sin^2(\alpha/2) & -i \sin(\alpha) \\ \sin^2(\alpha/2) & \cos^2(\alpha/2) & i \sin(\alpha) \\ -i \sin(\alpha)/2 & i \sin(\alpha)/2 & \cos(\alpha) \end{bmatrix}. \quad (2.79)$$

Opérateur relaxation

Lors d'une precession libre de durée τ , l'opérateur relaxation $\mathbf{E}(\tau, T_1, T_2)$ prend la forme :

$$\begin{bmatrix} F_0 \\ F_0^* \\ Z_0 \end{bmatrix}^+ = \begin{bmatrix} E_2 & 0 & 0 \\ 0 & E_2 & 0 \\ 0 & 0 & E_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} F_0 \\ F_0^* \\ Z_0 \end{bmatrix}^- + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0(1 - E_1) \end{bmatrix}, \quad (2.80)$$

$$\begin{bmatrix} F_n \\ F_{-n}^* \\ Z_n \end{bmatrix}^+ = \begin{bmatrix} E_2 & 0 & 0 \\ 0 & E_2 & 0 \\ 0 & 0 & E_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} F_n \\ F_{-n}^* \\ Z_n \end{bmatrix}^-, \quad \forall n \in \mathbb{N}^*, \quad (2.81)$$

où $E_2 = \exp(-\tau/T_2)$ et $E_1 = \exp(-\tau/T_1)$, et les exposants « - » et « + » désignent respectivement les états avant et après événement.

Opérateur de transition de phase

Durant l'application d'un gradient induisant une accumulation de phase relative $n'\Delta k$ ($n' \in n\mathbb{N}$), les états vont évoluer en conservant leur population selon :

$$\mathbf{S}(n, n') : F_n \rightarrow F_{n+n'}, \quad F_{-n}^* \rightarrow F_{-n+n'}^* \quad \text{et} \quad Z_n \rightarrow Z_n. \quad (2.82)$$

Opérateur diffusion

Sous l'hypothèse d'une diffusion anisotrope avec un propagateur gaussien (abordé plus en détails en section 3.3), l'opérateur diffusion $\mathbf{D}(\tau, D, \Delta k, n, n')$ dans une seule direction en présence d'un gradient induisant une accumulation de phase $n'\Delta k$ durant un délai τ est défini par :

$$\begin{bmatrix} F_n \\ F_{-n}^* \\ Z_n \end{bmatrix}^+ = \begin{bmatrix} D_+^T & 0 & 0 \\ 0 & D_-^T & 0 \\ 0 & 0 & D^L \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} F_n \\ F_{-n}^* \\ Z_n \end{bmatrix}^-, \quad (2.83)$$

où :

$$D_+^T = \exp \left[- \left(n^2 + nn' + \frac{n'^2}{3} \right) \Delta k^2 D \tau \right], \quad (2.84)$$

$$D_-^T = \exp \left[- \left(n^2 - nn' + \frac{n'^2}{3} \right) \Delta k^2 D \tau \right], \quad (2.85)$$

$$D^L = \exp \left[-n^2 \Delta k^2 D \tau \right]. \quad (2.86)$$

Il est à noter qu'une seule direction de diffusion est considérée ici, avec un coefficient de diffusion apparent D . Le phénomène de diffusion peut être prévu dans les autres directions de l'espace [73], mais cet aspect complexifie considérablement l'analyse en termes de dimension. Ainsi, et dans le cadre de cette thèse, les moments de gradient dans les différentes séquences rapides seront systématiquement élevés, et les effets liés aux phénomènes diffusifs induits par les gradients de lecture, par exemple, pourront être négligés du fait de leur faible contribution ($\Delta k_{\text{read}} \ll \Delta k_{\text{spoil}}$). De surcroît, inclure une pondération de diffusion dans d'autres directions requiert d'autant plus d'a priori sur les coefficients de diffusion apparents.

L'opérateur de diffusion dépend de l'ordre de l'état de configuration. Les états d'ordres élevés subissent ainsi une pondération plus importante par effets de diffusion. Ceci s'explique du fait que des états à un haut niveau de déphasage (i.e., k élevé) sont plus sensibles aux mouvements incohérents des spins : si une cohérence d'état est induite sous l'effet approprié de gradients, les spins ayant diffusés n'auront pas la même contribution que s'ils avaient été statiques puisque leur phase a été distribuée linéairement dans l'espace.

2.2.2 Architecture EPG

Les objets et opérateurs ayant été définis, l'évolution de l'aimantation est ordonnée par l'enchaînement des différents opérateurs selon la séquence. De nombreux exemples détaillés sont disponibles en références [72, 73], illustrant l'évolution des chemins de cohérence pour la génération d'échos de spin et de gradient.

Exemple de la séquence SPGR

En séquence SPGR, illustrée en figure 2.7, l'aimantation $[F_0^-, F_0^{*-}, Z_0^-]^T$ avant l'excitation à l'état stationnaire est donnée par la première colonne de la matrice Ω_{SS} :

$$\Omega_{\text{SS}} = \mathbf{D}_{\text{RD}} \mathbf{E}_{\text{RD}} \mathbf{S}_{\text{RD}} \mathbf{D}_\tau \mathbf{E}_\tau \mathbf{S}_\tau \mathbf{R} \cdots \mathbf{D}_{\text{RD}} \mathbf{E}_{\text{RD}} \mathbf{S}_{\text{RD}} \mathbf{D}_\tau \mathbf{E}_\tau \mathbf{S}_\tau \mathbf{R} \Omega(t=0), \quad (2.87)$$

où :

$$\Omega(t=0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ M_0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \end{bmatrix}, \quad (2.88)$$

et l'aimantation immédiatement après l'impulsion est décrite par :

$$F_0^+ = \cos^2(\alpha/2)F_0^- + e^{2i\Phi} \sin^2(\alpha/2)F_0^{*-} - ie^{i\Phi} \sin(\alpha)Z_0^-, \quad (2.89)$$

où F_0^+ , F_0^- et Z_0^- sont les populations des états de configuration d'ordre 0 à l'état stationnaire.

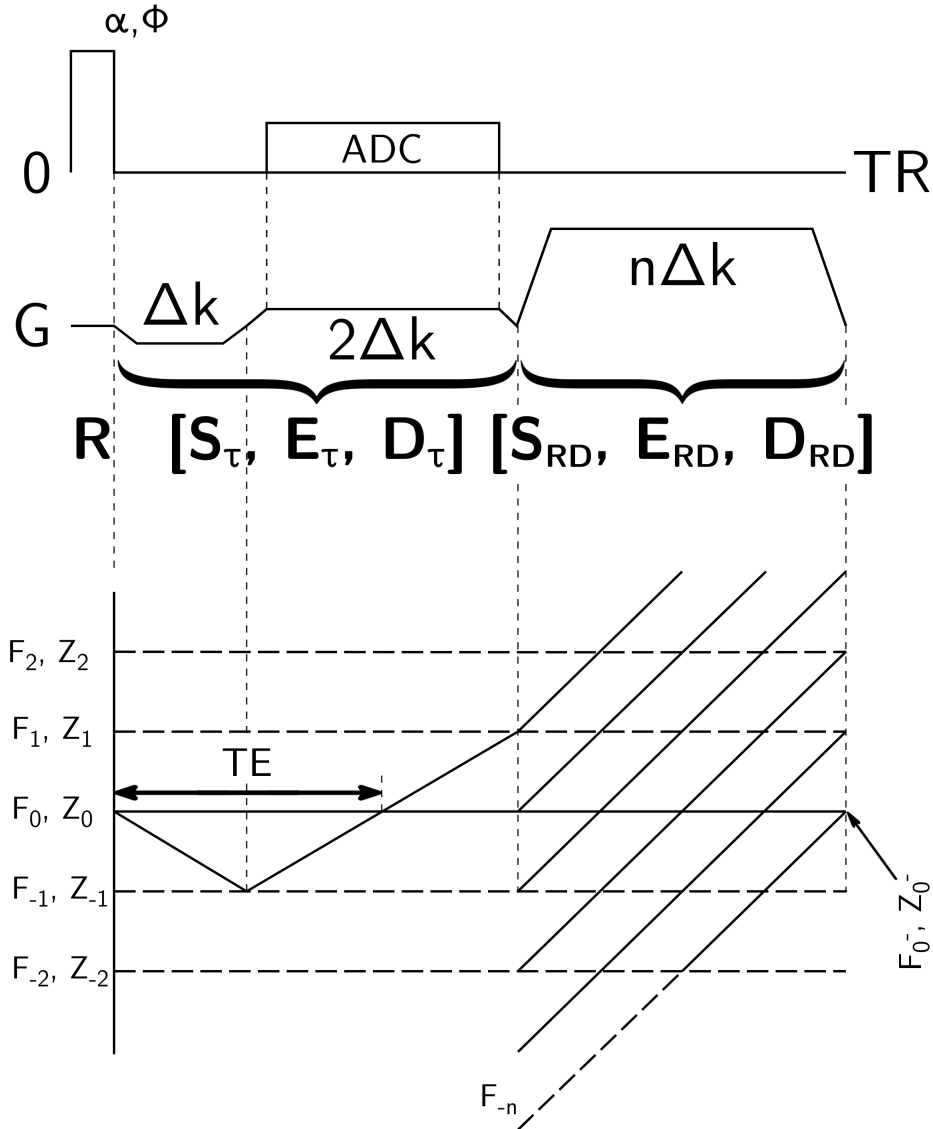


Figure 2.7 – Illustration de la séquence SPGR (haut) et des chemins de cohérence associés (bas) dans le cas d'un spoiling multiple de Δk (accumulation de l'encodage en fréquence). Pour ces derniers, seuls ceux ayant une valeur d'exemplarité sont montrés. Après une excitation d'angle α et de phase Φ , le gradient dans la direction de lecture fournit un déphasage traçant un chemin de cohérence de $F_0 \rightarrow F_{-1} \rightarrow F_1 \rightarrow F_{1+n}$ pour l'état fournissant un écho à TE . Le chemin de cohérence fournissant l'état F_0^- correspond à celui ayant évolué de l'état F_{-n} après la lecture, et l'état Z_0^- est donné par l'état Z_0^+ (après excitation) ayant évolué au travers de sa récupération.

Comme abordé ci-après en section 3.1, l'objectif pour la relaxométrie T_1 en séquence SPGR est de générer un signal dont l'amplitude ne dépend que de T_1 pour un jeu de paramètres fixés. Afin de définir un signal ne dépendant pas de T_2 (i.e., $|F_0^+|$ fonction uniquement de Z_0^-), deux mécanismes sont possibles :

- Faire tendre la population des états transverses vers 0 au travers d'effets de diffusion (augmentation de Δk) et/ou de relaxation (augmentation de RD) ;
- Combiner de façon appropriée les états d'ordre 0 avant excitation de l'équation (2.89) en modulant la phase Φ de l'impulsion.

Afin de maintenir un état stationnaire de l'aimantation, l'accumulation de phase au travers de chaque impulsion successive doit être constante. Pour une séquence de type SPGR, la phase Φ_n de la n -ième impulsion RF est donnée selon un schéma consistant à induire une accumulation de phase indépendante du nombre d'excitations la précédant, comme décrit en [76] :

$$\Phi_n = \frac{n(n+1)}{2} \Phi_0 \quad \text{pour } n \geq 1, \quad (2.90)$$

avec Φ_0 incrément de phase, fixé par exemple à 117° sur les imageurs Bruker.

Comme illustré en figure 2.8, la condition de spoiling idéal (i.e., pour une aimantation égale à la solution des équations de Bloch en négligeant la contribution de T_2) est possible pour plusieurs incréments de phase Φ_0 pour une espèce à $T_1/T_2/D$ donnés. Cependant, un incrément de phase RF permettant cette condition n'est rigoureusement pas universel, et l'aimantation résultante peut dévier de l'idéalité. Néanmoins, les effets de diffusion croissants lissent la courbe de dépendance en Φ_0 du fait que ce phénomène est analogue à un effet T_2 .

2.2.3 Considérations additionnelles

L'outil que constitue les formalismes des états de configuration a été abordé le plus souvent dans la littérature pour l'étude des séquences rapides de type écho de gradient (GRE). De par des développements avancés, il est possible de formuler des solutions analytiques des aimantations selon leur ordre, tout en comprenant les phénomènes de diffusion [74, 77, 78]. Bieri et coll. [79] ont proposé une mesure de coefficient de diffusion apparent en séquence Double Echo Steady-State avec pondération de diffusion, néanmoins restreinte à l'étude du liquide synovial dont la diffusion est considérée isotrope. Heule et coll. [80, 81] ont élaboré une élégante méthode avec la séquence Triple Echo Steady-State en combinant les états F_{-1} , F_0 et F_1 , permettant une quantification T_2 insensible aux inhomogénéités de champ B_1 . Très récemment, une formalisation EPG du phénomène de transfert d'aimantation à deux réservoirs a été proposée par Malik et coll. [82].

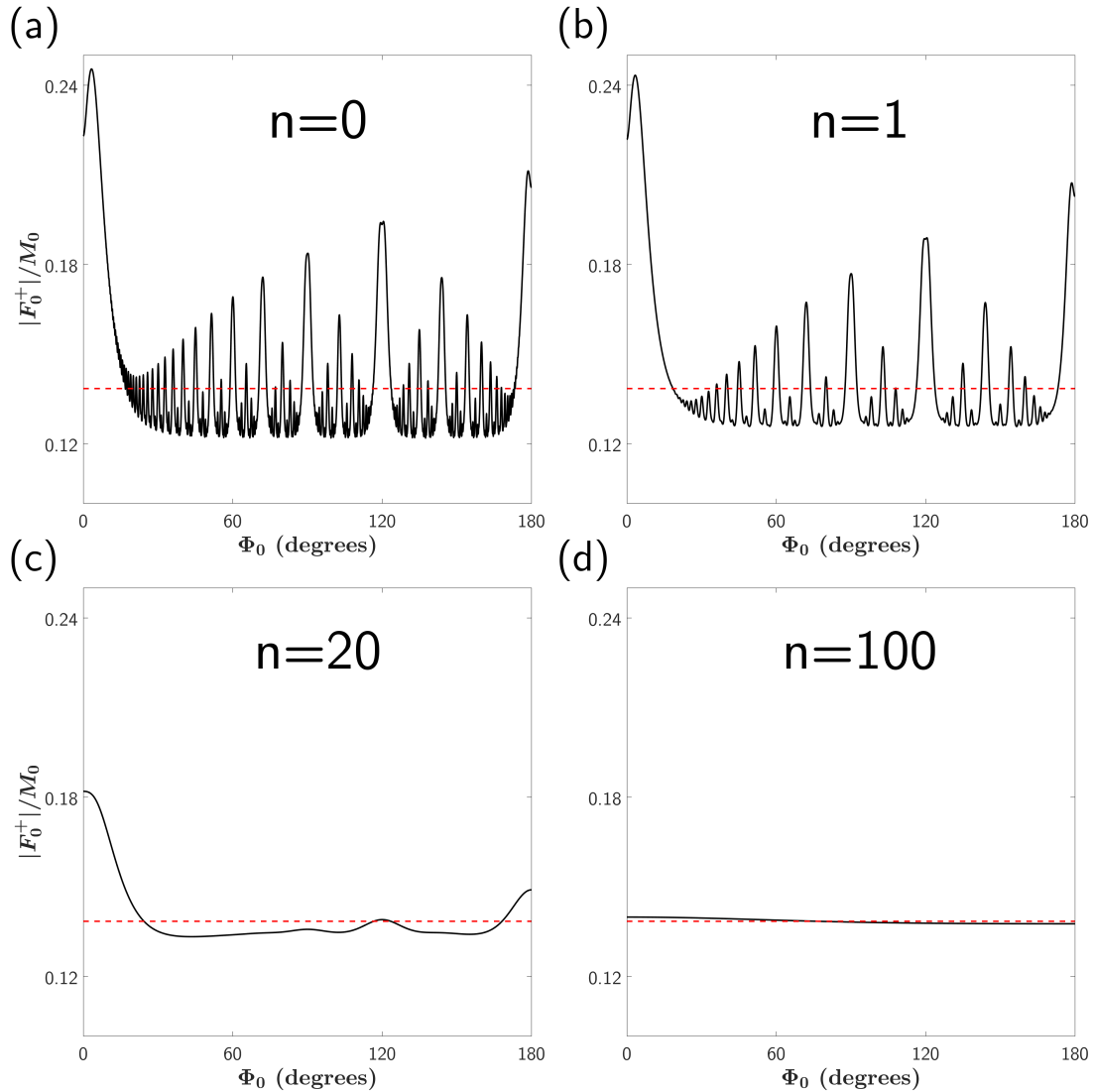


Figure 2.8 – Évolution de $|F_0^+|/M_0$ à $TE = 0$ ms et à l'état stationnaire en fonction de l'incrément de phase Φ_0 (selon l'équation (2.90)) et de la quantité d'accumulation de phase par le gradient de spoil (indiquée par n ; $n = 0$ (a), $n = 1$ (b), $n = 20$ (c), et $n = 100$ (d)). La courbe rouge en pointillés désigne la solution selon laquelle les populations des états transverses (F) sont nulles, laissant alors une unique dépendance du signal selon l'état Z_0 . La quantité Δk est définie de façon à fournir une accumulation de phase de 2π dans un voxel de 1 mm dans la direction associée. Autres paramètres : $TR/T_1 = TR/T_2 = 0,05$, $\tau/RD = 1/19$ ms, et $D = 1,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. À mesure que l'aire du gradient de spoil croît (n), les effets de diffusion deviennent toujours plus importants, occasionnant une extinction des populations des états transverses contribuant à la génération de l'écho (F_{-n} après la lecture). L'effet global est un lissage de la courbe en fonction de Φ_0 .

Chapitre 3

État de l'art de l'imagerie de la myéline par RMN

Les méthodes quantitatives employées dans le cadre de l'imagerie de la myéline seront présentées dans ce chapitre. Chaque technique s'appuyant sur différentes considérations liées à la structure du tissu myélinisé, une présentation des modèles paramétriques de chacune d'entre elles sera abordée. Parmi celles-ci, la relaxométrie T_1 et T_2 , l'imagerie paramétrique du tenseur de diffusion, l'imagerie quantitative par transfert d'aimantation et l'imagerie UTE seront étudiées.

3.1 Relaxométrie T_1

La relaxation T_1 d'un système de spins dépend de l'environnement (réseau) dans lequel il est localisé. Les séquences standards existantes pour l'estimation T_1 consistent en une préparation (e.g., inversion-récupération, saturation-récupération), suivie d'une lecture (écho de spin ou de gradient). Cependant, ces méthodes peuvent s'avérer longues en termes de temps d'acquisition. Dans ce manuscrit, une séquence SPGR à angles variables (VFA) pour la quantification mono-composante T_1 est employée puisque nécessaire aux modalités IR-UTE et qMTI.

3.1.1 Modèle Variable Flip Angle — VFA

La séquence SPGR, illustrée sous sa forme 3D sélective en figure 3.1, consiste en une excitation suivie de la lecture d'un écho de gradient, puis d'un gradient de spoil fournissant une accumulation de phase supérieure à 2π . In fine, l'objectif de cette séquence consiste à observer un signal ne dépendant pas de T_2 , et obéissant à la solution pour TE fixé [83] :

$$S(S_0, T_1; \alpha) = S_0 \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos(\alpha)} \sin(\alpha) \quad (3.1)$$

où $E_1 = e^{-RD/T_1}$.

La courbe idéale du signal en fonction de l'angle de bascule α illustrée en figure 3.2 a été simulée pour un temps de relaxation RD ($RD = TR - \tau_{RF}$) de 50 ms, et pour une espèce à $T_1 = 1000$ ms.

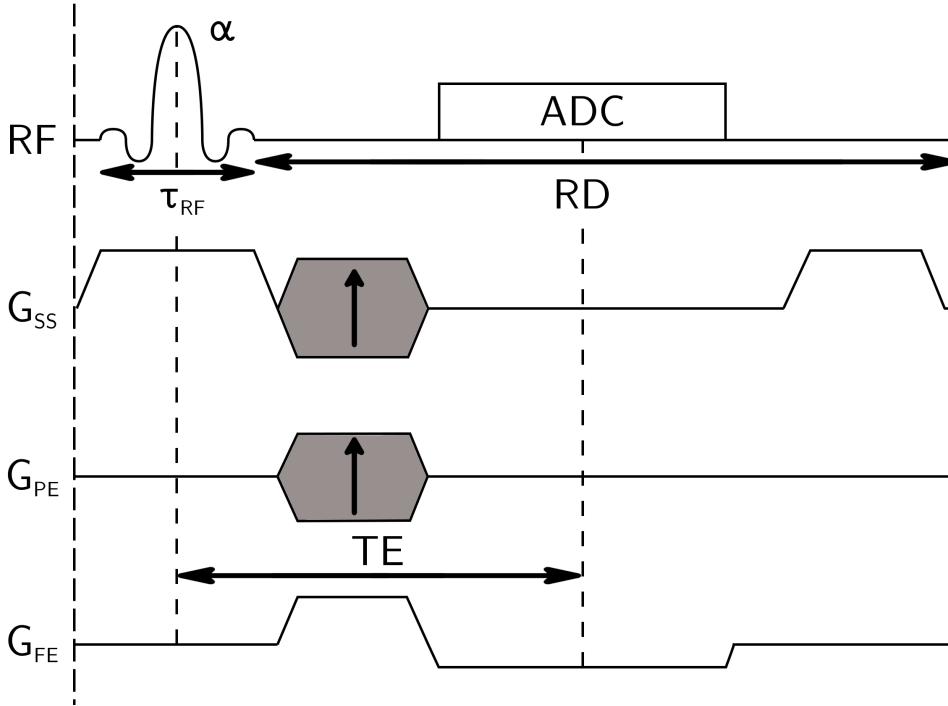


Figure 3.1 – Schéma de séquence SPGR 2D. Le temps d'écho est repéré comme le temps séparant la moitié de l'impulsion de la moitié de la lecture (ADC).

Ainsi, pour RD fixé et pour un échantillonnage de N signaux $\mathbf{s} = [s_1, \dots, s_N]$ aux valeurs d'angles $\boldsymbol{\alpha} = [\alpha_1, \dots, \alpha_N]$, l'estimation T_1 en un voxel peut être effectuée par minimisation au sens des moindres carrés selon :

$$\{\hat{T}_1; \hat{S}_0\} = \underset{T_1, S_0}{\operatorname{argmin}} \|S(S_0, T_1; \boldsymbol{\alpha}) - \mathbf{s}\|_2^2 \quad (3.2)$$

L'estimation est intrinsèquement liée à la valeur de l'angle de bascule aux points échantillonnés. Ainsi, en cas de variation de l'intensité relative du champ RF, B_1^{rel} doit être prise en compte selon :

$$\boldsymbol{\alpha} \rightarrow B_1^{\text{rel}} \times \boldsymbol{\alpha}. \quad (3.3)$$

3.1.2 T_1 dans les tissus

La valeur de relaxation T_1 est sensible à l'environnement dans lequel les spins sont localisés, ainsi qu'aux capacités de mouvements moléculaires des porteurs de spins. L'eau libre (e.g., LCS) voit ses molécules d'eau mobiles (temps de corrélation faible), et le modèle présenté en

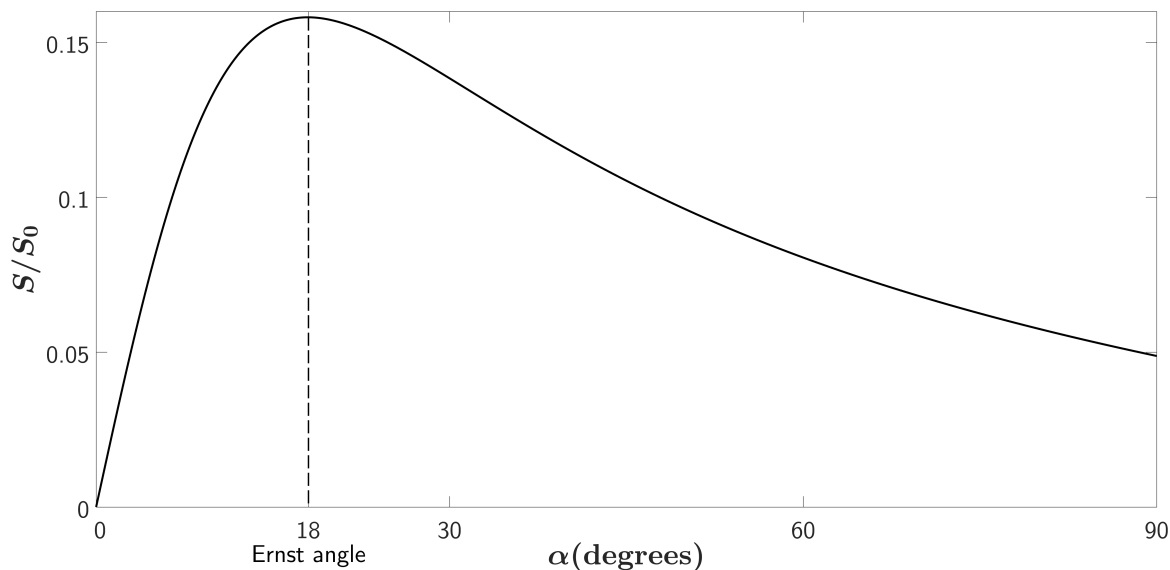


Figure 3.2 – Signal normalisé en séquence SPGR idéalement spoilée d’une espèce à $T_1 = 1000$ ms, et à $RD = 50$ ms. L’angle de Ernst repéré correspond au maximum d’amplitude du signal pouvant être obtenu pour les paramètres T_1 et RD en vigueur.

section 2.1.1 prévoit un T_1 long. A contrario dans les tissus (e.g., SB et SG), le temps de corrélation est plus important, réduisant T_1 . Il est donc logique d’observer des valeurs de T_1 plus faibles dans la SB d’apparence normale ou dans des régions contenant des agents paramagnétiques (e.g., Fe^{2+} signifiant une activité macrophagique [15], ou encore Gd^{3+} employé comme agent de contraste) que dans des lésions sujettes à l’inflammation [84] ou à la perte axonale [3].

T_1 est généralement plus long dans la SG que la SB dans des conditions saines. Cette caractéristique a été attribuée à la présence de myéline dont la structure favorise les échanges chimiques entre compartiments [85]. De cette même observation découlent les hypothèses de conséquences d’une augmentation de T_1 dans ces tissus : démyélinisation, gliose, œdème, perte axonale, etc. [86].

Hopkins et coll. [87] ont conclu que le champ statique n’avait pas d’influence sur la valeur de T_1 du LCS, résultats concordant avec ceux relevés par Rooney et coll. [88]. À 3 T en étude clinique, Stanisz et coll. [22] ont établi une valeur de T_1 de 1084 ms dans la SB d’apparence normale, et de 1820 ms dans la SG. À 7 T sur modèle murin in vivo, Guilfoyle et coll. [89] ont estimé respectivement un T_1 de 1503 ms et de 1632 ms dans le corps calleux et le cortex de jeunes souris. La fixation tissulaire et la température ont un impact important sur les valeurs de T_1 . Une étude ex vivo sur cerveau de babouin fixé au paraformaldéhyde de LePrince et coll. [90] ont montré des valeurs de T_1 plus faibles qu’in vivo ($T_1 < 1400$ ms dans la SG et < 1200 ms dans le corps calleux), avec une phase d’évolution (décroissance) et de stabilisation post-fixation.

La dynamique d'échange observée dans les tissus est cependant moyenne, et la multi-compartimentation est difficilement mise en évidence. Does et Gore [91] ont estimé trois composantes T_1 - T_2 dans le nerf trigéminal sur modèle murin, fournissant une caractérisation multi-composante T_1 en lieu et place de la mono-composante le plus souvent observable.

3.2 Relaxométrie T_2

Parmi les méthodes quantitatives en RMN, la relaxométrie T_2 est utile pour l'étude tissulaire dans la mesure où cette constante possède des propriétés particulières à l'échelle du voxel, puisque liées à l'environnement nucléaire proche. Classiquement, une distribution de valeurs de T_2 des protons aqueux est attendue dans le cerveau du fait de la compartimentation [22] : il est à distinguer l'eau piégée dans les couches successives de myélines (MWF — T_2 court), l'eau intra/extra-cellulaire (T_2 intermédiaire), et l'eau du liquide cérébro-spinal (eau libre — T_2 long).

3.2.1 Quantification T_2

Une séquence écho de spin voit l'amplitude de son écho pondérée par le phénomène de relaxation transversale. La séquence d'origine pour la génération d'un tel phénomène a été proposée par Hahn en 1950 [54]. Elle a par la suite été modifiée par Carr et Purcell en 1954 [92], puis améliorée par Meiboom et Gill en 1958 [93] afin de compenser l'accumulation d'erreur liées aux imperfections de l'intensité du champ RF local dans la génération du train d'échos successifs. Cette dernière séquence, aussi connue sous le nom « CPMG » en RMN, est illustrée en figure 3.3.

L'accommodation en séquence d'imagerie consiste alors en l'ajout de gradients pour l'encodage du signal, et de « gradient crusher » de part et d'autre des impulsions de refocalisation ayant pour objectif de détruire les FID générées par une bascule imparfaite ($B_1^{\text{rel}} \neq 1$). C'est au travers de cette séquence que le caractère multi-composante des tissus est majoritairement estimé dans la littérature [94, 95].

Analyse mono-composante idéale

L'analyse la plus simple à mener consiste en une estimation mono-composante T_2 . Le modèle adapté est alors donné pour le i -ème écho dans le cas d'un champ RF idéal ($B_1^{\text{rel}} = 1$) par :

$$S(S_0, T_2, C; TE_i) = S_0 e^{-TE_i/T_2} + C \quad (3.4)$$

où C tient compte d'un décalage du signal présent dans les images bruitées. Ce décalage est assimilé à l'aspect ricien du bruit à moyenne non-nulle sur les images en magnitude [96]. Certaines méthodes d'estimation plus avancées proposent une prise en compte de ce bruit afin

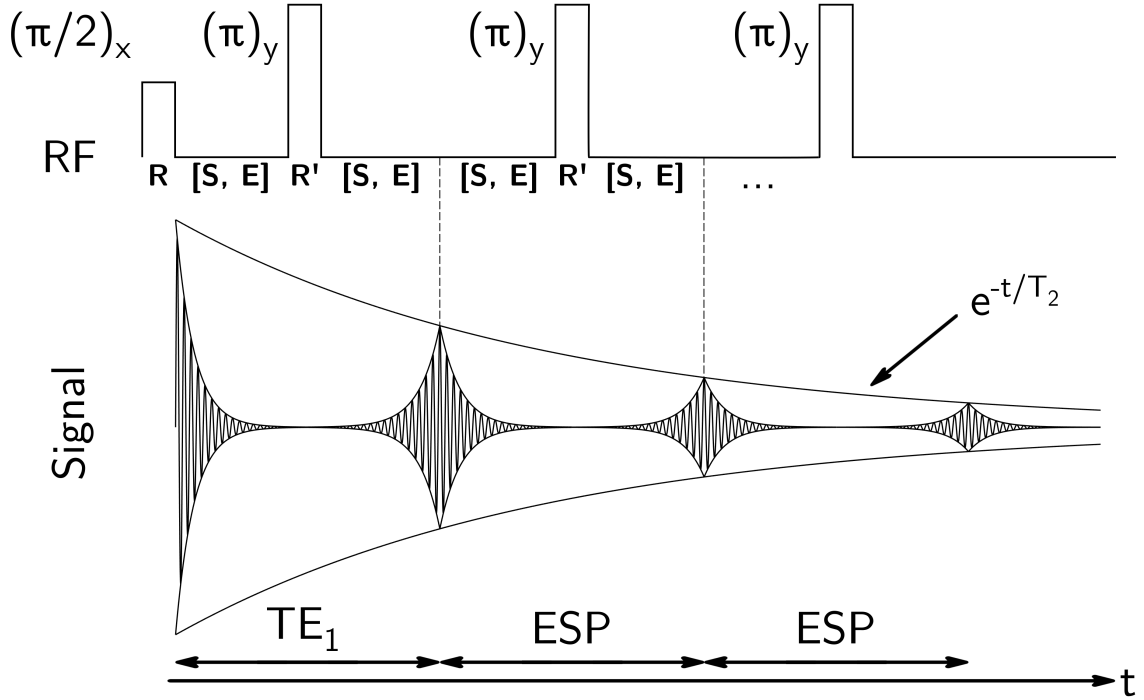


Figure 3.3 – Schéma de séquence CPMG. Après une première refocalisation, un premier écho apparaît à $TE = TE_1$, et de multiples échos sont successivement générés par l'emploi d'impulsions de refocalisation, avec un espacement inter-écho d'une durée $ESP = TE_1$. La courbe de décroissance de signal est alors échantillonnée aux points temporels $TE_n = n \times TE_1$. Les opérateurs \mathbf{R} , \mathbf{R}' , \mathbf{E} et \mathbf{S} sont relatifs aux opérations d'excitation, de relaxation, et de transition des états de configuration en présence de gradients — correspondant à la séquence d'imagerie Multi Spin-Echo (MSE).

de réduire le biais induit par le modèle en équation (3.4) [97, 98].

L'estimation est alors effectuée par minimisation au sens des moindres carrés, avec un échantillonnage de N signaux $\mathbf{s} = [s_1, \dots, s_N]^T$ aux temps d'écho $\mathbf{TE} = [TE_1, \dots, TE_N]^T$, soit :

$$\{\hat{T}_2; \hat{S}_0; \hat{C}\} = \underset{T_2, S_0, C}{\operatorname{argmin}} \|S(S_0, T_2, C; \mathbf{TE}) - \mathbf{s}\|_2^2. \quad (3.5)$$

Analyse multi-composante

De façon plus générale, le tissu cérébral montre un signal composé de plusieurs composantes décroissantes dans chaque voxel en séquence MSE, suggérant la présence de plusieurs compartiments relaxant à des temps de relaxation transversaux différents. Cette distribution est relative aux compartiments distingués en introduction de cette section [94]. Le signal

peut-être décrit d'une façon générale par [99] :

$$S(S_0, T_2; TE_i) = S_0 \int_0^\infty h(T_2) f(TE_i, T_2) dT_2, \quad (3.6)$$

avec $h(T_2)$ distribution des différentes composantes T_2 en présence, et $f(t, T_2)$ dynamique de relaxation en fonction de T_2 . Par exemple, dans le cas d'impulsions d'excitation et de refocalisation parfaites (i.e., en l'absence d'inhomogénéités de champs induisant une variation de la bascule désirée), $f(t, T_2)$ est décrit par :

$$f(TE_i, T_2) = e^{-TE_i/T_2}. \quad (3.7)$$

Cependant, il est difficile d'envisager un champ B_1 parfaitement homogène et idéal. L'effet direct des excitations et refocalisations imparfaites générées, et en reprenant le formalisme EPG, consistera en un transfert incomplet des populations transverses (les deux premiers termes diagonaux de la matrice de rotation de la refocalisation ne sont plus nuls) qui, du fait de l'ordonnement de la séquence, se combineront consécutivement de façon constructive et destructive avec l'écho de spin généré [71]. Ce phénomène est désigné par le terme « écho stimulé », désignant la contribution des états longitudinaux dans la génération d'échos. Dans le cas de la séquence MSE idéale, les populations longitudinales sont nulles. Or, une série d'impulsions imparfaites va générer et propager ces populations, aboutissant à une déformation de la courbe expérimentale, tel qu'illustré en figure 3.5. Cependant, cette évolution est prévisible si l'inhomogénéité B_1^{rel} est connue. Le vecteur des états d'intérêt $\mathbf{\Gamma}_i = [F_0, F_0^*, Z_0]_i^T$ au i -ème écho, en négligeant les effets de diffusion et de transfert d'aimantation, selon les opérateurs en figure 3.3 et pour un temps de répétition suffisamment long ($TR \gg T_2$), sera alors donné par :

$$\mathbf{\Gamma}_i = (\mathbf{ESR}'\mathbf{ES})^{i-1} \mathbf{ESR}'\mathbf{ESR}\mathbf{\Gamma}_0, \quad (3.8)$$

où $\mathbf{E} = \mathbf{E}(ESP/2, T_1, T_2)$ opérateur de relaxation (équation (2.80)), $\mathbf{S} = \mathbf{S}(n, 1)$ opérateur de transition (équation (2.82)), $\mathbf{R} = \mathbf{R}_x(B_1^{\text{rel}} \times \pi/2)$ et $\mathbf{R}' = \mathbf{R}_y(B_1^{\text{rel}} \times \pi)$ opérateurs de rotation (équation (2.78)), et $\mathbf{\Gamma}_0 = [0, 0, Z_0]^T$ vecteur état avant l'excitation $\pi/2$ (supposant une relaxation totale des états transverses). Ainsi, l'amplitude de l'écho sera donnée par le module du premier coefficient de $\mathbf{\Gamma}_i$, soit $f_{\text{EPG}}(TE_i, T_2, T_1, B_1^{\text{rel}}) = |F_0|_i$.

Le modèle de distribution multi-composantes T_2 le plus employé dans la littérature consiste en une distribution de Dirac pondérés [99, 9, 23, 100] :

$$h(T_2) = \sum_j^J \alpha_j \delta(T_2 - T_{2,j}), \quad (3.9)$$

avec $\sum_j \alpha_j = 1$, et réduisant le modèle global à un cas discret :

$$S(S_0, \alpha; T_{2,j}, TE_i, T_1, B_1^{\text{rel}}) = S_0 \sum_j^J \alpha_j \times f_{\text{EPG}}(TE_i, T_{2,j}, T_1, B_1^{\text{rel}}) = \mathbf{A}\alpha, \quad (3.10)$$

avec \mathbf{A} la matrice composée des coefficients $A_{ij} = S_0 \times f_{\text{EPG}}(TE_i, T_1, T_{2,j}, B_1^{\text{rel}})$, et $\alpha = [\alpha_1, \dots, \alpha_J]^T$. Il s'agit d'un modèle pseudo-continu ne nécessitant pas d'hypothèse sur les distributions intra-voxels en présence. Les fractions relatives sont alors estimées selon un problème inverse sur α pour une distribution $\mathbf{T}_2 = [T_{2,1}, \dots, T_{2,J}]^T$ donnée. Afin de maintenir une positivité des paramètres, l'estimation s'effectue au travers d'une minimisation au sens des moindres carrés non-négatifs (Non-Negative Least-Squares — NNLS) [9, 23, 94]. De surcroît, et afin de garantir une distribution des α_j plus lisse, ce processus d'optimisation peut être régularisé (rNNLS [26, 25, 101]), avec l'inclusion d'a priori déterminés à partir des distributions estimées en optimisation rNNLS [102, 100, 103].

$$\{\hat{S}_0; \hat{\alpha}\} = \underset{S_0, \alpha}{\text{argmin}} \left\{ \|\mathbf{A}\alpha - \mathbf{s}\|_2^2 + \mu \|I\alpha - \mathbf{p}\|_2^2 \right\} \quad (3.11)$$

où I est la matrice identité, \mathbf{p} est un a priori de la distribution α , et μ le facteur de régularisation classiquement choisi tel que l'erreur quadratique χ^2 après optimisation soit contrainte à :

$$1.02\chi_{\text{NNLS}}^2 \leq \chi^2 \leq 1.025\chi_{\text{NNLS}}^2 \quad (3.12)$$

avec χ_{NNLS}^2 erreur quadratique résultant de l'optimisation NNLS. Plus particulièrement, la méthode « spatially regularized NNLS » [102] (srNNLS) consiste à calculer un a priori \mathbf{p} comme la moyenne des distributions estimées dans une fenêtre fixe, tel qu'illustré en figure 3.4.

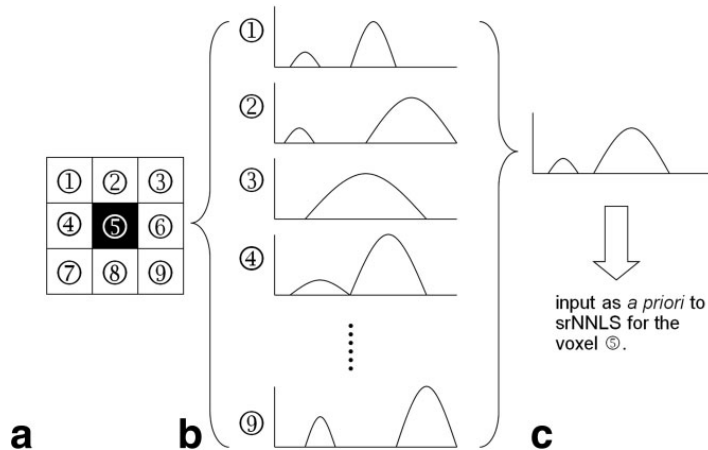


Figure 3.4 – Estimation de l'a priori \mathbf{p} selon la méthode srNNLS. Après estimation des spectres en méthode rNNLS (a), les spectres (1-9) sont extraits d'une fenêtre (b) puis moyennés (c). Extrait de Hwang et coll. [102].

Il est à noter que d'autres types de distribution sont envisageables, comme des distributions gaussiennes pour les compartiments de la MWF et de l'eau intra/extra-cellulaire [104].

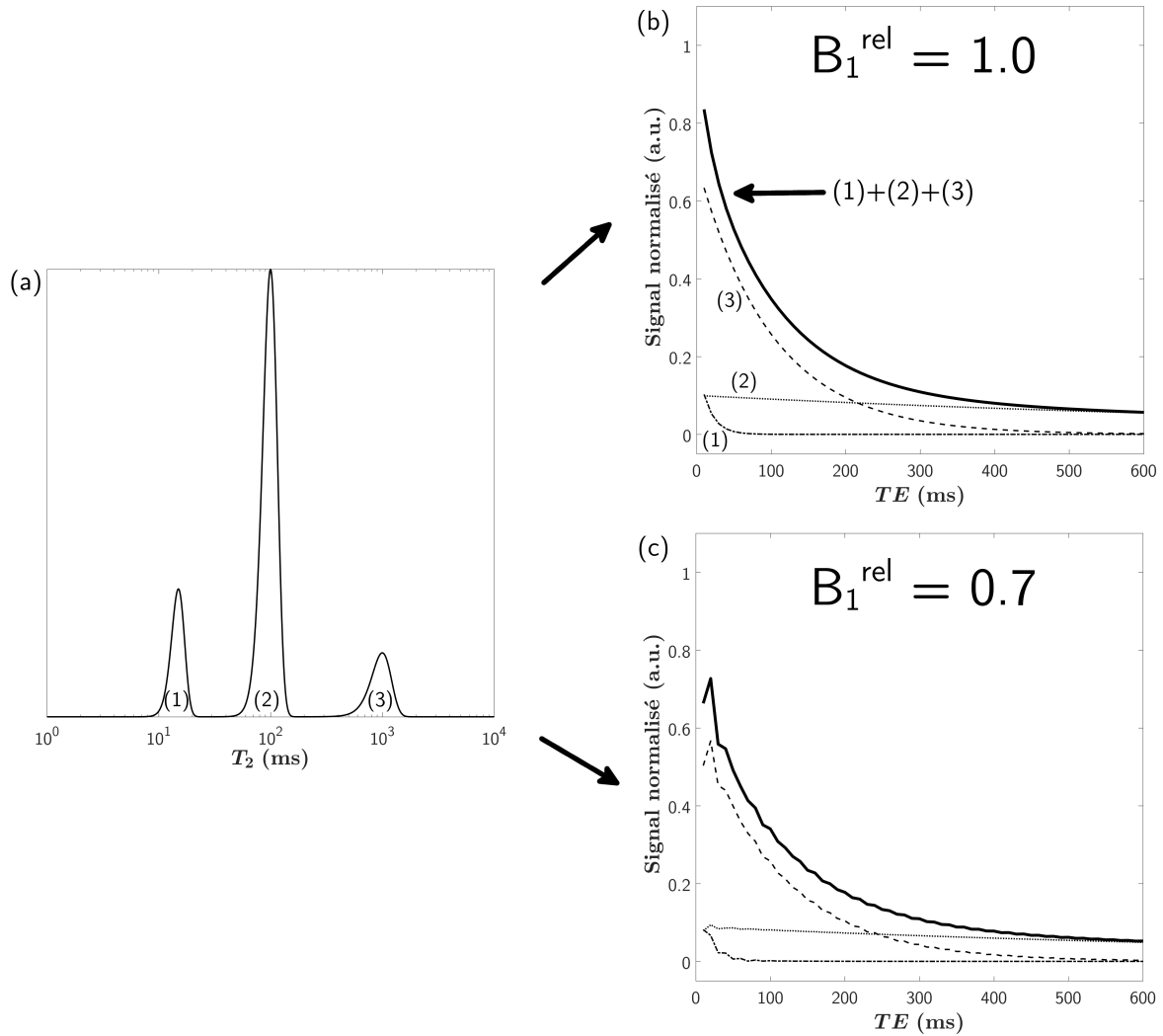


Figure 3.5 – Exemple de distribution de T_2 dans un voxel (a), et courbes de décroissance correspondantes sous le modèle de l'équation (3.10) pour $B_1^{\text{rel}} = 1,0$ (b) et $B_1^{\text{rel}} = 0,7$ (c). La contribution moyenne de chaque composante est indiquée par les numéros correspondants, avec (1) la composante assimilée à la MWF, (2) la composante assimilée à l'eau intra/extra-cellulaire, et (3) la composante assimilée à l'eau libre.

Enfin, la MWF est définie comme le rapport entre la pondération de la distribution de la gamme de T_2 attribuée à l'eau piégée entre les couches de myéline et la pondération totale :

$$\text{MWF} = \frac{\int_{\Omega_{\text{MWF}}} h(T_2) dT_2}{\int_{T_2^1}^{\infty} h(T_2) dT_2}, \quad (3.13)$$

avec $\Omega_{\text{MWF}} = [T_2^1, T_2^2]$ plage de valeurs de T_2 attribuée à la MWF.

3.2.2 T_2 dans les tissus

La distribution des T_2 les plus courts, néanmoins supérieurs à 5 ms, a démontré une forte corrélation avec la MWF [16, 26, 9, 105, 23] au travers d'études allant de 1,5 T à 7 T, avec validation par coloration au Luxol Fast Blue (LFB) sur des coupes histologiques de cerveaux issus de patient atteints de sclérose en plaques.

Cette quantité est arbitraire dans le sens où cette distribution caractéristique de T_2 de l'eau de myéline est établie par consensus en fonction de l'intensité du champ statique, avec par exemple $\Omega_{\text{MWF}} = [15; 40]$ ms à 3 T [106]. À 7 T, cette échelle est réduite arbitrairement à $\Omega_{\text{MWF}} = [0; 20]$ ms [26], de façon à tenir du compte du champ B_0 plus élevé, ainsi que de la fixation au formaline [107]. La valeur moyenne de MWF estimée dans la substance blanche d'apparence normale est de 11,3 % [108] à 3 T chez l'homme. Cette valeur se voit réduite dans les lésions SEP, avec l'apparition d'une composante relativement longue ($T_2 \in [200; 800]$ ms à 3 T) suggérant la présence de vacuoles ou d'une augmentation de la contenance intra-voxel d'eau extracellulaire [109]. À 3 T, la substance grise possède un T_2 géométrique moyen compris entre 40 et 200 ms, et le liquide cérébro-spinal a un T_2 supposé plus long (≥ 1000 ms) [105].

Le processus de fixation de cerveau pour conservation post-mortem (par exemple au paraformaldéhyde, au glutaraldéhyde, ou encore au formaline) est connu pour abaisser les valeurs de T_2 dans les tissus [107, 110, 111], avec une période évolutive aboutissant à une stabilisation de celles-ci [90].

3.2.3 Considérations additionnelles et limitations

Dans le modèle présenté en équation (3.6), aucune attention n'est apportée aux échanges entre les différents compartiments intra- et extra-cellulaires et celui de la myéline. À mesure que ceux-ci augmentent, les composantes T_2 observables transitent vers des valeurs plus faibles, biaisant alors l'estimation de la MWF [112, 91]. Ces échanges sont variables en fonction de l'épaisseur de la gaine de myéline, et malgré des mesures histologiques sur le contenu myélinique, la métrique varie dans différentes régions de la substance blanche [112]. Néanmoins, celles-ci sont pondérables si la géométrie de l'axone est prise en compte [113].

L'emploi de gradients pour l'encodage du signal et la destruction des FID contaminantes impose un effet de marquage de la diffusion, spatialement localisé. Cet effet est complexe à modéliser (les gradients d'encodage de phase variant à chaque répétition), et contribue à une décroissance accélérée du signal au fil du temps, biaisant ainsi la distribution totale estimée en fonction des coefficients de diffusion des espèces en présence [114]. Une telle pondération n'est néanmoins jamais prise en considération dans la littérature pour une estimation multi-composante [9, 16, 115, 116], et l'impact de la diffusion est d'autant plus importante lorsque les dimensions des voxels diminuent (e.g., en acquisitions précliniques).

Expérimentalement, le bruit électronique de la chaîne d'acquisition contamine conséquem-

ment les images, biaisant alors l'estimation [117, 118]. Dans le cadre d'un protocole, la séquence MSE est sujette à différents aspects en compétition : temps d'acquisition total, nombre d'échos et SAR. Ainsi, les acquisitions sont le plus souvent réduites en temps (TR), tout en réduisant alors le nombre de TE de façon à ne pas pénaliser le protocole en termes d'énergie déposée. Le faible nombre de TE impacte directement sur l'aspect mal-posé du problème inverse à partir du modèle en équation (3.10). Dans un cas extrême, le bruit est grossièrement approximé par un terme additionnel constant dans l'équation (3.6) [105], ou encore pris en compte par une modélisation plus avancée du bruit ricien [97, 98], et jusqu'ici non-abordé dans la littérature pour une estimation multi-composante. Dans la première méthode, le terme additionnel peut se confondre avec le poids d'une composante T_2 à valeur élevée (assimilable à de l'eau libre), tandis que la seconde méthode nécessite une estimation paramétrique de la distribution du bruit à l'image. Graham et coll. ont déterminé un SNR minimum de 70 afin d'estimer correctement la composante de la MWF à 3 T [119]. Alternativement, les algorithmes de débruitage peuvent s'avérer efficaces, mais lissent conséquemment l'estimation [117].

La complexité de la modélisation étant réduite au maximum à des fins de reproductibilité, la régularisation du problème inverse mène à des estimations intrinsèquement biaisées. Par ailleurs, les observations du comportement multi-composante varient selon l'application humaine ou petit-animale, ou encore selon l'élément étudié (cerveau, moelle épinière, ou encore nerfs périphériques). Par exemple, le genou et le splenium du corps calleux humain présentent respectivement une MWF de $(9,9 \pm 1,0\%)$ et $(13,1 \pm 1,0\%)$ [23], alors que le corps calleux du cochon d'Inde présente une valeur plus élevée de $(28,0 \pm 6,1\%)$ [120].

Enfin, il est à noter que la gamme de T_2 correspondant à la MWF demeure difficile à établir. En effet, Laule et coll. [26] observent que cette gamme ne varie que très peu avec l'élévation du champ (de 1,5 T à 7 T), et cette dynamique est similaire avec la fixation au formaldéhyde entre 1,5 T et 7 T. L'incidence est plus vraisemblable au niveau de l'eau intra/extracellulaire avec un décalage de la distribution associée vers des valeurs plus faibles en fonction de l'élévation du champ et de la fixation. De surcroît, d'autres études suggèrent que cette gamme peut se résumer à une seule valeur relativement faible, typiquement de l'ordre de la dizaine de millisecondes [27, 121].

3.3 Tenseur de diffusion

3.3.1 Phénomène et modèle de diffusion

La diffusion est un phénomène naturel de transport de matière ou d'énergie. Pour la première catégorie et d'un point de vue macroscopique, il s'agit d'un flux de matière (ions, molécules) consécutivement à un déséquilibre thermodynamique dans un système du fait d'un gradient de concentration. Ces quantités se résument en l'équation de la première loi de

Fick [122] :

$$\vec{J} = -\mathbf{D}\nabla\vec{C} \quad (3.14)$$

avec \vec{J} flux diffusif, \vec{C} concentration locale et \mathbf{D} tenseur de diffusion contenant les coefficients de diffusion dépendant (i) de la taille de la molécule mouvante, (ii) de la température du système, et (iii) de la géométrie de l'espace dans lequel est contenu le système diffusif.

D'un point de vue microscopique, la diffusion moléculaire dans un solvant peut se modéliser par un mouvement aléatoire, appelé mouvement brownien. Ce mouvement a aussi lieu en dépit d'un gradient de concentration nul, aboutissant à un flux diffusif de moyenne nulle.

Les molécules ayant un mouvement aléatoire, leur localisation peut se modéliser selon le modèle « random-walk » (marche aléatoire) probabiliste [123] :

$$f(\vec{r}, t + \Delta t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\vec{r} - \Delta\vec{r}, t)P(\Delta\vec{r}, \Delta t)d\Delta\vec{r}, \quad (3.15)$$

avec $\vec{r} = xe_x + ye_y + ze_z$ vecteur position, et les deux fonctions de densité de probabilité $f(\vec{r}, t)$ et $P(\Delta\vec{r}, \Delta t)$ désignant respectivement la probabilité de localisation d'une particule à la position \vec{r} au temps t et la probabilité de localisation d'une particule à une distance $|\vec{\Delta r}|$ de sa position initiale après un délai Δt (propagateur).

Après expansion au sens de Taylor par rapport à Δt et $-\Delta\vec{r}$ de l'équation (3.15), il est possible de définir l'équation de diffusion :

$$\frac{\partial f(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla f(\vec{r}, t)), \quad (3.16)$$

avec \mathbf{D} matrice symétrique définie positive :

$$\mathbf{D} = \frac{1}{2\Delta t} \begin{bmatrix} \langle(\Delta x)^2\rangle & \langle\Delta x\Delta y\rangle & \langle\Delta x\Delta z\rangle \\ - & \langle(\Delta y)^2\rangle & \langle\Delta y\Delta z\rangle \\ - & - & \langle(\Delta z)^2\rangle \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} & D_{13} \\ - & D_{22} & D_{23} \\ - & - & D_{33} \end{bmatrix}, \quad (3.17)$$

où $\Delta t = t_2 - t_1$, et \langle, \rangle opérateur de l'espérance. À partir d'un cadre de diffusion libre et de la solution initiale $f(\vec{r}, 0) = \delta(\vec{r})$ correspondant à une localisation connue de la molécule dispersante à $t = 0$, une solution à l'équation (3.16) pour f est une gaussienne de moyenne nulle et de variance $2\Delta t \times \det(\mathbf{D})$, aboutissant au propagateur :

$$P(\Delta\vec{r}, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{\det(\mathbf{D})(4\pi\Delta t)^3}} \exp\left(-\frac{\Delta\vec{r}^T\mathbf{D}^{-1}\Delta\vec{r}}{4\Delta t}\right). \quad (3.18)$$

Considérations sur la diffusion en situation biologique

Dans le cas d'un espace où la diffusion est libre (le LCS en est un cas exemplaire — on parle de diffusion isotrope), les coefficients anti-diagonaux de \mathbf{D} sont nuls, et les coeffi-

cients diagonaux égaux. En revanche, dans le cas d'une diffusion restreinte (dite anisotrope), comme souvent observé dans un tissu biologique, de nombreux facteurs peuvent influencer la diffusivité, comme la présence de macromolécules délimitant physiquement les axones et la gaine de myéline, ou encore la présence d'organites ou de tissus fibrotiques [124]. C'est en ce dernier point que l'imagerie par tenseur de diffusion prend toute sa valeur, puisque sensible à l'organisation structurelle des tissus.

Il est approprié de traduire la diffusion anisotrope selon deux directions : on parle alors de diffusion axiale (le long de la direction privilégiée), et radiale (orthogonale à cette dernière). Une illustration de ces deux modes est donnée en figure 3.6.

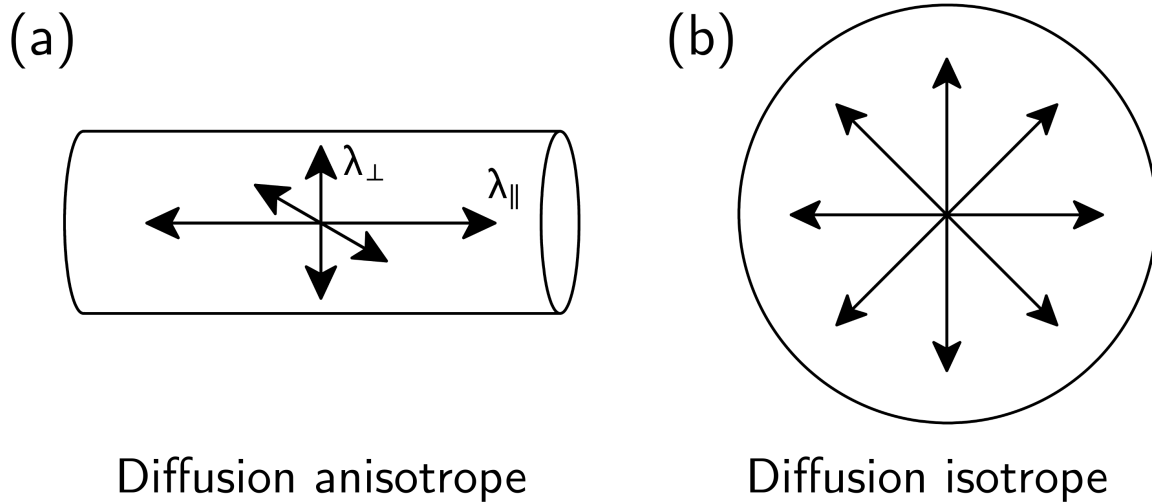


Figure 3.6 – Illustration de la diffusion anisotrope (a) et isotrope (b). Une diffusion anisotrope se traduit par une diffusivité axiale ($\lambda_{||}$) plus importante que la diffusivité radiale (λ_{\perp}). Une diffusion isotrope voit ces derniers coefficients égaux.

3.3.2 Équations de Bloch-Torrey

D'un point de vue RMN, le phénomène de mouvement incohérent lié à la diffusion se caractérise, en moyenne, par une accumulation de phase dans un voxel considéré. Le phénomène de diffusion peut se traduire en une accommodation des équations de Bloch (2.8) par l'ajout d'un terme [125] :

$$\frac{\partial \vec{M}(\vec{r}, t)}{\partial t} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B} - \frac{M_x \vec{e}_x + M_y \vec{e}_y}{T_2} - \frac{(M_z - M_0) \vec{e}_z}{T_1} + D \nabla^2 \vec{M}, \quad (3.19)$$

où D est le coefficient de diffusion apparent, représentant le coefficient de diffusion moyen observé à l'échelle d'un voxel dans l'unique direction étudiée. En l'absence de champ RF, le

champ \vec{B} se réduit au champ de gradient, se formulant par :

$$\vec{B}(t) = (\vec{r} \cdot \vec{G}(t))\vec{e}_z. \quad (3.20)$$

En négligeant les termes de relaxation, la composante transversale de l'équation (3.19) se réduit après une impulsion d'excitation de 90° à :

$$\frac{\partial M_{xy}(\vec{r}, t)}{\partial t} = -i\gamma(\vec{r} \cdot \vec{G})M_{xy} + D\nabla^2 M_{xy}. \quad (3.21)$$

Si $D = 0$, une solution à cette équation est :

$$M_{xy}(\vec{r}, t) = Ae^{-i\gamma\vec{r} \cdot \int_0^t \vec{G}(t')dt'}, \quad (3.22)$$

avec A constante. Si l'on considère la diffusion comme étant non-nulle et dépendante du temps, mais spatialement invariante, il est possible de considérer $A \rightarrow A(t)$, où $A(t)$ représente l'effet de la diffusion sur la quantité M_{xy} . En substituant dans l'équation (3.22) :

$$\frac{dA(t)}{dt} = e^{i\gamma\vec{r} \cdot \int_0^t \vec{G}(t')dt'} D\nabla^2 M_{xy}, \quad (3.23)$$

soit :

$$\frac{d \ln A(t)}{dt} = e^{i\gamma\vec{r} \cdot \int_0^t \vec{G}(t')dt'} D\nabla^2 \left(e^{-i\gamma\vec{r} \cdot \int_0^t \vec{G}(t')dt'} \right), \quad (3.24)$$

dont la solution est :

$$\ln \left(\frac{A(t)}{A(0)} \right) = -D\gamma^2 \int_0^t \left(\int_0^{t'} \vec{G}(t'')dt'' \right) \cdot \left(\int_0^{t'} \vec{G}(t'')dt'' \right) dt'. \quad (3.25)$$

Il est alors possible de reprendre la notation du vecteur $\vec{k}(t)$ de l'espace de Fourier :

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t'')dt'', \quad (3.26)$$

et de définir une quantité typique de la diffusion — la b-valeur — par :

$$b(t) = \int_0^t \vec{k}(t') \cdot \vec{k}(t')dt', \quad (3.27)$$

Enfin, l'équation de pondération d'un signal par un effet de diffusion isotrope en présence d'un gradient se traduit alors par :

$$S(t) = S_0 e^{-t/T_2 - d(t)}, \quad (3.28)$$

avec $d(t) = b(t)D$. Le coefficient $d(t)$ s'interprète comme l'effet intrinsèque d'un gradient à marquer une espèce diffusive se traduisant par une perte de signal de façon irréversible, effet

analogue (et concourant en toute rigueur) à la décroissance T_2 .

Le terme de l'exponentielle en équation (3.28) peut-être généralisable dans le cas de gradients arbitrairement orientés de durée τ et d'une diffusion anisotrope par [126] :

$$d(\tau) = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{ij}(\tau) D_{ij}, \quad (3.29)$$

avec :

$$b_{ij} = \int_0^\tau \vec{k}_i(t') \cdot \vec{k}_j(t') dt'. \quad (3.30)$$

3.3.3 Séquence de diffusion par écho de spin

La séquence « Pulsed Gradient Spin Echo » (PGSE) proposée par Stejskal et Tanner en 1965 [127] est une séquence type écho de spin dans laquelle deux gradients de même polarité et de même amplitude sont employés de part et d'autre de l'impulsion de refocalisation (figure 3.7).

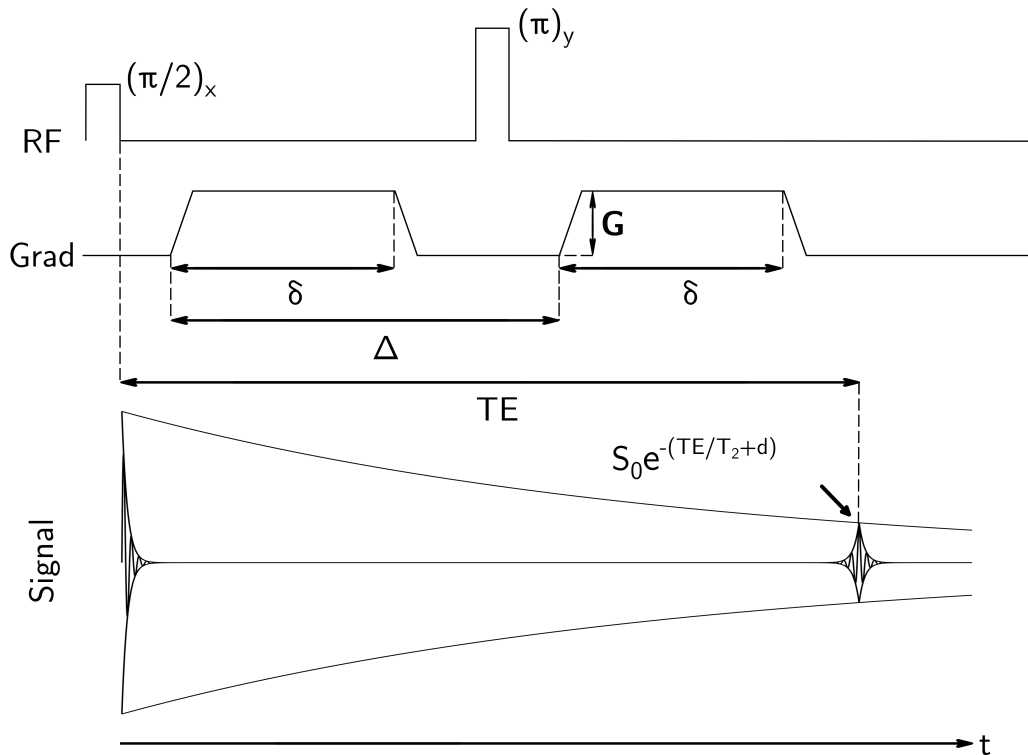


Figure 3.7 – Schéma de séquence PGSE : deux gradients de diffusion d'amplitude G et de durée δ sont appliqués respectivement avant et après l'impulsion de refocalisation. Le délai séparant le début de chaque gradient est noté Δ . In fine, une pondération de perte de signal supplémentaire d (équation (3.29)) est visible à l'écho acquis à $t = TE$, et dépendant de la direction des gradients et du tenseur de diffusion.

Par exemple dans cette séquence, dans le cas de gradients trapézoïdaux symétriques de temps de rampe τ_R , comme communément dimensionné en IRM conventionnelle, les coefficients b_{ij} sont décrits par [128] :

$$b_{ij} = \gamma^2 G_i G_j \left[\delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{\tau_R^3}{30} - \frac{\delta \tau_R^2}{6} \right]. \quad (3.31)$$

Dans le cadre des séquences en imagerie, des gradients d'encodage ou de déphasage peuvent être présents avant l'apparition de l'écho : ils fournissent alors une pondération de diffusion supplémentaire, toutefois difficilement quantifiable dans le cas des gradients d'encodage de phase variant entre chaque répétition.

3.3.4 Estimation du tenseur de diffusion

L'objectif principal est d'estimer le tenseur \mathbf{D} défini en équation (3.17). Sous l'hypothèse de symétrie consistant à considérer que la diffusion est identique entre deux directions opposées, le problème se résume à estimer les six coefficients $[D_{11}, D_{22}, D_{33}, D_{12}, D_{13}, D_{23}]$ à partir de $N \geq 6$ signaux acquis selon N directions différentes à au moins une b-valeur, ainsi que d'une référence s_0 acquise sans pondération de diffusion :

$$- \begin{bmatrix} \ln(s_1/s_0) \\ \ln(s_2/s_0) \\ \ln(s_3/s_0) \\ \ln(s_4/s_0) \\ \vdots \\ \ln(s_N/s_0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_{11}^1 & b_{22}^1 & b_{33}^1 & 2b_{12}^1 & 2b_{13}^1 & 2b_{23}^1 \\ b_{11}^2 & b_{22}^2 & b_{33}^2 & 2b_{12}^2 & 2b_{13}^2 & 2b_{23}^2 \\ b_{11}^3 & b_{22}^3 & b_{33}^3 & 2b_{12}^3 & 2b_{13}^3 & 2b_{23}^3 \\ b_{11}^4 & b_{22}^4 & b_{33}^4 & 2b_{12}^4 & 2b_{13}^4 & 2b_{23}^4 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ b_{11}^N & b_{22}^N & b_{33}^N & 2b_{12}^N & 2b_{13}^N & 2b_{23}^N \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D_{11} \\ D_{22} \\ D_{33} \\ D_{12} \\ D_{13} \\ D_{23} \end{bmatrix}, \quad (3.32)$$

$$\mathbf{X} = \mathbf{B}\mathbf{D}, \quad (3.33)$$

L'estimation de \mathbf{D} s'effectue classiquement par optimisation au sens des moindres carrés :

$$\hat{\mathbf{D}} = \underset{\mathbf{D}}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{X} - \mathbf{B}\mathbf{D}\|_2^2, \quad (3.34)$$

se réduisant à la solution donnée par le pseudo-inverse de Moore-Penrose :

$$\hat{\mathbf{D}} = (\mathbf{B}^T \mathbf{B})^{-1} \mathbf{B}^T \mathbf{X}. \quad (3.35)$$

Contraintes de positivité de la solution

En raison des non-idéalités de l'acquisition (bruit, courant de Foucault) ou de la physiologie (forte anisotropie, croisements de fibres) du tissu imagé, l'estimateur peut aboutir à des incohérences, telles que des valeurs propres négatives, ou encore une fraction d'anisotropie

supérieure à 1. Ainsi, il convient de modifier $\hat{\mathbf{D}}$ afin d'assurer la positivité et l'inversibilité de cette dernière. Ce point est traité sous le critère de la décomposition de Cholesky [129, 130] avec :

$$\begin{cases} D_{11} > 0, \\ (D_{11}D_{22} - D_{12}^2) > 0, \\ \det(\mathbf{D}) > 0. \end{cases}$$

Cette correction porte l'avantage d'aboutir à une quantité moins importante de tenseurs non-défini-positifs, ainsi que de diminuer l'erreur quadratique moyenne lors de l'estimation de la fraction d'anisotropie et de la diffusivité moyenne [130].

Choix du nombre de directions de diffusion

Du fait de l'aspect symétrique du tenseur \mathbf{D} en DTI, seuls six paramètres sont à estimer, et par conséquent sept points de mesures sont nécessaires : un sans pondération de diffusion (s_0), et six autres dans les directions adéquates $[s_1, \dots, s_6]^T$. Cependant, à des fins d'amélioration d'estimation du tenseur du fait du bruit aux images, ou encore d'éventuelles dérives de la direction effective des gradients de diffusion par courant de Foucault, un nombre supérieur de directions peut être avantageux dans un protocole. L'influence du nombre de directions de diffusion et du niveau de bruit a été largement étudié dans des gammes de 6 à plus de 30 directions [131, 132, 133, 134]. Il apparaît que le nombre de directions permet de fournir des estimations plus robustes au bruit des estimateurs de fraction d'anisotropie (≥ 20 directions) et de diffusion moyenne et d'orientation du tenseur (≥ 30 directions) [133].

La nécessité d'une couverture importante du nombre de directions (> 30) s'impose pour des études de tractographie, où aucune limite n'est considérée [135].

3.3.5 Métriques du DTI

Les métriques de l'imagerie du tenseur de diffusion sont variées, et s'appuient sur les valeurs propres obtenues par diagonalisation du tenseur de diffusion en chaque voxel [136]. Elles ont pour objectif de caractériser la directionnalité et le degré d'anisotropie de la diffusion dans le volume considéré.

Éléments propres et représentation spatiale

De par sa nature symétrique réelle, le tenseur \mathbf{D} est diagonalisable. De surcroît, étant défini positif, ses valeurs propres sont positives et définies selon un ordre tel que : $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3 > 0$. À celles-ci sont associées les vecteurs propres $\{\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3\}$. L'orientation principale de

la diffusion est donnée selon \vec{e}_1 , et il est possible d'écrire :

$$\mathbf{D} = \mathbf{W}^T \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \mathbf{W}, \quad (3.36)$$

où \mathbf{W} est la matrice associée composée des vecteurs propres. De par le choix de la direction principale relative à \vec{e}_1 , il est convenu de représenter le tenseur par un volume de type ellipsoïde. Ainsi, dans le cas d'une diffusion idéalement isotrope, les valeurs propres sont égales et le tenseur prend la forme d'une sphère. Si la directionnalité est fortement portée par λ_1 ($\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$), l'ellipsoïde devient allongée et la diffusion est anisotrope et linéaire, comme illustré en figure 3.8. Si $\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$, l'ellipsoïde est aplatie, et la diffusion plane et anisotrope.

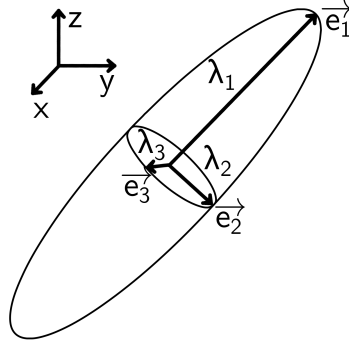


Figure 3.8 – Représentation schématique ellipsoïdale du tenseur de diffusion.

Métriques scalaires

Il est possible de dériver de nombreuses métriques à partir du tenseur de diffusion, quantifiant la diffusivité aussi bien que l'anisotropie. Une liste des indices fréquemment utilisés dans la littérature [126, 137] est donnée :

- Diffusivité moyenne

$$\langle D \rangle = \frac{\text{Trace}(\mathbf{D})}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}, \quad (3.37)$$

- Diffusivité axiale

$$\lambda_{||} = \lambda_1, \quad (3.38)$$

- Diffusivité radiale

$$\lambda_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}, \quad (3.39)$$

- Fraction d'anisotropie

$$FA = \sqrt{\frac{3(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}. \quad (3.40)$$

3.3.6 DTI dans les tissus

Le phénomène de diffusion a été abordé dans un premier temps dans le cerveau humain sain afin d'établir des différences de valeurs des cartographies de diffusivité moyenne, ainsi que des indices d'anisotropie entre les différentes structures [138]. D'une manière générale, le cerveau sain possède les caractéristiques suivantes :

- la substance blanche présente une diffusivité faible et une forte anisotropie ;
- la substance grise présente une diffusivité faible et une faible anisotropie ;
- le LCS présente une diffusivité élevée et une faible anisotropie.

Les travaux de Le Bihan et coll. [139] apportent de premières indications des valeurs de $\langle D \rangle$ dans différentes structures du cerveau humain sain, fournis en table 3.1. Similairement chez la souris saine, la table 3.2 résume les valeurs de diffusivité moyenne dans la substance blanche.

Structure	$\langle D \rangle$ ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
LCS	3.19 ± 0.10
Substance grise	
Cortex frontal	0.83 ± 0.05
Noyau caudé	0.67 ± 0.02
Substance blanche	
Faisceau cortico-spinal	0.71 ± 0.04
Corps calleux (splenium)	0.69 ± 0.05
Capsule interne	0.64 ± 0.03
Centre semi-ovale	0.65 ± 0.02

Table 3.1 – Résumé des $\langle D \rangle$ moyennes de différentes régions du cerveau humain sain (extrait de Le Bihan et coll. [139]).

Par suite, la technique a été employée pour mesurer les variabilités de ces scalaires avec le développement cérébral (maturation et vieillesse [141, 142]), et les pathologies (ischémie cérébrale [139, 142], SEP [139, 143, 142], dégénérescence wallérienne [139, 142], sclérose latérale amyotrophique [143]). Ces études visent majoritairement l'évaluation des variations de la diffusivité moyenne et de la fraction d'anisotropie.

Plus particulièrement en SEP, les lésions vont avoir un impact sur l'intégrité des axones dans la SB [139, 144]. Ainsi, la diffusivité moyenne va augmenter, et la fraction d'anisotropie

Structure	$\langle D \rangle$ ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)
Substance blanche	
Commissure antérieure	0.72 ± 0.11
Pédoncule cérébral	0.72 ± 0.12
Corps calleux	0.78 ± 0.11
Capsule externe	0.74 ± 0.12
Fornix	0.90 ± 0.19
Nerf optique	0.93 ± 0.13
Tractus optique	0.85 ± 0.13
Nerf trigéminal	0.93 ± 0.16

Table 3.2 – Table des $\langle D \rangle$ moyennes de différentes régions du cerveau murin sain (extrait de [140]).

diminuer. Cependant, la mesure d'anisotropie se révèle être bien plus informative d'un point de vue structurel. La FA a essentiellement été analysée dans la SB à cette fin, mais repose sur une combinaison des trois valeurs propres du tenseur de diffusion, et donc des diffusivités radiales et axiales : en cas de variabilités des diffusivités respectives, il est possible d'aboutir à une invariabilité de la FA malgré une atteinte structurelle dans le voxel considéré.

Ainsi, il semble plus adapté de s'intéresser aux métriques de diffusivités radiale et axiale pour la caractérisation de la SB en cas de démyélinisation, comme il a été étudié dans le corps calleux chez l'humain et la souris. En effet, la diffusivité radiale est très importante du fait de la forte orientation structurelle [145, 146, 147]. Cependant, certains travaux [148, 145, 149] ont pu mesurer une augmentation de l'anisotropie dans cette même structure démyélinisée, suggérant des modifications physiologiques et une dégénérescence axonale. Ce dernier point révèle que malgré la diminution de la densité de fibres, le mécanisme global de démyélinisation modifie aussi la géométrie des tractus, affectant alors la diffusivité radiale en modifiant la tortuosité extra-cellulaire et les volumes relatifs des différents compartiments. Similairement, une baisse de la diffusivité axiale est plus spécifique d'une atteinte axonale [146, 147, 150].

3.3.7 Limitations du DTI

Le DTI reposant sur de nombreuses hypothèses, ce modèle est intrinsèquement sensible à un certain nombre de facteurs.

Une hypothèse majeure consiste à considérer que le mouvement moléculaire est contraint et suit une distribution gaussienne. Il en résulte une décroissance mono-exponentielle du signal (équation (3.28)). Le modèle de diffusion est bien décrit dans les faisceaux de la SB pour $b \leq 3000 \text{ s/mm}^2$ [151], même si des travaux ont pu mettre en évidence un comportement multi-composante pour $b \leq 1000 \text{ s/mm}^2$ [152, 153], accusant l'hypothèse de gaussiannité. Les principales causes sont attribuées à la présence de LCS [154], ainsi qu'aux effets de volumes

partiels dans un voxel comprenant différents faisceaux, ou en frontière de compartiments structurellement distincts [155].

La définition d'un propagateur de type gaussien-3D nécessite deux hypothèses importantes : une distribution uniforme des molécules avant le processus de diffusion, et un comportement diffusif mono-moléculaire identique dans les gammes de temps considérées. La conséquence immédiate est une impossibilité d'estimer les effets induits par la présence de volumes partiels, et les conclusions sur l'analyse des paramètres en sont biaisées.

La spécificité des métriques est — en dépit de leur sensibilité à la microstructuration — par ailleurs discutable. Par exemple, la fraction d'anisotropie voit sa valeur chuter dans certaines pathologies cérébrales ou dans des localisations particulières sur tissu sain (e.g. croisements de fibres) [137].

Du fait des contraintes de temps d'acquisition en routine clinique (immobilité du patient) et préclinique (anesthésie), seul un nombre limité de directions de diffusion peut être acquis. La solution majoritairement employée avec l'évolution des imageurs consiste en une acquisition de type Echo-Planar Imaging. Cependant, cette méthode est fortement sensible aux non-linéarités de gradients lors de la lecture, aux courants de Foucault et aux inhomogénéités B_0 , dont les effets aboutissent à des distorsions à l'image.

3.4 Transfert d'aimantation

La technique d'imagerie par transfert d'aimantation vise à l'exploration du contenu tissulaire où les compartiments peuvent échanger leur aimantation. Sur tissu biologique, ces compartiments correspondent au réservoir macromoléculaire (large raie spectrale d'absorption ; $T_2 \ll 1$ ms) et au réservoir d'eau (raie fine ; $T_2 > 10$ ms). Ces échanges d'aimantation s'effectuent par couplages dipolaires ou par échanges chimiques entre le premier réservoir et sa couche de solvatation, puis entre la couche de solvatation et l'eau environnante, tel qu'illustré en figure 3.9. L'objectif consiste en l'observation indirecte du phénomène de transfert d'aimantation en analysant le signal de l'eau dans le tissu d'intérêt, et après saturation hors-résonance par impulsion RF du réservoir macromoléculaire [31], comme schématisé en figure 3.10. Dans la myéline, le réservoir macromoléculaire échangeant est majoritairement composé de protéines [156] et de lipides [157].

3.4.1 Description du transfert d'aimantation à deux compartiments

Le signal du réservoir macromoléculaire (indiqué par « r ») dans le tissu cérébral décroît rapidement ($T_{2,r} \approx 10 \mu\text{s}$) dans le modèle du transfert d'aimantation, le rendant indétectable en séquence IRM conventionnelle. La saturation sélective de ce réservoir selon les différents paramètres d'une impulsion RF (décalage de sa fréquence relative à la résonance Δf et amplitude $B_{1,\text{pic}}$) va impacter l'aimantation de la composante libre (indiquée par « f »), avant

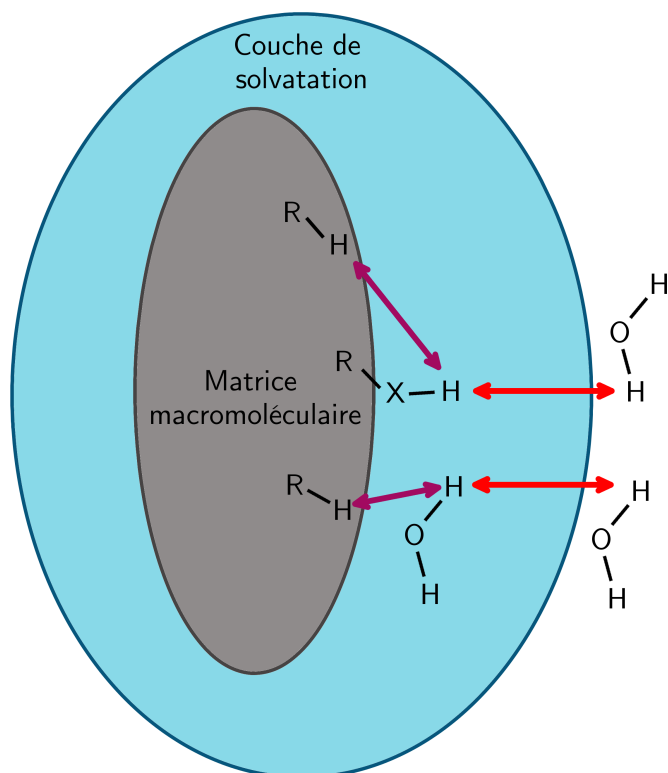


Figure 3.9 – Schéma du modèle moléculaire du transfert d'aimantation. L'échange se fait dans un premier temps par interactions dipolaires (violet) vers la couche de solvatation, puis par échanges chimiques (rouge) avec l'eau libre. Les noyaux « X » représentent les atomes d'oxygène et d'azote des terminaisons moléculaires (respectivement groupements hydroxyle (O-H) et amine (N-H)), contenant des hydrogènes labiles). Les groupements « R » désignent le corps des macromolécules, tels que les longues chaînes carbonées des phospholipides ou encore le squelette des protéines.

d'être elle-même étudiée au travers d'un module de lecture de séquence conventionnelle. Le phénomène de transfert d'aimantation se traduit ainsi par une atténuation du signal de l'eau.

Le modèle à deux compartiments illustré en figure 3.11 rassemble les principales idées : les deux réservoirs de protons sont en relation de transfert d'aimantation, et chaque réservoir est composé d'une fraction de spins saturée ou non. Ces fractions respectives dépendent de l'impulsion de saturation. Les aimantations à l'équilibre sont notées respectivement pour le réservoir libre et lié par $M_{0,f}$ et $M_{0,r}$, et $R_{1,f}$ et $R_{1,r}$ pour les taux de relaxations longitudinales. Enfin, l'échange d'aimantation moyen est caractérisé selon une constante R , et la directionnalité de l'échange par $k_{fr} = RM_{0,r}$ (sens d'échange de $f \rightarrow r$) et $k_{rf} = RM_{0,f}$ (sens d'échange de $r \rightarrow f$).

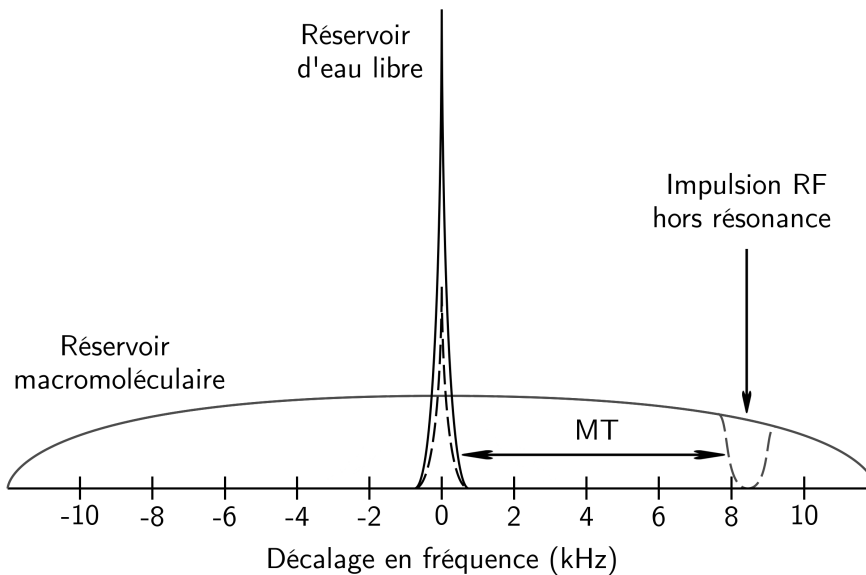


Figure 3.10 – Représentation schématique du transfert d'aimantation (MT) selon les spectres d'absorption des réservoirs macromoléculaire saturé et de l'eau libre. Ce dernier réservoir en résonance ($\Delta f \approx 0$ Hz) voit son signal atténué (pointillés noirs) en fonction de l'effet de MT induit par l'irradiation hors-résonance et de ses caractéristiques.

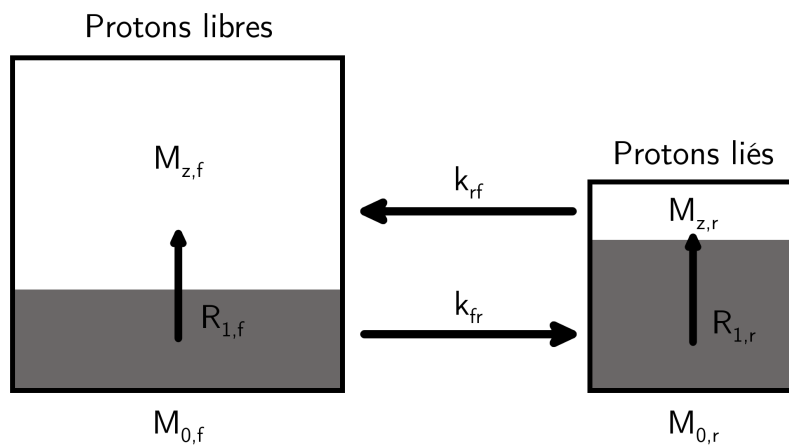


Figure 3.11 – Schéma du transfert d'aimantation entre deux réservoirs de protons liés et libres. Les aires grisées représentent la part des spins saturés dans les réservoirs respectifs.

3.4.2 Équations de Bloch couplées et modèle pulsé

Dans le modèle à deux réservoirs, les équations de Bloch (2.8) peuvent être accommodées de termes additionnels relatifs aux couplages entre les réservoirs [158, 159] :

$$\begin{cases} \frac{M_{x,f}}{dt} &= -\frac{M_{x,f}}{T_{2,f}} - 2\pi\Delta f M_{y,f}, \\ \frac{M_{y,f}}{dt} &= -\frac{M_{y,f}}{T_{2,f}} + 2\pi\Delta f M_{x,f} + \omega_1(t)M_{z,f}, \\ \frac{M_{z,f}}{dt} &= R_{1,f}(M_{0,f} - M_{z,f}) - k_{fr}M_{z,f} + k_{rf}M_{z,r} - \omega_1(t)M_{y,f}, \\ \frac{M_{z,r}}{dt} &= R_{1,r}(M_{0,r} - M_{z,r}) - k_{rf}M_{z,r} + k_{fr}M_{z,f} - \Omega(\Delta f, T_{2,r}, t)M_{z,r}, \end{cases} \quad (3.41)$$

où Δf est le décalage de fréquence de l'impulsion de saturation par rapport à la résonance, et Ω le taux d'absorption RF du réservoir lié :

$$\Omega(\Delta f, T_{2,r}, t) = \pi\omega_1^2(t)G(\Delta f, T_{2,r}), \quad (3.42)$$

avec G spectre d'absorption du réservoir de protons liés, dont les formes communes proposées dans la littérature peuvent être de type gaussiennes [159] (G_G) ou encore superlorentziennes [160] (G_{SL}) :

$$G_G = \frac{T_{2,r}}{\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(2\pi\Delta f T_{2,r})^2}{2}\right], \quad (3.43)$$

$$G_{SL} = T_{2,r} \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int_0^1 \frac{1}{|3u^2 - 1|} \exp\left[-2\left(\frac{2\pi\Delta f T_{2,r}}{3u^2 - 1}\right)^2\right] du. \quad (3.44)$$

Le choix du spectre le plus approprié dépend de la nature du réservoir de macromolécules, et il a été montré que G_G décrivait mieux celui du gel d'agar-agar [53], tandis que celui des tissus biologiques est mieux décrit par G_{SL} [160].

Modélisation du transfert d'aimantation en séquence écho de gradient

Dans ce manuscrit, la séquence dédiée pour l'étude tissulaire par transfert d'aimantation consistera en une préparation de saturation suivie d'un module de lecture SPGR. Le schéma de séquence est donné en figure 3.12.

L'estimation paramétrique, quand à elle, se fera selon le modèle pulsé (Rectangular Pulse — RP) de Sled et Pike [161]. Ce modèle consiste à considérer la séquence selon les hypothèses suivantes :

- Saturation instantanée du réservoir libre par l'impulsion de saturation et d'excitation ($M'_{z,f}^+ / M'_{z,f}^- = S_f \cos(\alpha)$ rapport des aimantations longitudinales de la composante libre avant et après le lot d'impulsions). La fraction de saturation S_f (rapport des aimantations longitudinales de la composante libre avant et après l'impulsion de saturation)

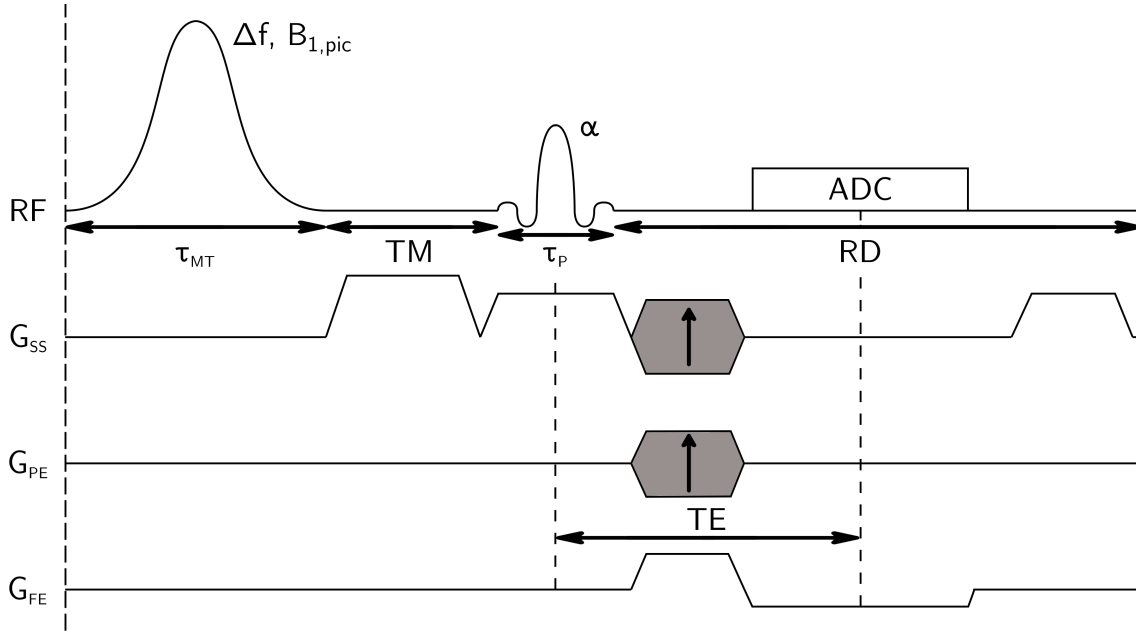


Figure 3.12 – Schéma de la séquence MT-SPGR.

résultante est estimée par résolution des équations de Bloch (2.8), prenant en compte la forme, la durée τ_{MT} , l'amplitude $B_{1,pic}$, le décalage en fréquence Δf de l'impulsion, ainsi que $T_{2,f}$;

- Un taux d'absorption RF de la composante liée constant :

$$\Omega(\Delta f, T_{2,r}, t) = \Omega_r(\Delta f, T_{2,r}) = \frac{\pi G_{SL}(\Delta f, T_{2,r})}{\tau_{FWHM}} \int_0^{\tau_{MT}} \omega_{1,MT}^2(t) dt \quad (3.45)$$

avec $\omega_{1,MT}(t) = \gamma B_{1,MT}(t)$ la forme de l'impulsion de saturation, et τ_{FWHM} sa durée à mi-hauteur ;

- La fraction de saturation de la composante liée est unitaire $S_r = 1$;
- Le temps de spoil TM est considéré négligeable.

De plus, la suite d'événements — illustrés en figure 3.13 — est approximée par la série suivante : saturation instantanée de l'aimantation de la composante libre, irradiation par l'impulsion de saturation (Continuous Wave — CW) de la composante liée durant $\tau_{MT}/2$, relaxation durant $TR - \tau_{MT}$, et irradiation CW de la composante liée durant $\tau_{MT}/2$.

Afin de résoudre les équations de Bloch couplées (3.41), il convient de réduire sous forme matricielle :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = (\mathbf{R} + \mathbf{W})\mathbf{M} + \mathbf{B}, \quad (3.46)$$

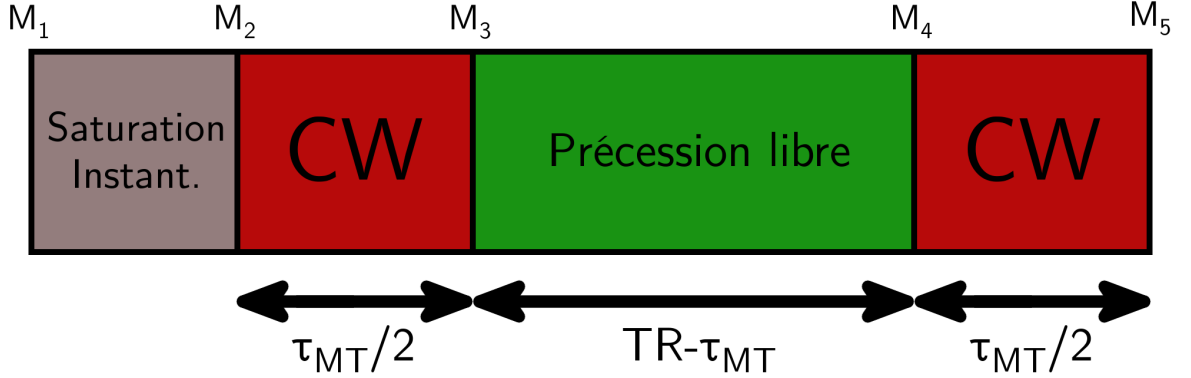


Figure 3.13 – Représentation de l'enchaînement des événements dans le modèle RP de Sled et Pike. $\{M_1; \dots; M_5\}$ représentent les aimantations longitudinales intermédiaires.

avec $\mathbf{M} = [M_{z,f}; M_{z,r}]^T$ vecteur aimantation, et :

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} -R_{1,f} - k_{fr} & k_{rf} \\ k_{fr} & -R_{1,r} - k_{rf} \end{bmatrix} \quad \text{matrice de relaxation,} \quad (3.47)$$

$$\mathbf{W} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \Omega_r(\Delta f, T_{2,r}) \end{bmatrix} \quad \text{matrice de taux de saturation,} \quad (3.48)$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} R_{1,f} M_{0,f} \\ R_{1,r} M_{0,r} \end{bmatrix}. \quad (3.49)$$

Il est possible de résoudre l'équation (3.46) selon les événements d'irradiation CW (approximation) et de relaxation par [161] :

$$\mathbf{M}_{\text{FP}}^+ = \exp(\mathbf{R}\Delta t)\mathbf{M}^- + [\mathbf{I} - \exp(\mathbf{R}\Delta t)]\mathbf{M}_0, \quad (3.50)$$

$$\mathbf{M}_{\text{CW}}^+ = \exp((\mathbf{R} + \mathbf{W})\Delta t)\mathbf{M}^- + [\mathbf{I} - \exp((\mathbf{R} + \mathbf{W})\Delta t)](\mathbf{R} + \mathbf{W})^{-1}\mathbf{B}, \quad (3.51)$$

$$\mathbf{M}_{\text{IS}}^+ = \mathbf{C}\mathbf{M}^-, \quad (3.52)$$

où \mathbf{M}^- est l'aimantation avant l'événement, $\mathbf{M}_0 = [M_{0,f}; M_{0,r}]^T$, \mathbf{M}_{FP}^+ et \mathbf{M}_{CW}^+ sont respectivement les aimantations après la relaxation et l'irradiation CW, Δt la durée de l'événement, \mathbf{I} la matrice identité, et $\mathbf{C} = \text{diag}(S_f \cos(\alpha); 1)$ est la matrice de saturation.

Enfin, en notant $\mathbf{A}_{\text{FP}} = \exp(\mathbf{R}(TR - \tau_{\text{MT}}))$ et $\mathbf{A}_{\text{CW}} = \exp((\mathbf{R} + \mathbf{W})\tau_{\text{MT}}/2)$, $\mathbf{M}_{\text{SS}} =$

$(\mathbf{R} + \mathbf{W})^{-1}\mathbf{B}$, et en reprenant les notations en figure 3.13 :

$$\begin{cases} \mathbf{M}_2 &= \mathbf{C}\mathbf{M}_1, \\ \mathbf{M}_3 &= \mathbf{A}_{\text{CW}}\mathbf{M}_2 + (\mathbf{I} - \mathbf{A}_{\text{CW}})\mathbf{M}_{\text{SS}}, \\ \mathbf{M}_4 &= \mathbf{A}_{\text{FP}}\mathbf{M}_3 + (\mathbf{I} - \mathbf{A}_{\text{FP}})\mathbf{M}_0, \\ \mathbf{M}_5 &= \mathbf{A}_{\text{CW}}\mathbf{M}_4 + (\mathbf{I} - \mathbf{A}_{\text{CW}})\mathbf{M}_{\text{SS}}. \end{cases} \quad (3.53)$$

Sous la condition d'état stationnaire $\mathbf{M}_5 = \mathbf{M}_1$, les équations sont résolues pour $\mathbf{M}_1 = \mathbf{M}_z^{\text{SS}}$ tel que :

$$\mathbf{M}_z^{\text{SS}} = (\mathbf{I} - \mathbf{A}_{\text{CW}}\mathbf{A}_{\text{FP}}\mathbf{A}_{\text{CW}}\mathbf{C})^{-1} \quad (3.54)$$

$$\cdot [(\mathbf{A}_{\text{CW}}\mathbf{A}_{\text{FP}}(\mathbf{I} - \mathbf{A}_{\text{CW}}) + \mathbf{I} - \mathbf{A}_{\text{CW}})\mathbf{M}_{\text{SS}} + \mathbf{A}_{\text{CW}}(\mathbf{I} - \mathbf{A}_{\text{FP}})\mathbf{M}_0]. \quad (3.55)$$

Enfin, l'aimantation transverse de la composante libre immédiatement après l'excitation de lecture est déterminée par :

$$M_{xy,f}(M_{0,r}, M_{0,f}, R_{1,r}, T_{2,r}, R_{1,f}, T_{2,f}, k_{fr}, k_{rf}) = M_{z,f}^{\text{SS}} S_f \sin(\alpha). \quad (3.56)$$

D'autres modèles pour le transfert d'aimantation existent, s'appuyant sur des hypothèses différentes dans les phases de relaxation ou sur la considération de l'impulsion de saturation. Par exemple, Yarnykh et Yuan [162] ont proposé une méthode similaire d'approche matricielle tenant en compte chaque événement de relaxation et d'irradiation, et en considérant une impulsion de saturation effective rectangulaire de même durée τ_{MT} , aboutissant à :

$$\Omega_r(\Delta f, T_{2,r}) = \frac{\pi G_{\text{SL}}(\Delta f, T_{2,r})}{\tau_{\text{MT}}} \int_0^{\tau_{\text{MT}}} \omega_{1,\text{MT}}^2(t) dt. \quad (3.57)$$

De surcroît, le taux de saturation du compartiment libre $\Omega_f(\Delta f, T_{2,f})$ est introduit dans les équations de Bloch couplées, modifiant ainsi l'expression de \mathbf{M}_{SS} .

Malgré un développement d'équations complexes dans le modèle matriciel présenté, celui-ci s'avère plus robuste aux variabilités expérimentales [34] tel que le bruit ou encore la pondération T_1 par rapport aux modèles CW [33, 159, 163] ayant l'avantage de posséder une solution avec expression analytique.

3.4.3 Métriques du qMTI

Une caractéristique générale des modèles d'imagerie qMT est la dimensionnalité du problème inverse : de nombreux paramètres sont à estimer, et la sensibilité du modèle pour chacun d'eux n'est pas identique. Ainsi, il convient de réduire au maximum cette dimensionnalité à partir d'hypothèses et d'apports d'informations a priori.

Tout d'abord, afin de se soustraire de la variabilité inter-imageur, il est convenu de norma-

liser les images obtenues avec les différents paramètres Δf et $B_{1,\text{pic}}$ par une image de référence acquise sans saturation ($B_{1,\text{pic}} = 0 \mu\text{T}$) ou avec saturation fortement décalée en fréquence ($\Delta f \gg 0 \text{ Hz}$). La fraction macromoléculaire f , variable préférentielle pour l'évaluation du contenu myélinique, est définie par :

$$f = \frac{M_{0,r}}{M_{0,r} + M_{0,f}}. \quad (3.58)$$

Dans la littérature [161], une variable représentant la proportion du réservoir macromoléculaire par rapport à celui du réservoir libre a été proposée :

$$F = \frac{M_{0,r}}{M_{0,f}} = \frac{f}{1-f}. \quad (3.59)$$

De plus, dans un objectif de résolution numérique, l'aimantation de la composante libre normalisante est considérée comme unitaire ($M_{0,f} = 1$).

À l'équilibre, les taux d'échanges entre les réservoirs dépendants de leur taille respective sont stabilisés, fournissant la relation :

$$k_{fr} = \frac{f}{1-f} k_{rf}. \quad (3.60)$$

Le taux de relaxation de la composante libre $R_{1,f}$ ne peut être assimilé à celui observé en séquences de relaxométrie T_1 conventionnelle dans la mesure où ces dernières ne tiennent pas compte du couplage. Ainsi, à partir des équations de Bloch couplées (3.41) et en l'absence d'irradiation, la quantité peut être résolue à la plus faible valeur propre de \mathbf{R} [159] :

$$R_{1,f} = R_1 - \frac{k_{fr}(R_{1,r} - R_1)}{R_{1,r} - R_1 + f k_{fr}}, \quad (3.61)$$

avec R_1 taux de relaxation observé dans le tissu et estimé en séquence quantitative (voir section 3.1). De surcroît, il a pu être démontré une sensibilité très faible du modèle au taux de relaxation de la composante liée [159], alors conventionnellement et arbitrairement fixé à 3 T à $R_{1,r} = 1 \text{ s}^{-1}$ [160, 33, 163].

De cette manière, le modèle à deux réservoirs est réduit à l'estimation de quatre paramètres : f , k_{fr} , $T_{2,f}$ et $T_{2,r}$.

3.4.4 qMTI dans les tissus

La fraction macromoléculaire f est plus faible dans la SG en comparaison à la SB d'apparence normale [164, 165, 166, 167], avec des variations associées au contenu myélinique selon les régions. De plus, une diminution de cette métrique est le plus souvent associée à la perte de myéline, comme observé dans les lésions en SEP [33, 163, 168, 169, 164]. De par

sa définition, f diminue aussi lorsque la taille relative du réservoir libre augmente à l'échelle du voxel, ou lorsque celle du réservoir lié est diminuée lors de la perte axonale, de la gliose ou de l'augmentation de la densité cellulaire [170]. Ces observations ont pu être mises en évidence par des comparaisons histologiques, où f révèle une forte corrélation avec le contenu myélinique et la densité d'axones, comme en témoignent des études portées sur les cerveaux post-mortem de patients atteints de SEP [169]. De façon similaire, Underhill et coll. ont mis en évidence une forte corrélation entre f et le contenu myélinique évalué par coloration (Luxol Fast Blue), mais une corrélation faible avec la densité axonale et le dénombrement de cellules marquantes chez le rat in vivo [171]. Ou et coll. ont démontré une forte corrélation entre f et le contenu myélinique dans le nerf optique au travers d'une étude de groupes confrontant souris saines et démyélinisées (modèle shiverer) [172].

La constante de relaxation de la composante libre $T_{2,f}$ est approximativement équivalente au T_2 pouvant être évalué en séquence MSE dans un modèle mono-exponentiel. Elle a donc la même sensibilité, et tend à être inférieure dans la SB d'apparence normale que dans la SG, et est plus élevée dans les lésions de type SEP. La constante de relaxation de la composante liée $T_{2,r}$ (de l'ordre de la dizaine de microsecondes) est plus faible dans la SG et dans les lésions SEP en comparaison de la SB d'apparence normale [33, 170, 168]. Cependant, les variations sont faibles entre ces régions, et qui plus est demeure dépendant de la fonction d'absorption RF modélisant le réservoir lié [163, 166].

Le taux d'échange k_{fr} varie selon le tissu, mais montre une variabilité notable selon le type de modèle [173, 171, 161]. Ce paramètre a été estimé comme supérieur dans la SB d'apparence normale que dans la SG et les lésions SEP [33, 165, 162, 164]. En revanche, k_{fr} a montré des valeurs plus faibles dans la moelle épinière et dans le nerf optique [173, 172] dans le cadre de comparaisons de groupes de souris saines contre démyélinisées.

Parmi les paramètres à estimer dans le modèle qMT à deux réservoirs, la littérature démontre que le paramètre le plus sensible au contenu myélinique est la fraction macromoléculaire ; les paramètres k_{fr} et $T_{2,r}$ possédant des variabilités dépendantes du modèle. Ce dernier point soulève la difficulté de modélisation du phénomène de transfert d'aimantation quantitatif en séquence conventionnelle, où chaque modèle existant s'appuie sur des hypothèses discutables. De surcroît, la modélisation peut être toujours plus complexifiée avec l'inclusion de réservoirs supplémentaires pour tenir compte des échanges entre les différents compartiments (eau piégée entre les couches de myéline, eau intra/extra-cellulaire, et protons issus des différents compartiments semi-solides) [35]. Par ailleurs, une hypothèse commune à tous les modèles pour le qMTI consiste à considérer que l'absorption RF du réservoir lié aboutit à une saturation entière de son spectre. Ceci suggère qu'une saturation alternée à deux décalages en fréquence opposés ($-\Delta f$ et Δf) aboutirait au même effet qu'une saturation de puissance égale à un seul décalage de fréquence Δf . Ce point a été remis en cause au travers d'observations [174], et modélisé par l'inclusion de termes modélisant les interactions

dipolaires dans les équations de Bloch couplées [175].

3.5 Imagerie à temps d'écho ultracourt

L'imagerie à temps d'écho ultracourt repose sur l'acquisition de signaux RMN dont la décroissance est trop rapide pour permettre son acquisition dans des temps d'écho conventionnels ($TE \geq 1$ ms). Les structures ordonnées comme les macromolécules, ou encore les mobilités moléculaires restreintes dans les espaces confinés (désignés comme des environnements « rigides »), favorisent les interactions dipolaires. Dans les tissus vivants, ces structures peuvent se retrouver dans les membranes lipidiques et les protéines. Les premières se déclinent d'une façon générale comme de longues chaînes carbonées, tandis que les autres présentent une quantité élevée d'intrications et de repliements. L'ancrage et le maintien de ces structures s'effectue au travers d'interactions faibles.

Dans des premières expériences de RMN portant sur l'exploration T_2 du tissu cérébral [36, 37, 38], il a été suggéré que les composantes T_2 les plus courtes (< 1 ms) provenaient d'une matrice semi-solide majoritairement composée de lipides et de protéines. La substance blanche présentant une densité importante de ces macromolécules dans ses gaines de myéline — avec une proportion majoritaire en lipides (80% de la masse sèche de la SB [176, 177]) —, il apparaît alors qu'une technique permettant l'exploration directe de ce tissu s'avérerait avantageux. À cette fin, les études de Wilhelm et coll. [40] et de Horch et coll. [14] ont pu mettre en évidence que le signal à T_2 court dans la SB avait pour origine principale le réservoir de protons méthyléniques, dont la distribution est fournie en figure 3.14.

En dépit de caractéristiques RMN du proton dans la substance blanche bien identifiées en termes d'échanges et de distribution T_2 [14] et T_2^* [40], la résolution en imagerie par RMN ne permet pas de telles analyses sans un temps d'acquisition prohibitif et les complications qui lui sont liées pouvant biaiser les estimations (e.g., dérive de B_0). En lieu et place, une moyenne de ces composantes est vraisemblablement observable, et il est alors question de déterminer si cette observation est sensible au contenu myélinique.

De par la nature non-conventionnelle des objets à imager, les hypothèses jusqu'ici admises dans le cadre de l'imagerie du proton aqueux sont à revoir, et les méthodes d'acquisition du signal à accommoder de façon à permettre un temps d'écho suffisamment court.

Dans la suite du manuscrit, si besoin, T_1^L/T_2^L désigneront respectivement les temps de relaxation longitudinale et transversale d'une composante longue ($T_2 > 10$ ms), et T_1^S/T_2^S ceux d'une composante courte ($T_2 < 1$ ms).

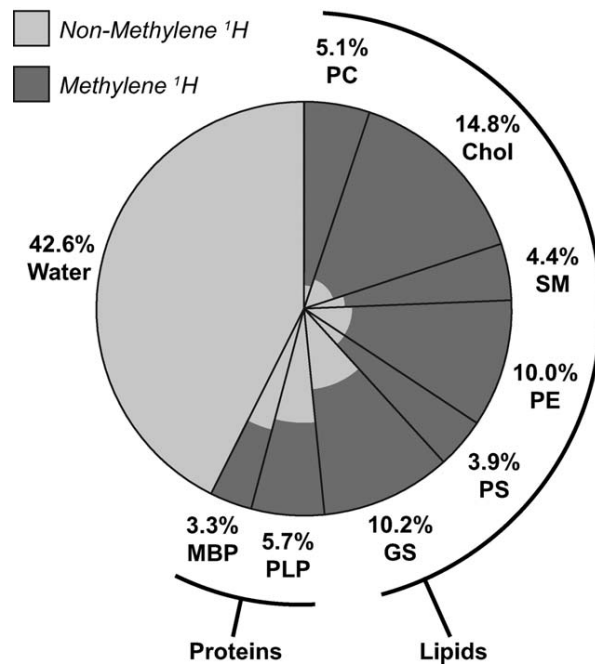


Figure 3.14 – Distribution attendue des protons 1H dans la myéline en fonction de la source moléculaire et de leur part respective (phosphatidylcholine (PC), cholestérol (Chol), sphingomyéline (SM), phosphatidyléthanolamine (PE), phosphatidylsérine (PS), ganglioside (GS), protéine protéolipidique (PLP) et protéine basique de la myéline (MBP)). L'eau correspond à celle trouvée dans les couches de myéline, ainsi qu'en surface. Les proportions approximatives de protons méthyléniques et non-méthyléniques sont respectivement indiquées en gris foncé et en gris. Image extraite de Horch et coll. 2011 [14].

3.5.1 Excitation

Impulsion d'excitation conventionnelle

En imagerie conventionnelle, il est admis que les effets de relaxation durant l'excitation d'espèces aqueuses ($T_2 > 10$ ms) sont négligeables devant les temps d'impulsion (τ_{RF}) employés de l'ordre de la milliseconde.

D'une façon générale, les rapports τ_{RF}/T_2 sont suffisamment faibles pour négliger la perte d'aimantation irréversible dû à la relaxation transverse. Dans ce cas, une solution aux équations de Bloch suivant une excitation par impulsion conventionnelle est donnée par :

$$M_{xy}^+ = M_{xy}^- \sin(\alpha) \quad (3.62)$$

$$M_z^+ = M_z^- \cos(\alpha) \quad (3.63)$$

avec α angle de bascule, et les exposants « - » et « + » symbolisant respectivement l'aimantation avant et après excitation.

L'excitation d'espèces à T_2 court, en revanche, relève cette condition, laissant appar-

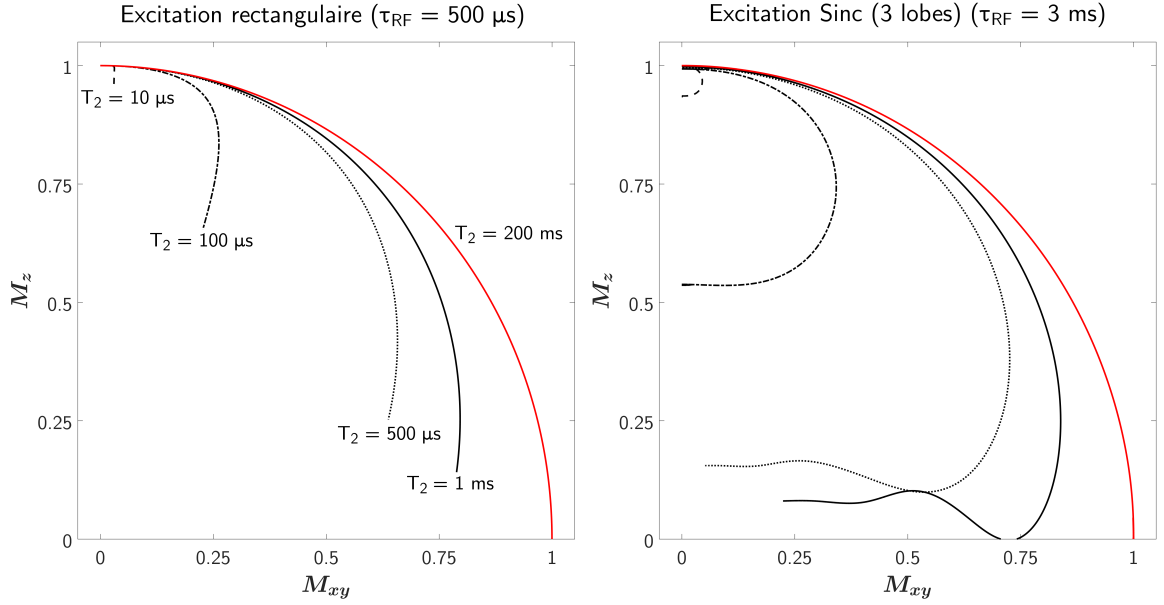


Figure 3.15 – Décours temporels des aimantations longitudinales contre transversales suivant une excitation ($\alpha = 90^\circ$) rectangulaire ($\tau_{\text{RF}} = 500 \mu\text{s}$ — gauche) et sinc à 3 lobes ($\tau_{\text{RF}} = 3 \text{ ms}$ — droite). Les excitations sont effectuées en négligeant la relaxation longitudinale ($T_1 \rightarrow \infty$), et selon les valeurs de T_2 renseignées sur le graphe de gauche. La même charte graphique est utilisée sur les deux figures.

âitre une perte d'aimantation irréversible durant l'excitation. Comme illustré en figure 3.15, les résultats en simulation (résolution numérique des équations de Bloch (2.8) tenant en compte des effets de relaxation T_2 durant l'excitation) indiquent que les excitations conventionnelles perdent en efficacité à mesure que le rapport τ_{RF}/T_2 augmente. Le comportement selon l'excitation n'est cependant pas trivial, et dépend par ailleurs de la bande passante de l'impulsion d'excitation [178, 179].

Les équations de Bloch permettent de fournir une solution analytique dans le cas d'une excitation rectangulaire, selon [180] :

$$M_{xy}^+ = M_{xy}^- \times f_{xy}(T_2, \alpha, \tau_{\text{RF}}), \quad (3.64)$$

$$M_z^+ = M_z^- \times f_z(T_2, \alpha, \tau_{\text{RF}}), \quad (3.65)$$

avec :

$$f_{xy}(T_2, \alpha, \tau_{\text{RF}}) = e^{-\tau_{\text{RF}}/2T_2} \alpha \text{sinc}(\sqrt{\alpha^2 - (\tau_{\text{RF}}/2T_2)^2}), \quad (3.66)$$

$$f_z(T_2, \alpha, \tau_{\text{RF}}) = e^{-\tau_{\text{RF}}/2T_2} \left[\cos(\sqrt{\alpha^2 - (\tau_{\text{RF}}/2T_2)^2}) + (\tau_{\text{RF}}/2T_2) \text{sinc}(\sqrt{\alpha^2 - (\tau_{\text{RF}}/2T_2)^2}) \right], \quad (3.67)$$

où α est l'angle de bascule, et τ_{RF} la durée de l'impulsion RF.

Impulsion d'inversion adiabatique

Plus loin dans ce manuscrit sera présentée une méthode de suppression des composantes à T_2 long employant une impulsion radiofréquence adiabatique, dont la conception a été présentée en section 2.1.3. De façon similaire aux impulsions conventionnelles, et en dépit d'un mécanisme de bascule différent, une perte irréversible d'aimantation est à prévoir lorsque le T_2 de l'espèce excitée devient trop court. Le comportement n'est pas trivial, et dépend des caractéristiques de l'impulsion (bande passante, durée et amplitude pic), comme illustré en figure 3.16 au travers de simulations par résolution numérique des équations de Bloch.

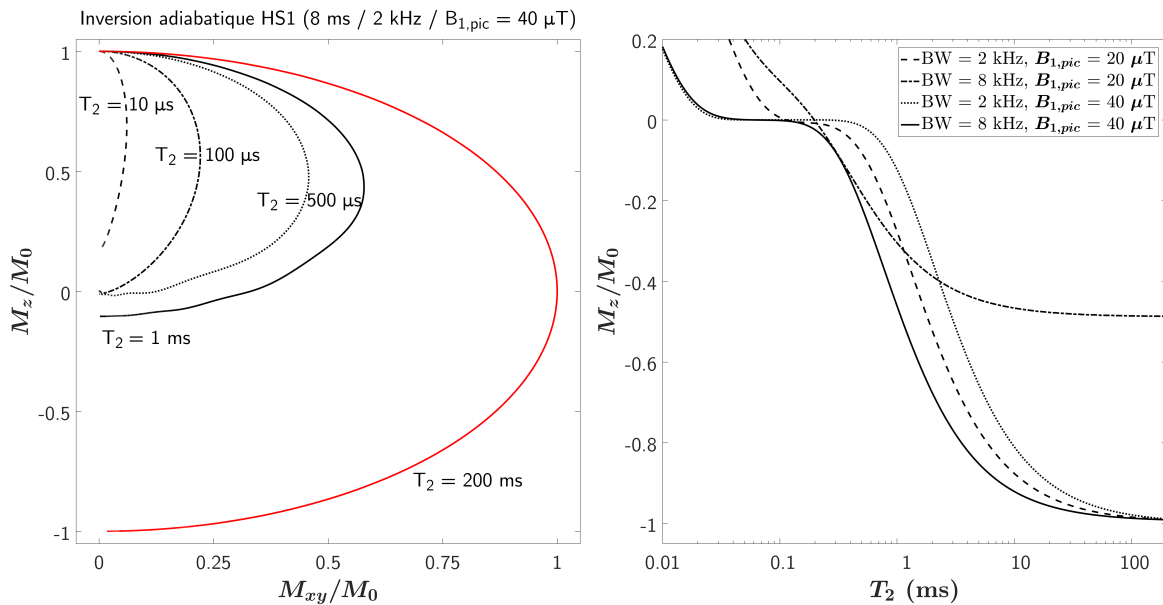


Figure 3.16 – Décours temporels des aimantations longitudinales contre transversales suivant une impulsion d'inversion adiabatique Hyperbolic Secant du premier ordre (HS1 — gauche) pour différentes valeurs de T_2 , et aimantations longitudinales résultantes à l'issue de différentes impulsions d'inversion HS1 de durées égales en fonction de T_2 (droite). Les excitations sont simulées en négligeant la relaxation longitudinale ($T_1 \gg \tau_{inv}$).

Pour certaines gammes de T_2 , il apparaît que l'effet d'une impulsion d'inversion adiabatique aboutit à une saturation de la composante courte. Cette hypothèse souvent admise dans la littérature [43, 47, 66, 181] permet de simplifier les équations de Bloch développées dans la mesure où l'aimantation longitudinale est annulée à chaque répétition. En dehors de cette gamme, l'effet est résumé en une inversion partielle. Dans la suite, l'effet de l'inversion sera quantifiée sous la forme d'un facteur d'efficacité d'inversion Q ($Q \in [-1, 1]$) comme le rapport des aimantations longitudinales avant et après l'impulsion d'inversion. Ainsi, une inversion idéale sera équivalente à $Q = -1$, et une saturation à $Q = 0$.

3.5.2 Acquisition et reconstruction

Le temps d'écho minimal sur les systèmes d'imagerie pouvant être atteint dépend typiquement du temps nécessaire au spectromètre pour l'opération de transition d'un état d'émission à un état de réception. Il est possible de distinguer deux familles principales de schémas d'acquisition permettant d'atteindre ce minimum (illustrées en figure 3.17) : i) déclencher l'acquisition et l'encodage simultanément (correspondant à l'acquisition UTE), et ii) déclencher l'acquisition le plus rapidement possible après l'excitation, et suivant un encodage préalablement établi (correspondant à l'acquisition type « ZTE » (Zero Echo Time)). Le point commun de ces deux méthodes réside dans le fait que le centre de l'espace de Fourier est échantillonné en début d'acquisition, puis le long d'une ligne vers les hautes fréquences spatiales (acquisition radiale « center-out »). D'autres schémas d'acquisition similaires à la méthode i) existent, comme l'acquisition en spirale [182] ou le « twisted radial » [183], et ne seront pas abordés ici.

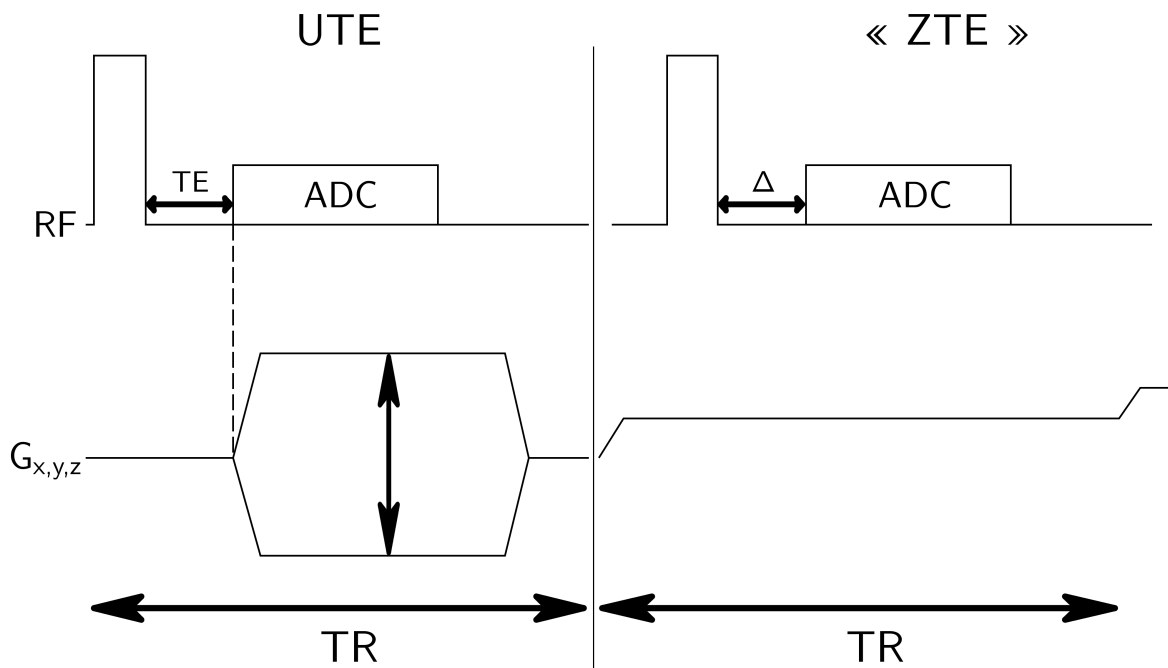


Figure 3.17 – Schéma de séquence pour les acquisitions UTE et ZTE. L'événement « ADC » correspond à l'échantillonnage, et Δ au temps nécessaire à l'imageur pour la transition émission/réception.

La seconde méthode présente plusieurs avantages et inconvénients. Par exemple, du fait que les gradients d'encodage soient constamment actifs, seule de faibles transitions sont nécessaires entre chaque répétition et en fonction de la direction de la ligne échantillonnée, rendant la séquence relativement silencieuse. De plus, les points échantillonnés sont direc-

tement espacés de façon uniforme le long de la ligne. En revanche, de ce même fait, un déphasage est induit durant la période de transition d'émission à réception (Δ), impliquant alors un échantillonnage partiel du plan de Fourier (le premier point acquis n'est pas localisé en $k = 0$), ainsi qu'un temps d'écho difficilement modulable. Cette lacune d'information est classiquement compensée par l'emploi d'une séquence supplémentaire, avec par exemple l'échantillonnage du centre du plan de Fourier à partir de gradients de faibles amplitudes dans la séquence WASPI [184] ou encore avec la séquence Single Point Imaging dans la séquence PETRA [185, 186]. En séquence ZTE, elle est estimée par extrapolation [187]. Le manque de souplesse et la nécessité d'employer un schéma de remplissage du centre de l'espace de Fourier rend ces séquences difficilement quantitatives dans la mesure où un état stationnaire est strictement impossible à établir : le moment de gradient à chaque répétition est variable, en plus d'éventuels effets de sélection de coupe (du fait des gradients constamment actifs) en dépit des impulsions rectangulaires courtes classiquement employées [188, 189, 186].

Par conséquent, la première méthode — classiquement utilisée en séquence UTE — sera celle employée dans le cadre de la thèse. Celle-ci contient tout de même certaines limitations à prendre en considération.

Fonction d'étalement en acquisition UTE

Le schéma d'acquisition global peut être caractérisé par une fonction d'étalement (PSF) correspondant à la fonction par laquelle chaque voxel à l'image sera convolué. Cette fonction dépend des paramètres de géométrie, d'échantillonnage, du système d'imagerie, mais aussi du signal échantillonné [190, 191]. Dans l'étude des composantes à T_2 court, la PSF apporte des informations sur l'optimalité des paramètres d'échantillonnage et de géométrie selon le mode d'acquisition.

Il est défini l'amplitude G^0 correspondant au plateau déterminé par $G_{x,y,z}^0 = (\gamma \cdot FOV_{x,y,z} \cdot \Delta t)^{-1}$ (Δt espacement temporel en chaque point échantillonné), et suivant les paramètres de géométrie et d'échantillonnage ordonnés. Ici, nous nous intéresserons aux schémas d'acquisition uniquement employés dans le cadre de la thèse, et illustrés en figure 3.18 :

- 2D : la distribution des lignes est ordonnée selon un cercle de centre $k = 0 \text{ mm}^{-1}$ dans le plan de Fourier, avec une répartition selon un angle ϕ entre chaque ligne. De fait, les gradients d'encodage prennent des amplitudes discrètes selon [192] :

$$G_x = G_x^0 \cos(\phi), \quad G_y = G_y^0 \sin(\phi), \quad (3.68)$$

- 3D : similairement, les lignes sont repérées en coordonnées sphériques selon les angles θ et Φ , et sont distribuées selon [193] :

$$G_x = G_x^0 \sin(\theta) \cos(\Phi), \quad G_y = G_y^0 \sin(\theta) \sin(\Phi), \quad G_z = G_z^0 \cos(\theta). \quad (3.69)$$

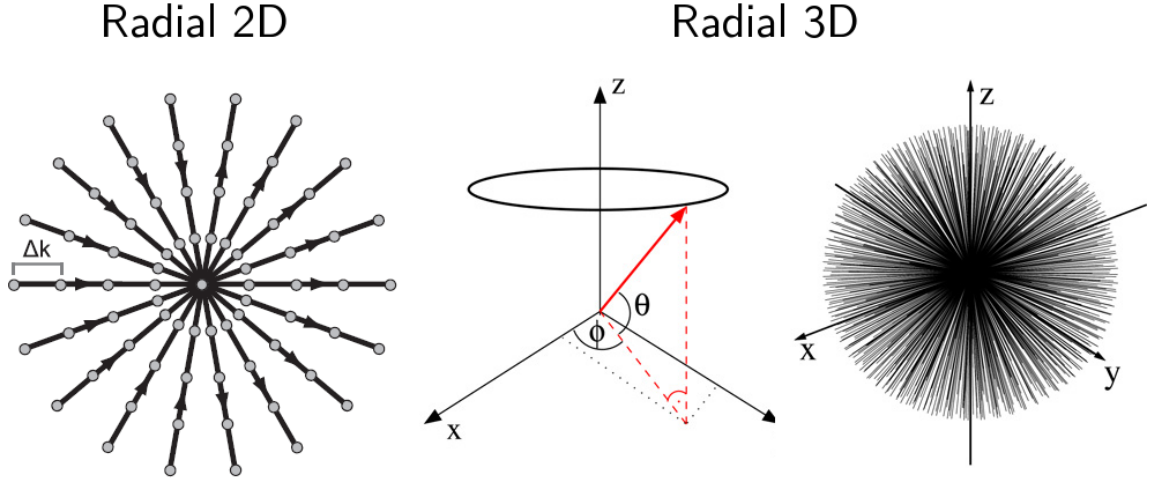


Figure 3.18 – Représentation des trajectoires radiales en 2D (gauche) et 3D sphérique (droite). Schémas extraits des références [194] et [195].

En supposant un temps de rampe nul des gradients de lecture ($\tau_{\text{ramp}} = 0$ s) et une géométrie de voxel isotrope ($G_x^0 = G_y^0 = G_z^0 = G^0$), les PSF P_{2D} et P_{3D} pour les régimes respectifs 2D et 3D sont données par [190] :

$$P_{2D}(r) = 4 \frac{J_1(k_{\text{max}})\Gamma^2}{k_{\text{max}}r(1 + (rk_{\text{max}}\Gamma)^2)^{3/2}}, \quad (3.70)$$

$$P_{3D}(r) = 18 \frac{\sin(k_{\text{max}}r) - k_{\text{max}}r \cos(k_{\text{max}}r)\Gamma^3}{(k_{\text{max}}r)^3(1 + (rk_{\text{max}}\Gamma)^2)^2}, \quad (3.71)$$

où J_1 est la fonction de Bessel du premier ordre, $\Gamma = T_2/T_{\text{acq}}$, $k_{\text{max}} = \gamma G^0 T_{\text{acq}}$, et $T_{\text{acq}} = N \cdot \Delta t$ (N nombre de points acquis sur une ligne). À partir de ces expressions, il est possible d'extraire des informations relatives à la contamination d'un voxel par ses voisins (FWHM), ainsi qu'un RSB normalisé défini par $P_{2D,3D}(0) \times \sqrt{T_{\text{acq}}}$, illustré en figure 3.19. Il est ainsi possible de remarquer une concurrence entre une FWHM à rendre la plus faible possible (idéalement unitaire pour qu'aucune contamination n'existe, se traduisant par un effet de flou, tel qu'illustré en figure 3.20), et un RSB relatif maximal pour des valeurs de Γ intermédiaires ($T_{\text{acq}} = 0,69 \times T_2$ en 3D, et $T_{\text{acq}} = 0,81 \times T_2$ en 2D).

La simultanéité d'échantillonnage et d'encodage implique un début du premier événement sur la rampe des gradients d'encodage, induisant un espacement inter-point (Δk) non-uniforme lors de la montée de ceux-ci. De fait, les PSF en équations (3.70) et (3.71) n'ont plus la même forme analytique. En l'absence de compensation, ceci se caractérise par une perte d'informations dans les hautes fréquences spatiales ($k_{\text{max,ramp}} < k_{\text{max}}$), aboutissant alors à un étalement des PSF respectives, comme illustré en figure 3.21 en considérant une pente linéaire de 100 et 200 μs en modalité 2D, et relativement à la condition idéale d'un temps de rampe nul. La conséquence est une élévation globale de la FWHM, ainsi qu'un décalage du

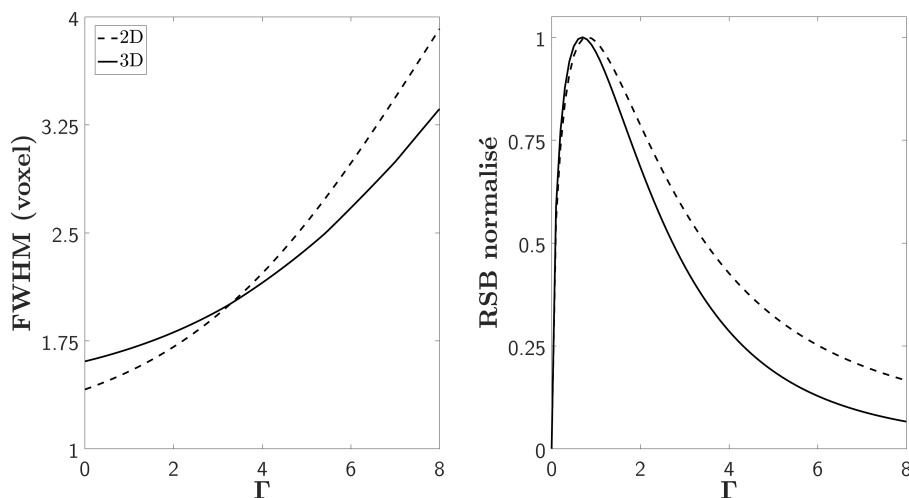


Figure 3.19 – FWHM et RSB (normalisés par les maxima respectifs de chaque modalité) en fonction du rapport $\Gamma = T_2/T_{\text{acq}}$.

rapport Γ optimal pour du RSB normalisé maximal, et dont le maximum est plus faible par rapport au schéma en condition idéale ($\tau_{\text{ramp}} = 0$ s).

Une méthode pour compenser cette perte consiste à échantillonner plus de points que nécessaire, au coût d'un temps de lecture allongé. D'autres schémas d'acquisition prometteurs proposés récemment permettent de modifier la PSF [196], ou alors de moduler de façon adaptative les gradients de lecture [197].

Il est à noter que les performances des imageurs permettent au mieux d'atteindre des valeurs de T_{acq} de l'ordre de quelques centaines de microsecondes dans des résolutions usuelles. Ainsi, la condition de RSB optimal est difficilement atteignable, et il convient généralement d'augmenter la bande passante en lecture (i.e., diminution de T_{acq}) de façon à limiter au mieux les effets de flou (i.e., diminution de la FWHM).

Mesure des trajectoires de lecture

Usuellement, les transitions de champs induisent des courants de Foucault dans les parties conductrices de l'imageur. Cet effet est d'autant plus critique dans les gradients d'imagerie du fait de la superposition des courants en vigueur, provoquant une distorsion du profil de gradient commandé. Cette distorsion est empiriquement corrigée lors de pré-réglages à l'occasion de l'installation de l'imageur (pre-emphasis), mais une déviation à l'idéalité linéaire subsiste. Celle-ci peut être modélisée par une non-linéarité et un retard de la transition des gradients de ($G_i = 0$ mT/m) au plateau ($G_i = G_0$), offrant un profil composé d'une première transition lisse, puis droite, et enfin lisse avant d'atteindre le plateau, et dépendant de la vitesse de montée, comme illustré en figure 3.22.

Par conséquent, l'a priori de localisation des points dans l'espace de Fourier est biaisé

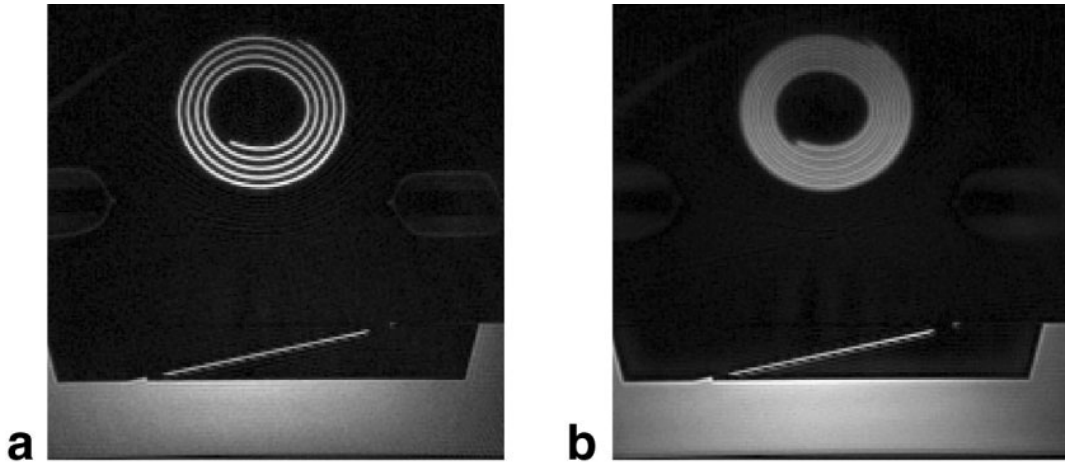


Figure 3.20 – Images UTE d'un rouleau de scotch ($T_2 \approx 0,66$ ms, $TE = 30$ μ s) pour $T_{\text{acq}} = 450$ μ s (a), et pour $T_{\text{acq}} = 1430$ μ s (b). D'autres phénomènes favorisent cet effet de flou, comme les inhomogénéités B_0 , pouvant néanmoins être compensées si un a priori de la déviation est connu. Images extraite de Rahmer et coll. [190].

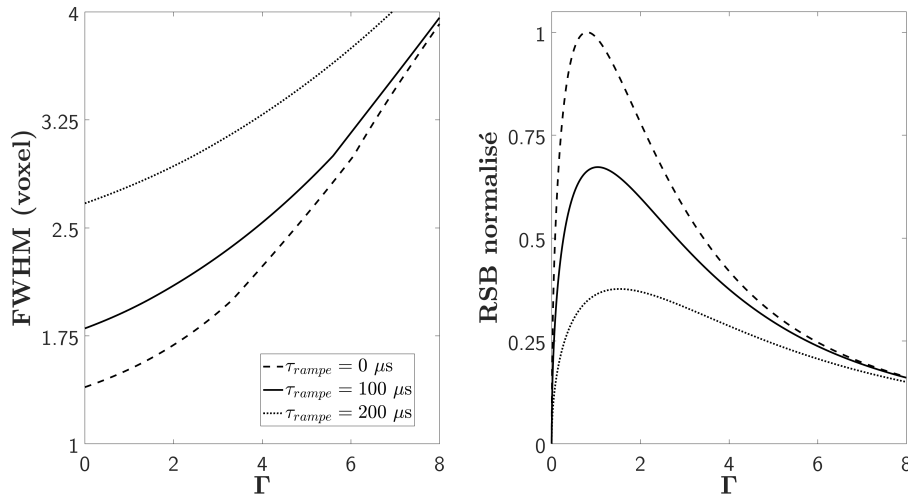


Figure 3.21 – FWHM et RSB normalisé en fonction du rapport $\Gamma = T_2/T_{\text{acq}}$ en acquisition radiale 2D, avec prise en compte d'une rampe linéaire lors de la montée des gradients d'encodage. Les valeurs optimales de rapport Γ pour un RSB maximal (normalisé par le maximum obtenu dans le cas idéal d'un temps de rampe nul) sont respectivement de 0,81, 1,05 et 1,55 pour des temps de rampe de 0, 100 et 200 μ s.

si une linéarité du profil des gradients est supposée. Une prise en compte de ces déviations est alors indispensable, sans quoi des artefacts de flou et d'incohérence seront perceptibles à l'image reconstruite. Plusieurs méthodes ont été proposées dans la littérature [200, 199], et celle proposée par Zhang et coll. [198] est pourvue en routine des séquences UTE sur les imageurs Bruker. À partir d'un volume dans l'aimant, la méthode consiste en l'acquisition

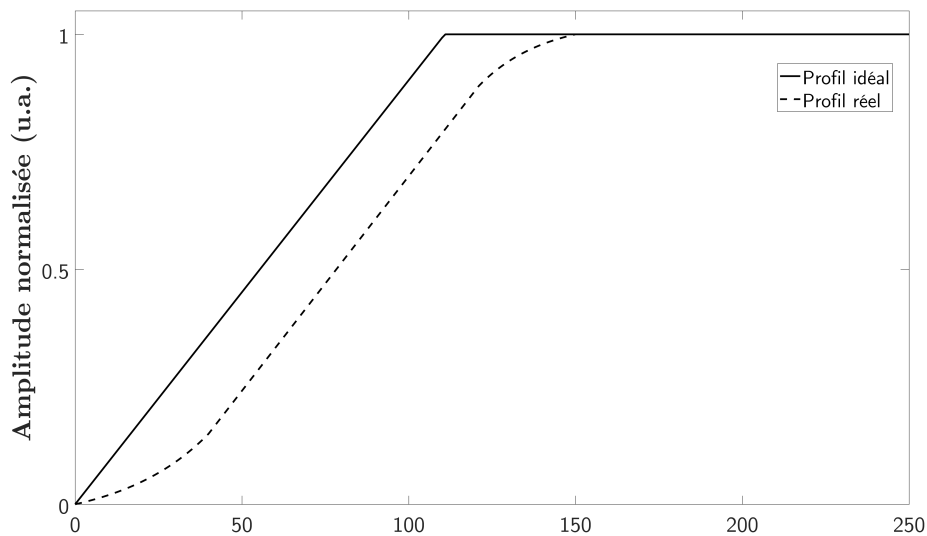


Figure 3.22 – Profils de gradients respectivement idéal (ligne) et simulé (pointillés) pour une vitesse de montée de 3660 T/m/s.

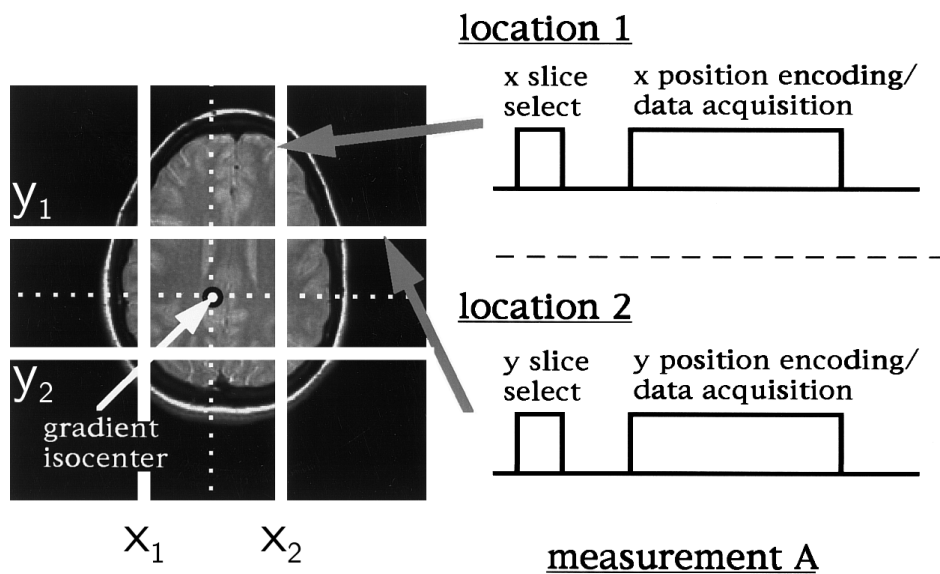


Figure 3.23 – Illustration de la méthode proposée par Zhang et coll. [198] pour la mesure des profils de gradient. Image extraite et adaptée de [199].

consécutives du signal de la projection de deux coupes sélectionnées spatialement (selon la direction du gradient d'encodage à étudier), avec, puis sans le gradient de lecture. Une illustration de cette opération est donnée en figure 3.23.

Par exemple, la différence de phase entre les signaux acquis aux positions x_2 (S_2^x) et x_1 (S_1^x) en présence du gradient en fonction du temps permet de définir la trajectoire $k(t)$ dans

la direction sélectionnée selon :

$$\arg(S_{x_2}(t)) - \arg(S_{x_1}(t)) = (x_1 - x_2) \cdot k_x(t). \quad (3.72)$$

Les courants de Foucault représentent une source supplémentaire d'accumulation de phase ($\Phi(t)$) [190, 201], et sont présents avec et sans application des gradients. Ainsi, alors que les trajectoires réelles en situation d'acquisition UTE vont être pondérées en fonction de la direction de lecture variant à chaque répétition, la contribution des courants de Foucault demeure constante. Une estimation est donnée par :

$$\Phi(t) = \Phi_x(t) + \Phi_y(t) + \Phi_z(t), \quad (3.73)$$

où les sous quantités sont déterminées itérativement, sous l'hypothèse que $\Phi_{x,y,z}(0) = 0$, par :

$$\begin{cases} \Phi_x(t_i) - \Phi_x(t_{i-1}) &= \arg(S_{x_1}(t_i)) - \arg(S_{x_1}(t_{i-1})) + x_1(k_x(t_{i-1}) - k_x(t_{i-1})), \\ \Phi_y(t_i) - \Phi_y(t_{i-1}) &= \arg(S_{y_1}(t_i)) - \arg(S_{y_1}(t_{i-1})) + y_1(k_y(t_{i-1}) - k_y(t_{i-1})), \\ \Phi_z(t_i) - \Phi_z(t_{i-1}) &= \arg(S_{z_1}(t_i)) - \arg(S_{z_1}(t_{i-1})) + z_1(k_z(t_{i-1}) - k_z(t_{i-1})). \end{cases} \quad (3.74)$$

Reconstruction radiale

Afin de reconstruire une image radiale, il est indispensable de procéder à une phase de transformation de l'espace de Fourier acquis afin de pouvoir appliquer une transformation de Fourier. Cette étape est effectuée par interpolation en coordonnées cartésiennes de la grille radiale acquise. Un consensus sur le noyau d'interpolation a été établi pour les modalités non-cartésiennes, à savoir par la fonction de Kaiser-Bessel [183, 202]. Cette fonction limite au mieux les effets de recouvrement spectral parmi les fonctions comparées en [203].

Au préalable, il est appliqué une pondération aux points acquis en fonction de leur densité locale dans la grille. Usuellement, ces fonctions de compensation de densité (DCF) sont données par un filtre de Ram-Lak [204] :

$$D_{\text{RL},2\text{D}}(\mathbf{k}) = \begin{cases} |\mathbf{k}|/n_s & \text{pour } |\mathbf{k}| \neq 0, \\ 1/(2n_s) & \text{pour } |\mathbf{k}| = 0, \end{cases} \quad (3.75)$$

$$D_{\text{RL},3\text{D}}(\mathbf{k}) = \begin{cases} |\mathbf{k}|/n_s^2 & \text{pour } |\mathbf{k}| \neq 0, \\ 1/(2n_s^2) & \text{pour } |\mathbf{k}| = 0. \end{cases} \quad (3.76)$$

La série des étapes pour la reconstruction est donnée par :

1. Compensation de densité des points dans l'espace de Fourier ;
2. Interpolation et évaluation dans la grille cartésienne ;

3. Transformée de Fourier inverse ;
4. Division de l'espace image par la transformée de Fourier du noyau d'interpolation (roll-off correction) ;
5. Recadrage (cropping).

Chacune de ces étapes peut se transcrire en opérateurs [205, 206], et la reconstruction peut en conséquence être formulée en un problème d'optimisation. Il est alors possible de tirer parti de certaines caractéristiques de l'acquisition radiale. Par exemple, et en vue d'accélération de ce type de séquence, le sur-échantillonnage au centre de l'espace de Fourier permet de considérer la possibilité de réduire le nombre de lignes acquises [207, 208, 209], dont les quantités optimales (au sens d'un critère de Nyquist) sont de $n_s = 2\pi N^2$ en 3D, et de $n_s = \pi N$ en 2D, N étant une des dimensions de la grille.

Enfin, les éventuelles déviations supplémentaires liées aux inhomogénéités de champ B_0 locaux peuvent être prises en compte. Pour ce faire, une carte des valeurs de ΔB_0 estimée préalablement est intégrée à l'espace image reconstruit.

Avantages et inconvénients de l'acquisition radiale

- Du fait de la redondance par l'important échantillonnage de l'espace de Fourier, la PSF est plus robuste au sous-échantillonnage qu'un schéma cartésien ;
- Les artefacts de mouvements sont aussi moins présents du fait de l'effet de moyennage par sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier ;
- La trajectoire des lignes permet d'obtenir une quantité égale de fréquences spatiales hautes et basses ;
- L'encodage en lecture systématique permet d'éviter le recouvrement spectral dans le champ de vue ;
- Les trajectoires des lignes dépendent des gradients, et une déviation non-corrigée de celles-ci aboutira à une image reconstruite artefactée ;
- Le temps d'acquisition optimal au sens de Nyquist est supérieur à une acquisition cartésienne (d'un facteur π en 2D pour une grille carrée, et 2π en 3D pour une grille cubique).

3.5.3 Mise en contraste positif des composantes courtes en séquence UTE

Dans le cas particulier de la substance blanche d'apparence normale, le contenu d'un voxel est composé — dans le schéma le plus simple — d'eau (composante à T_2 long) et de myéline (composantes à T_2 court). Malheureusement, la composante majoritaire correspond à celle

de l'eau [39], qui est alors considérée comme contaminante dans le cadre de l'évaluation de la myéline en UTE.

La mise en contraste positive de la composante courte pourrait permettre d'établir d'une sélectivité directe du signal de la partie solide de la myéline, permettant par ailleurs une caractérisation plus aisée à analyser. De fait, une méthode de suppression des composantes contaminantes est le plus souvent incluse dans la séquence [210, 211, 191, 212]. Pour ce faire, la technique majoritairement employée dans la littérature consiste en l'emploi d'une impulsion d'inversion suivie d'un délai de récupération (IR) de façon à ce que l'aimantation longitudinale de la composante à éliminer soit nulle avant l'impulsion d'excitation [213].

Afin de compenser d'éventuelles inhomogénéités du champ RF, l'impulsion d'inversion est le plus souvent adiabatique [63]. Il a été présenté en section 3.16 l'impact non-trivial d'une telle impulsion sur les composantes à T_2 court. La simplification usuelle pour la quantification de paramètres de ces composantes consiste à considérer que celles-ci sont saturées ou partiellement inversées par le processus d'inversion adiabatique [47, 43, 186, 181] — aspect qui peut être simulé en fonction de T_2 en première approche par la résolution numérique des équations de Bloch.

Néanmoins, cette hypothèse permet de comprendre la génération du contraste pouvant être accompli : puisque les composantes d'intérêt sont partiellement atteintes par l'inversion et qu'elles disposent de leur propre dynamique de récupération longitudinale, il est fort probable qu'un contraste positif peut être généré sur les composantes courtes puisque la composante longue est supprimée.

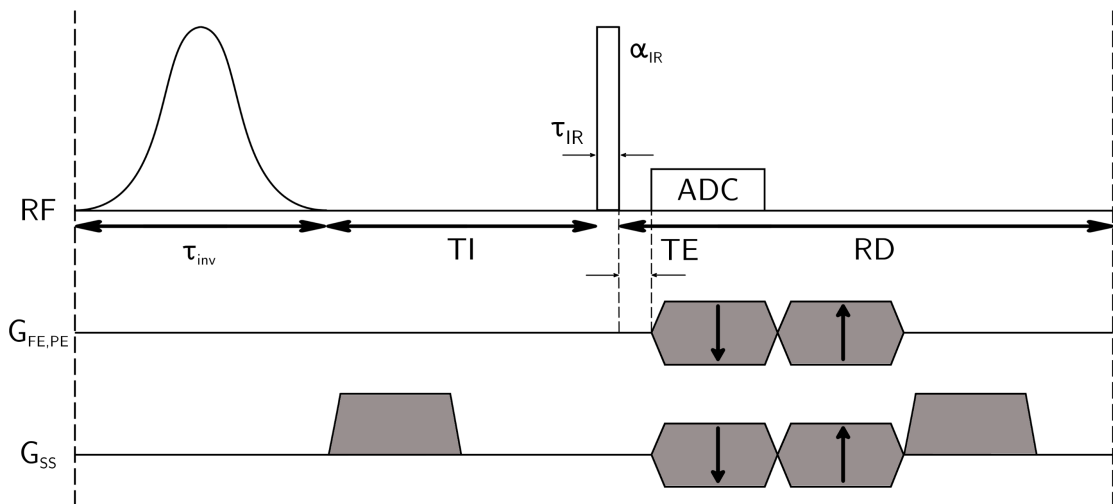


Figure 3.24 – Schéma de séquence IR-UTE 3D.

La séquence IR-UTE 3D est illustrée en figure 3.24. Selon les équations de Bloch en séquence préparée, comme présentée en Annexe B, le délai optimal TI suivant l'impulsion

d'inversion pour la suppression d'une composante à T_1 fixé est donné par :

$$TI = -T_1 \ln \left(\frac{1 + Q e^{-(TR - \sum_i \tau_i)/T_1}}{1 - Q} \right), \quad (3.77)$$

où Q est l'efficacité de l'inversion, TR le temps de répétition, et $\sum_i \tau_i$ la somme des durées d'application de champ RF. Cette quantité est calculée de façon à annuler l'équation (B.1) selon TI , et de façon à fournir une aimantation longitudinale nulle avant l'excitation.

En figure 3.25 est illustrée la technique pour la suppression de la composante longue de la substance blanche dans le tissu cérébral selon les paramètres suivants :

- Composante aqueuse de la substance grise : $T_1/T_2 = 1300/100$ ms ;
- Composante aqueuse de la substance blanche : $T_1 = 1000$ ms ;
- Composante solide de la substance blanche : $T_1/T_2 = 500/0,1$ ms (supposée mono-composante pour l'illustration, et saturée par l'inversion) ;
- TR est suffisamment long pour que la récupération de M_z soit totale avant chaque inversion ;
- L'inversion des composantes longues est idéale $Q = -1$, et la composante courte est saturée ($Q = 0$), aboutissant à un TI pour la suppression du signal de la composante longue de la SB de 693,1 ms ;

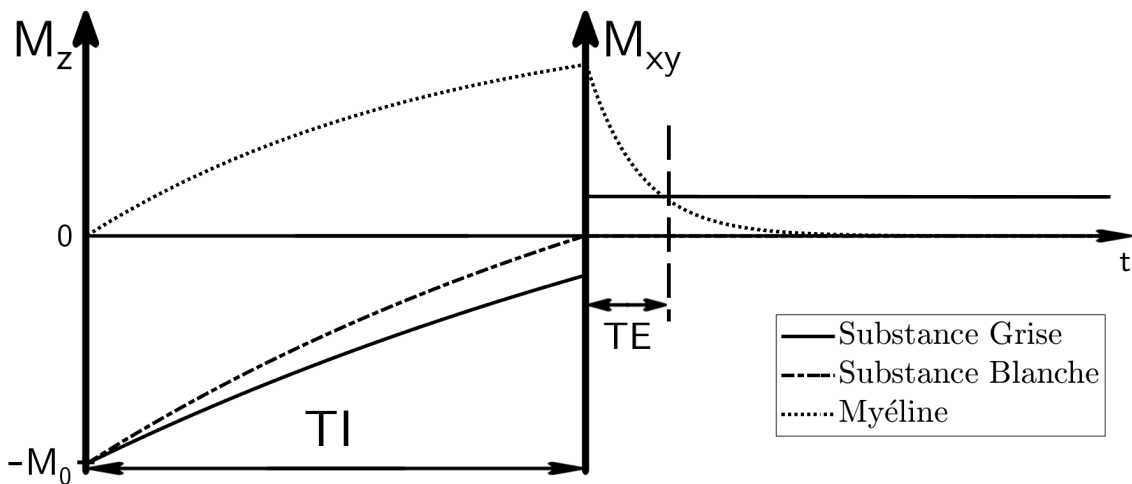


Figure 3.25 – Évolution des aimantations M_z et M_{xy} pour la suppression du signal du T_2 -long de la substance blanche en IR-UTE. À l'instant de l'excitation précédant la lecture, l'aimantation M_z de la composante longue de la SB est nulle, ne pouvant alors pas fournir de FID exploitable. La composante courte de la myéline est supposée être saturée à l'issue de l'inversion ($t = 0$).

Il est à remarquer sur cette figure que la composante aqueuse de la substance grise n'est pas supprimée. De fait, le contraste n'est pas optimal concernant les composantes courtes dans le tissu imagé. Une technique permettant de s'affranchir du résidu de composante longue de la substance grise, ainsi que celle n'ayant pas été correctement supprimée dans la substance blanche, consiste en l'acquisition d'une FID refocalisée après la lecture de la première (TE_1), et à un temps d'écho plus long (TE_2). Sous l'hypothèse d'une absence de phénomène de diffusion moléculaire et de relaxation ($TE_2 \ll T_2$) des composantes longues, le signal des composantes aqueuses dans les tissus est considéré comme identique à celui acquis à TE_1 . Ainsi, une opération de soustraction en magnitude aboutit idéalement à un contraste exclusif des composantes courtes dans le tissu. Cependant, cette opération s'effectue au coût d'un RSB divisé d'un facteur $\sqrt{2}$ [211], et les phénomènes de relaxation et de diffusion lors de la refocalisation peuvent pondérer le signal refocalisé.

3.5.4 Signal UTE dans les tissus

À ce jour, peu d'études ont procédé à l'exploration du tissu myélinique en imagerie UTE — la majorité de celles-ci étant orientées vers la caractérisation de l'os cortical [214, 215, 216, 39] avec une potentialité pour un usage substitutif à la modalité scanner à rayons X [217, 218, 188], le ménisque [219, 220], le tendon [221, 222, 223, 224], et le parenchyme pulmonaire [225, 226, 227]. Les problèmes majeurs rencontrés sont d'une part liés à la faible densité de protons des tissus imagés, à la sélectivité du signal généré, aux difficultés inhérentes à la modalité 2D abordées en chapitre 4, ou encore aux temps d'acquisition prohibitifs en 3D.

Plusieurs études préliminaires ont permis de générer un contraste positif dans la SB à partir de séquences UTE comprenant un module d'inversion-récupération pour la suppression des composantes à T_2 long [213, 228, 40], mais la sélectivité, même si vraisemblable, n'a pu être établie. Ce n'est qu'en 2014 que Du et coll. [43] ont exploré cette sélectivité au travers d'expériences en relaxométrie T_2^* .

La quantification T_2^* la plus aboutie de la SB est révélée dans l'étude de Boucneau et coll. [41] sur cerveau humain à 7 T, et à partir d'une séquence UTE à temps d'écho entrelacés. Il a pu être identifié trois composantes : une composante ultra-courte assimilée aux protéines et autres membranes lipidiques de la myéline ($T_2^* = 0,082$ ms, $\rho = 21,6\%$), une composante courte hors-résonance assimilée aux protons méthyléniques des membranes de la myéline ($T_2^* = 2,11$ ms, $\rho = 3,3\%$, $\Delta f = -1113$ Hz), et une composante longue assimilée à l'eau ($T_2^* = 24,5$ ms, $\rho = 75,1\%$). Très récemment, une publication de ce même auteur a mené une étude similaire sur plusieurs sujets sains, confirmant ces résultats [42]. Cependant, au vu des observations *in vitro* [40, 14], un tel modèle à trois composantes demeure mal dimensionné et ne saurait résumer un tissu aussi complexe. De plus, les densités de protons assimilées entre la composante ultra-courte et la composante méthylénique ne concordent pas avec les quantifications de l'étude de Horch et coll. [14], dont les quantités relatives respectives seraient

alors d'environ 5 % contre 40 % [14] en lieu et place de 21,6 % contre 3,3 %.

En raison du faible RSB et des restrictions des temps d'acquisition, la quantification du signal en relaxométrie est le plus souvent basée sur une moyenne dans une région d'intérêt. Du et coll. [43, 47] ont proposé une quantification T_2^* , T_1 et densité de protons (ρ_{abs}) de la composante courte de la SB sur sujet humain sain à 3 T, avec une moyenne de $T_2^* = 0,42$ ms, $T_1 = 234$ ms et $\rho_{\text{abs}} = 4,1$ %.

Par ailleurs, les études de Sheth et coll. [229] ont montré que le type d'excitation avait un impact sur l'estimation T_2^* dans une poudre d'extrait de myéline bovine, pouvant être la conséquence des effets de relaxation durant l'excitation, et suggérant la nécessité de modèles d'estimation plus robustes. Dans cette même étude, le même modèle évalué dans un assemblage de lipides myéliniques anhydres montre un comportement mono-composante dont la valeur augmente selon la mise en suspension (D_2O ou H_2O). Ceci suggère que la présence d'un solvant a un effet potentiel sur les interactions dipolaires dans la solution. D'autre part, l'expérience *in vitro* suggère qu'il est possible de détecter le signal de la MBP et des phospholipides en UTE.

Fan et coll. [45] ont confronté les constantes T_2^* de cerveaux bovins *ex vivo* et d'un assemblage comparable à la myéline dans le D_2O , similairement aux expériences de Horch et coll. [14] et Wilhelm et coll. [40]. Les valeurs T_2^* sont similaires entre la SB et la SG (respectivement $209 \mu\text{s}$ et $259 \mu\text{s}$ après 32h d'immersion), et, du fait de la condition des densités de protons des composantes longues quasi-nulles, suggèrent une substitution majeure de l'eau dans le tissu après 24h.

L'accumulation d'ions ferriques a pu être observée dans les lésions en SEP [230], et la présence de cet agent paramagnétique implique un abaissement du T_2 local. Sheth et coll. [231] ont mis en évidence la possibilité de générer un contraste positif dans ces lésions en séquence IR-UTE, alors que celles-ci sont hypo-intenses en séquences conventionnelles (FLAIR, T_1 -w).

He et coll. [232] ont analysé les images de phases acquises en séquence UTE 2D, et ont permis de générer des niveaux de rapports contraste-à-bruit dans la SB de l'ordre de 57,4 par rapport à la SG. Cette contribution est favorable pour la mise en contraste directe de composantes à T_2 court.

3.5.5 Critique de la méthode et lien avec le réservoir lié en qMTI

Tout d'abord, il est à préciser que la nature structurellement complexe du tissu myélinique représente un obstacle dans sa reproductibilité *in vitro*. Le groupe de San Diego [232, 229] appuie leurs études de sélectivité en analysant des mélanges de macromolécules compris dans la myéline, mais il est difficilement admissible d'établir une comparaison rigoureuse avec la structure localisée dans la SB saine. En effet, l'intrication des macromolécules (protéines, lipides et phospholipides), la densité de celles-ci et leurs dispositions favorisent un certain ordre caractéristique de la structure en termes d'interactions. En ce sens, les études en

références [40] et [14] suffisent à établir de la sélectivité de signaux à T_2 -court dans la substance blanche puisque basées sur des échantillons d'extraits de myéline.

La principale difficulté de l'imagerie en UTE concerne alors la sensibilité de la méthode en rapport avec le signal moyenné acquis. En effet, l'étude de Horch et coll. [14] montre la présence d'environ neuf composantes T_2 dans des tissus myélinisés immergés dans le D_2O . Il peut être remarqué que le groupe de San Diego ne parvient à distinguer qu'une seule composante à T_2 -court à 3 T dans la SB saine et atteinte (SEP), alors que l'étude de Boucneau et coll. [41] en présente deux, dont une hors résonance, se rapprochant des résultats de Wilhelm et coll. [40] en spectroscopie RMN indiquant la présence de quatre composantes résonantes proches.

De façon intéressante, les techniques UTE et qMTI se veulent toutes deux en rapport avec la matrice macromoléculaire de la myéline — la première méthode permettant l'acquisition direct du signal à T_2 court, et la seconde proposant une exploration indirecte au travers de la modélisation des échanges entre les macromolécules et l'eau libre. La proportion de 1H labiles dans les lipides et les protéines de la myéline est relativement faible ($\approx 7\%$ de leur composition totale respective en 1H [233, 234]). Toutes ces composantes sont potentiellement contributives au phénomène de transfert d'aimantation, dont le modèle à deux réservoirs résume la structure globale à un $T_2 \approx 10 \mu s$, mais les analyses REXSY de Horch et coll. [14] suggèrent, en conjonction avec les expériences en séquence CPMG, que ce modèle est probablement incomplet.

3.6 Conclusion

Les méthodes quantitatives abordées dans ce chapitre sont porteuses d'informations de l'état effectif du tissu myélinisé, et chacune d'entre elle aborde et modélise différemment son aspect structurel.

La relaxométrie T_2 mono-composante ne renferme pas d'informations significatives sur la structure de la myéline, et sa sensibilité pour la détection de lésions focales demeure faible. Le modèle de mesure de la MWF apporte supposément une information plus précise sur l'état de la gaine de myéline, mais un compromis est à trouver entre des temps d'acquisitions non-excessifs (temps de répétition allongé, accumulation) et une déposition d'énergie limitée. De plus, aucun consensus n'est fixé quant à la valeur de la gamme de T_2 correspondant à la MWF en fonction du champ statique.

L'imagerie du tenseur de diffusion repose sur un modèle relatif au comportement diffusif des molécules porteuses de spins résonants dans des milieux structurellement restreints. Les principaux obstacles pour l'analyse quantitative sont liés au RSB, au temps d'acquisition et aux hypothèses du modèle.

L'imagerie par transfert d'aimantation s'intéresse plus précisément aux échanges entre les

réservoirs macromoléculaire et libre. Malheureusement, l'estimation paramétrique dépend du modèle employé, et la sensibilité des nombreux paramètres est inégale. De plus, en plus d'une déposition d'énergie certaine, la méthode reste sensible au RSB et aux hypothèses liées au nombre de réservoirs considérés.

Le point commun des trois familles de techniques précédentes repose essentiellement en l'évaluation indirecte du contenu myélinique, et au travers des modèles discutés. La modalité UTE est, de par sa nature exploratoire directe du contenu relaxant rapidement, vraisemblablement plus sélective que ces techniques. Cependant, de nombreux obstacles subsistent, comme la faible densité de protons relative des composantes semi-solides en comparaison à la composante aqueuse, ou encore les difficultés techniques telles que la valeur des temps d'écho minimum possibles.

L'exploration de la myéline est complexe du fait de l'inexistence de modèles *in vitro* représentatifs. En contexte clinique, les techniques UTE sont évaluées sur un modèle de démyélinisation de type SEP, lui-même présentant des variabilités locales en fonction de l'avancement de la pathologie. Par ailleurs, les techniques quantitatives telles le qMTI et l'analyse $mc-T_2$ sont difficilement exploitables à haut champ (≥ 7 T) clinique pour des raisons de déposition d'énergie et d'inhomogénéités de champ RF. L'exploration du tissu cérébral en est d'autant plus complexifiée. Dans ce qui suit, différentes méthodes UTE sont développées et présentées en vue d'établir de la sélectivité par rapport à la myéline sur modèle murin *ex vivo*, et sur un système préclinique.

Partie II

Développements méthodologiques en IRM-UTE

Chapitre 4

Méthode 2D UTE-VERSE

La sélection de coupe permet l'acquisition d'un plan excité et encodé spatialement. Comme décrit dans le chapitre précédent, l'un des objectifs primordiaux des séquences UTE consiste à réduire le temps séparant l'excitation de la lecture du signal à son minimum à partir d'une acquisition radiale « center-out ». Néanmoins, l'emploi de gradients de sélection de coupe dans le cadre d'une excitation sélective conventionnelle impose l'emploi d'une refocalisation de l'aimantation transversale par ces mêmes gradients, rallongeant le temps d'écho minimum. Afin de réduire ce délai au minimum, l'emploi d'une demi-impulsion dont l'enveloppe de la porteuse est adaptée (VERSE — Variable Rate Selective Excitation [235]) de façon à garantir la simultanéité de fin d'événement d'excitation RF et de gradient en condition de cohérence de phase représente une solution adaptée pour l'imagerie 2D des structures à T_2 court.

Dans ce chapitre, les excitations VERSE majoritairement employées dans la littérature traitant de l'imagerie UTE-2D seront présentées [236, 237, 238, 239, 240, 241, 232, 214]. Pour ce faire, les bases nécessaires à la compréhension de la génération de telles impulsions seront abordées. Les impulsions VERSE utilisées dans la littérature consistent en un allongement d'une demi-impulsion initiale transformée, et leur performance pour l'excitation d'espèces à T_2 court est conséquemment réduite. Cependant, la transformation VERSE peut être modifiée suivant le formalisme Minimum-Time VERSE (MT-VERSE [242]) afin de produire une impulsion contractée en temps, tout en conservant la même sélectivité et le même phénomène d'état de focalisation en fin d'excitation [243]. Par la suite, et du fait que les systèmes de gradients ne fournissent pas rigoureusement une réponse identique au profil commandé et employé pour la génération d'impulsions VERSE, il sera proposé une méthode de correction de ces imperfections pouvant s'avérer critiques pour une excitation type VERSE en séquence UTE. Enfin, l'intégration de l'excitation MT-VERSE corrigée dans une séquence permettant la mise en contraste de composantes à T_2 court au sein d'une séquence composée d'un module d'inversion récupération et d'un module de lecture UTE avec excitation MT-VERSE (IR-UTE-MT-VERSE) sera présentée.

4.1 Imagerie 2D-UTE avec excitation sélective VERSE

4.1.1 Approximation d'excitation aux petits angles

En modalité 2D, le mécanisme de sélection de coupe nécessite l'emploi de gradients de champ se superposant au champ statique, induisant une distribution linéaire de celui-ci dans chaque direction. Ce champ peut être complexifié de par l'utilisation simultanée des gradients dans les trois directions, et c'est à l'aide d'une combinaison entre le champ résultant et l'impulsion sélective que la sélection de coupe est effectuée, comme indiqué en chapitre 2. La problématique d'emploi d'impulsions sélectionnant une portion spatiale à partir d'impulsions symétriques modulées en amplitude repose sur le besoin d'une refocalisation après la fin de l'impulsion. Ceci vise à compenser le moment de gradient accumulé entre la moitié de l'impulsion et la descente non-immédiate des gradients de sélection de coupe. De fait, le temps d'écho minimum — désigné dans le cas de l'acquisition radiale comme le temps séparant le centre de l'impulsion symétrique et le début de la lecture — est intrinsèquement long ($TE_{\min} > 1$ ms).

Le formalisme de la sélection de coupe présenté dans cette section a été abordé par Pauly et coll. [56]. Le modèle consiste à considérer qu'un événement de sélection de coupe se caractérise par le parcours d'un vecteur \vec{k} au sein d'un plan de Fourier « excitation », et qu'un signal focalisé est généré lorsque $|\vec{k}| = 0$.

Sous l'hypothèse d'une excitation avec un angle de bascule faible (Small Tip-Angle Approximation (STA) ; soit pour un angle de bascule $\alpha < 30^\circ$), il est possible de décrire l'action d'une impulsion RF sur l'aimantation transversale de la façon suivante [56] :

$$M_{xy}(\vec{r}) = i\gamma M_0 \int_K W(\vec{k}) S(\vec{k}) e^{i\vec{r} \cdot \vec{k}} d\vec{k}, \quad (4.1)$$

avec $\vec{k}(t) = -\gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt'$ vecteur des fréquences spatiales, $S(\vec{k})$ fonction de d'échantillonnage dans le plan de Fourier, K domaine de balayage de $|\vec{k}(t)|$, et $W(k(t))$ fonction de pondération définie par :

$$W(k(t)) = \frac{B_1(t)}{|\gamma \vec{G}(t)|}. \quad (4.2)$$

La fonction de pondération $W(k(t))$ représente la transformée de Fourier de l'aimantation transversale dans le domaine spatial, ce qui permet de formaliser la correspondance entre la forme d'une impulsion et sa sélectivité spatiale.

L'action d'une impulsion complète est caractérisée par un passage de $-\vec{k}_{max}$ à \vec{k}_{max} dans le plan de Fourier excitation selon l'amplitude de $W(k(t))$. La nécessité d'employer une étape de refocalisation par gradients s'explique par la nature du vecteur \vec{k} défini en équation (2.41). En effet, après une impulsion symétrique en présence de gradients de sélection de coupe, le système de spin est déphasé ($\vec{k} = \vec{k}_{max}$). Afin de permettre une cohérence, il convient de

translater le vecteur \vec{k} d'une quantité égale à $-\vec{k}_{max}$ tel qu'illustré en partie droite (chemin (2)) de la figure 4.1a, soit l'équivalent de la moitié de l'aire des gradients employés dans chaque direction durant l'impulsion RF.

4.1.2 Réduction du temps d'écho en excitation sélective conventionnelle et impulsions VERSE

Une première méthode permettant de réduire le temps d'écho consiste en la division équivalente d'une impulsion symétrique initiale, et de n'appliquer que sa première partie sur le même jeu de gradients de sélection de coupe, eux-mêmes déclinés consécutivement en deux polarités. Le signal résultant de l'addition des signaux obtenus dans chaque polarité résulte théoriquement à une sélection de coupe équivalente à l'utilisation d'une impulsion complète. Cet effet est résumé en figure 4.1b, où l'on remarque une nécessité de refocalisation inhérente à la commutation non-instantanée du système de gradients, effet aussi présent dans le cas d'une impulsion symétrique. Ainsi, il est indispensable de mettre en place une refocalisation de l'aimantation, dont l'aire des gradients est égale à celle responsable de la dispersion induite par la rampe de gradient post-excitation. Une diminution significative du temps d'écho est observable ($TE < 1$ ms) — cependant dépendante des capacités du système de gradients et de son temps de rampe.

Le formalisme STA indique une invariabilité de la coupe sélectionnée si la fonction de pondération $W(k(t))$ demeure constante. De fait, cette fonction peut voir ses composantes modifiées ($B_1(t)$ et $|\vec{G}(t)|$), tout en conservant un rapport constant, et c'est sur ce principe que repose le formalisme VERSE. Cette technique a par ailleurs été employée à des fins de réduction du pic d'amplitude du champ RF pour la réduction de la SAR [244, 245, 246], pour la réduction du temps de répétition en séquence SSFP [242], ou encore pour l'optimisation des impulsions RF en transmission parallèle [245].

Dans le cas de la séquence UTE, cette technique est généralement utilisée afin de réduire le temps d'écho à des valeurs minimales [247, 183, 248] — jusqu'ici limitée à 8 μ s dans la littérature sur imageur clinique [249, 223]. Cette valeur minimale dépend des capacités de l'imageur, et se voit réduite à 6 μ s sur le système électronique Bruker AVANCE III HD utilisé dans le cadre de cette thèse. Afin d'atteindre cette valeur minimale, il convient de prendre en compte la rampe des gradients de sélection de coupe à l'issue de la demi-excitation, et de modifier la forme de la porteuse de l'impulsion RF de façon à conserver une fonction de pondération identique [250]. L'objectif final est donc de générer un couple optimal $\{B_1^v(t), \vec{G}^v(t)\}$ à partir d'un couple $\{B_1(t), \vec{G}(t)\}$ pour une demi-excitation, et dont les événements respectifs se terminent simultanément, tout en garantissant un état de refocalisation de l'aimantation et une sélection de coupe identique à l'issue de l'excitation. Ce cas est illustré en figure 4.1c.

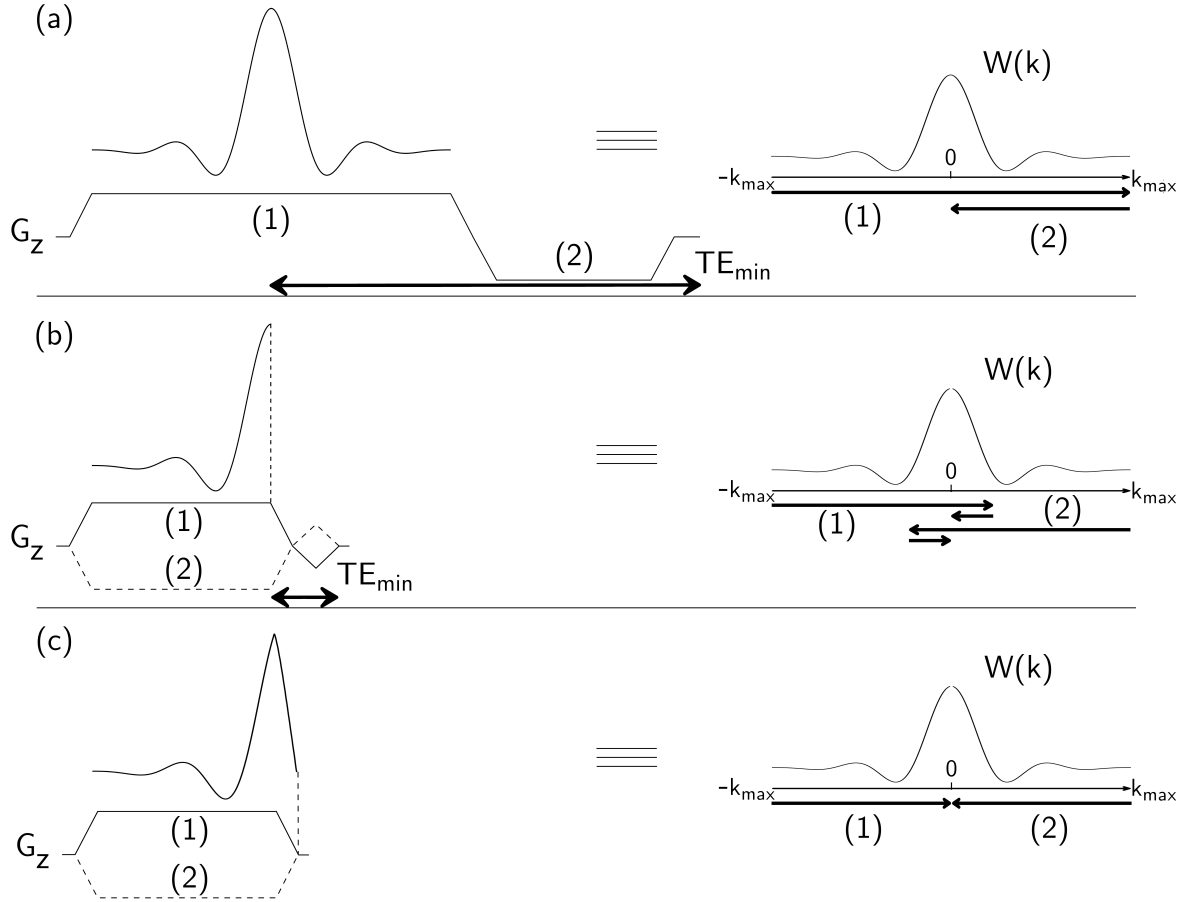


Figure 4.1 – Illustration d’une sélection de coupe unidirectionnelle pour une impulsion sinc (a), demi-sinc, (b) et demi-sinc VERSE (c) à $TBW = 8$ durant l’application du gradient G_z (gauche), et chemin du vecteur \vec{k} correspondant (droite) en fonction des événements d’impulsion RF et de gradient. k_{\max} est défini par $k_{\max} = \frac{\gamma}{2} \int_0^T G_{ss} dt$, où T est le temps d’application du gradient de sélection sur son plateau G_{ss} .

Conception d’impulsions VERSE

Le problème de remodelage de la porteuse de l’impulsion RF a été formalisé par Lee et coll. [245, 246, 251] de façon à inclure les limitations physiques de l’imageur (contraintes de maximum d’amplitude des impulsions RF, et de maximum d’amplitude et de bande passante du système de gradients) en un problème d’optimisation. Le principe repose en une transposition de $W(k(t))$ dans un domaine euclidien unidimensionnel de longueur d’arc [252], dont la métrique est définie, en reprenant les notations de [245], par :

$$s(t) \equiv \gamma \int_0^t |\vec{G}(t')| dt'. \quad (4.3)$$

Dans cet espace, la condition de transformation optimale à partir d’un couple pour une

demi-impulsion $\{B_1(t), \vec{G}(t)\}$ est alors donnée par :

$$W(s) \equiv \frac{B_1^v(s)}{|\dot{\vec{G}}^v(s)|} = \frac{B_1(s)}{|\vec{G}(s)|}, \quad (4.4)$$

et sous les contraintes de l'imageur formulées par :

$$\begin{cases} |\vec{G}^v(s)| \leq G_u(s), \\ |\dot{\vec{G}}^v(s)| \leq S_{\max}, \end{cases} \quad (4.5)$$

avec $G_u(s)$ contrainte sur l'amplitude des gradients, $\dot{\vec{G}}^v(s)$ dérivée temporelle des gradients, et S_{\max} slew rate (vitesse de balayage) maximum du système de gradients. Dans le cas de l'impulsion VERSE régulièrement employée [228, 43], seule l'impulsion RF est modifiée, et les gradients de sélection de coupe conservent la même amplitude initiale, soit $G_u(s) = |\vec{G}_{ss}|$. La résolution du problème consiste alors à estimer le chemin optimal $s^v(t)$ dans le domaine euclidien [252] tel que :

test minimal T ,

sous les conditions $\dot{s} \leq \min\{\gamma G_u(s), \sqrt{\gamma S_{\max}/\kappa(s)}\}$,

$$\ddot{s} \leq \sqrt{\gamma^2 S_{\max}^2 - \kappa(s)^2 \dot{s}^4}.$$

avec $\kappa(s) = |d^2\vec{k}(s)/ds^2|$, $s(0) = 0$, $s(T) = L = \gamma \int_0^T |\vec{G}(t')| dt'$ longueur d'arc, et $\dot{s}(0) = |\vec{G}_{ss}|$ afin d'initialiser la résolution sur le plateau des gradients de sélection de coupe. Cette dernière condition permet d'éviter tout étirement de l'impulsion lors de la montée du gradient. La porteuse de l'impulsion RF est alors égale, après détermination de $|\vec{G}^v(s)|$, à :

$$B_1^v(s) = W(s) \times |\vec{G}^v(s)|. \quad (4.6)$$

Le résultat d'une telle manipulation est illustré en figure 4.1c pour le cas d'une demi-impulsion sinc.

Conception d'impulsions Minimum-Time VERSE

Il a été abordé en chapitre 3.5.1 l'importance de la durée de l'impulsion RF sur la quantité de signal générée dans les structures à T_2 courts. On recherche donc à pouvoir contracter l'impulsion RF tout en conservant la même qualité de sélection de coupe ainsi qu'un temps d'écho minimum [242, 245]. Le remodelage VERSE est adaptable sous la forme d'une contrainte supplémentaire visant à générer une impulsion contractée en temps (MT-VERSE), réduisant alors l'impact de la relaxation d'une espèce à T_2 donné durant son excitation.

En conception VERSE, $|\vec{G}_{ss}|$ demeure identique. De fait, le pic d'impulsion RF B_1^{pic}

ne peut que diminuer de par l'étirement de la porteuse à angle de bascule constant, et l'incorporation de contraintes liées à l'imageur n'est pas nécessaire. En conception MT-VERSE, ces contraintes physiques sont à respecter, et se formulent en une modification de l'équation (4.5) tel que :

$$G_u(s) = \min \left\{ \frac{B_1^{\max}}{W(s)}, |\vec{G}_{\max}| \right\}. \quad (4.7)$$

Simulation de l'excitation en demi-impulsion

La figure 4.2 illustre les différentes opérations de génération de demi-impulsions RF gaussienne, Hamming-sinc et Shinnar-Leroux (SLR) par les méthodes VERSE et MT-VERSE. Les profils de sélection de coupe de ces impulsions (illustrés dans la colonne de droite) sont simulés par résolution numérique des équations de Bloch (2.8) pour un système de spins homogènes en résonance à $T_1/T_2 = 100/1000$ ms, une épaisseur de coupe de 1 mm, et pour $B_1^{\max} = 150 \mu\text{T}$, $G_{\max} = 442$ mT/m et $S_{\max} = 3660$ T/m/s.

Dans le respect des contraintes de l'imageur, la contraction du couple $\{B_1(t), \vec{G}(t)\}$ en MT-VERSE se traduit par une élévation des amplitudes relatives des deux variables jusqu'à ce que l'une des contraintes soient atteintes. Dans le cas d'une impulsion gaussienne, le TBW demeure relativement faible, et la contrainte principale s'établira en priorité sur le système de gradients, fournissant alors une impulsion très courte, mais dont le B_1^{pic} est élevé. Une impulsion fournissant une coupe plus droite comme la SLR à $TBW = 8$ possédera une limite dépendant de la fonction de pondération (premier terme de l'équation (4.7)).

Aucune différence de sélectivité n'est à prévoir dans ce cas idéal pour une même demi-impulsion déclinée en sa version classique, VERSE ou MT-VERSE. Dans le cas de cette simulation, la contrainte majeure est l'amplitude maximale du gradient de sélection de coupe G_{\max} .

4.2 Défi de la sélection de coupe MT-VERSE et intégration d'une correction

Il a été évoqué précédemment l'intérêt de l'utilisation d'une demi-impulsion MT-VERSE afin de prévenir le phénomène de relaxation durant l'excitation. Ceci est d'autant plus important à haut champ du fait qu'une diminution de la constante de temps T_2 est à prévoir.

Malheureusement, les systèmes d'imagerie RMN précliniques possédant des gradients à amplitudes maximum élevées souffrent le plus souvent de phénomènes de non-linéarités et de retards lors des phases de transition (montée/descente). D'une façon rigoureuse en séquence cartésienne, ces non-idéalités sont compensées et n'ont aucun effet délétère pour les refocalisations, les encodages ou les lectures.

Dans le cas d'une demi-impulsion VERSE, il est nécessaire de prendre en compte ces dérives induisant de potentiels effets néfastes sur la sélection de coupe. La simulation d'un

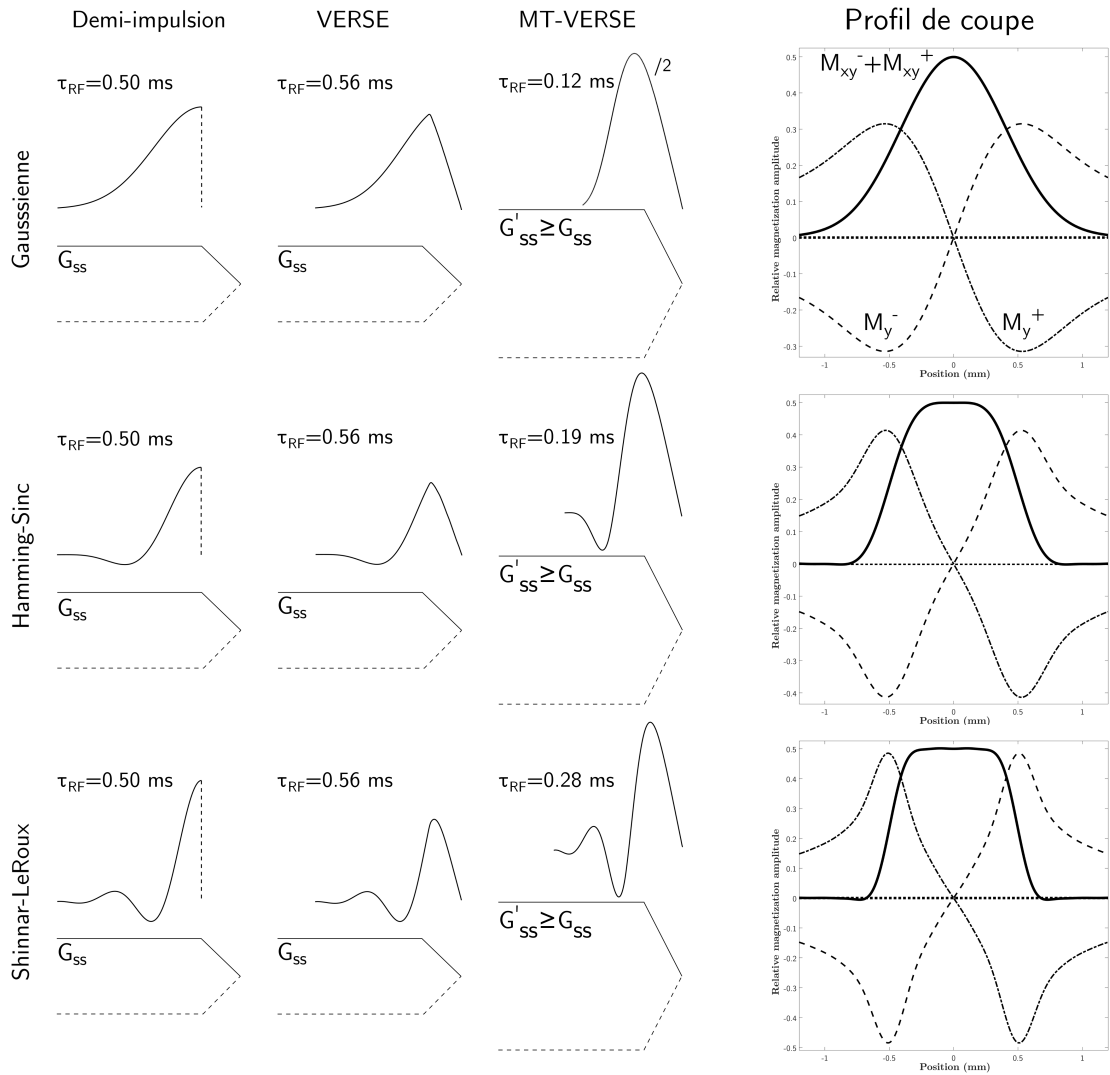


Figure 4.2 – Profils d’une demi-impulsion gaussienne ($TBW = 2,37$), Hamming-sinc ($TBW = 5$) et Shinnar-LeRoux ($TBW = 8$) dans des formes conventionnelles, VERSE et MT-VERSE (colonnes de gauche), et aimantations relatives obtenues dans chaque polarité de gradient (M_y^+ et M_y^-) avant sommation des signaux ($M_{xy}^+ + M_{xy}^-$) pour un profil de coupe correspondant à une sélection de 1 mm d’épaisseur, et d’angle de bascule de 60° (colonne de droite). $M_x^{+/-}$ ne sont pas représentées puisque confondues avec l’aimantation totale. L’état d’opposition de phase de M_y^+ et M_y^- résulte dans un cas idéal en un profil nul après sommation.

effet de retard arbitraire de $40 \mu\text{s}$ entre le gradient de commande et le gradient effectif (correspondant à un ordre de grandeur similaire observé sur l'imagueur utilisé en expérience) sur une demi-impulsion SLR ($TBW = 3$, $\tau_{\text{RF}} = 128 \mu\text{s}$, $G_{\text{max}} = 442 \text{ mT/m}$ et $S_{\text{max}} = 3660 \text{ T/m/s}$) est montrée en figure 4.3, et sous l'hypothèse de comportements identiques entre des deux polarités de gradient. Pour cette simulation, le gradient de sélection de coupe est supposé linéaire par morceaux, en raison de la difficulté à simuler le phénomène de transition lisse empiriquement réglé lors du pre-emphasis.

Il apparaît qu'un tel délai dégrade considérablement la sélection de coupe, ici droite selon (Oz) et centrée, fournissant des oscillations de fortes amplitudes de M_{xy} en dehors de la coupe d'intérêt. Il est à remarquer que l'hypothèse d'égalité de comportement de la polarité des gradients entraîne une opposition de phase des aimantations projetées selon (Ox), soit $M_x^- = -M_x^+$. Dans le cas contraire, ces composantes d'aimantation ne s'annuleront pas, et profiteront à la dégradation du profil de coupe résultant.

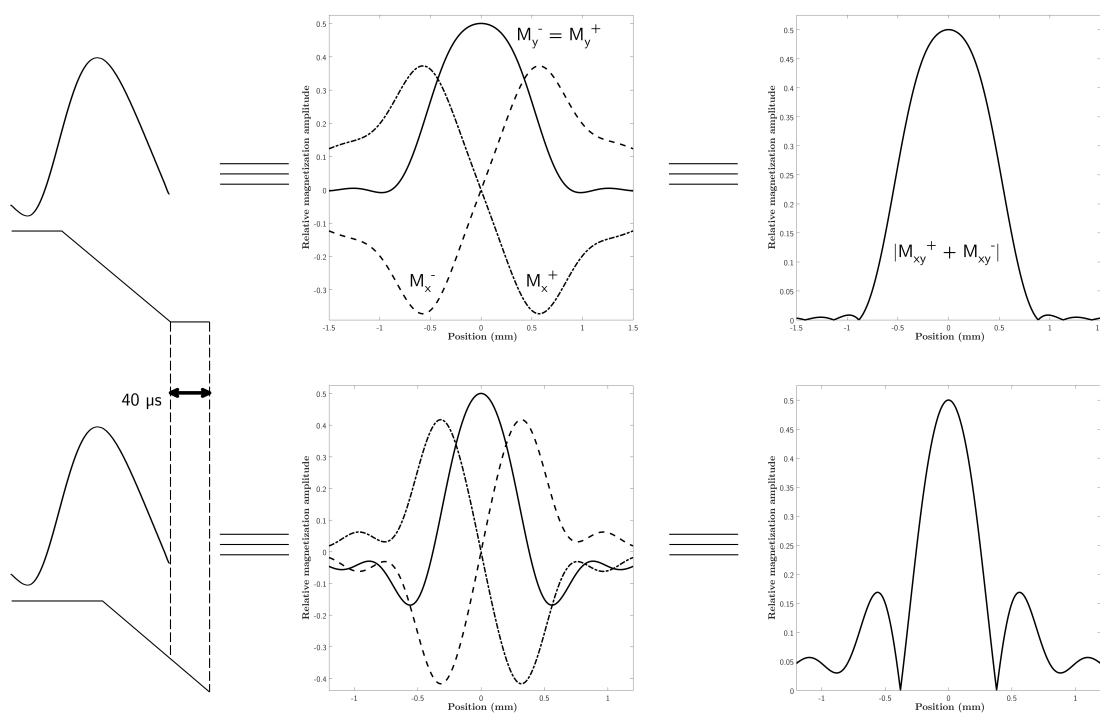


Figure 4.3 – Profils de coupe des aimantations générées par une demi-impulsion SLR à $TBW = 3$ ($\tau_{\text{RF}} = 128 \mu\text{s}$) avec $G_{\text{max}} = 442 \text{ mT/m}$ et $S_{\text{max}} = 3660 \text{ mT/m/s}$ dans le cas idéal (haut) et dans un cas de retard du gradient de sélection de coupe de $40 \mu\text{s}$ (bas).

Les limitations liées aux profils réels d'un gradient pour la lecture du signal en acquisition radiale UTE ont été abordées en section 3.5.2. Les effets de retard et de non-linéarité sont aussi présents pour la sélection de coupe en modalité VERSE, et il demeure indispensable de les prendre en compte. Pour ce faire, deux solutions sont possibles : 1) estimer la réponse impulsionnelle du système de gradients et procéder à une pré-distorsion de celui-ci de façon

à fournir la forme désirée et concordante avec la demi-impulsion RF VERSE [253, 254], ou 2) modifier la demi-impulsion RF en fonction du profil réel des gradients de sélection de coupe [243]. C'est cette dernière solution que nous nous proposons de décrire dans cette section.

La figure 4.4 illustre le logigramme de l'adaptation successive d'une demi-impulsion $B_1(t)$ et de son gradient mono-directionnel $G(t)$ en un couple VERSE/MT-VERSE, puis en un couple optimisé tenant compte de la réponse réelle du gradient. La fin de la descente de gradient étant lente (effet pouvant être assimilé à un slew rate S diminuant en fonction du temps après avoir dépassé sa valeur maximale S_{\max} lors de la rampe descendante), la réponse $G^{lv}(t)$ est tronquée lorsque son amplitude atteint 1% de son amplitude maximale.

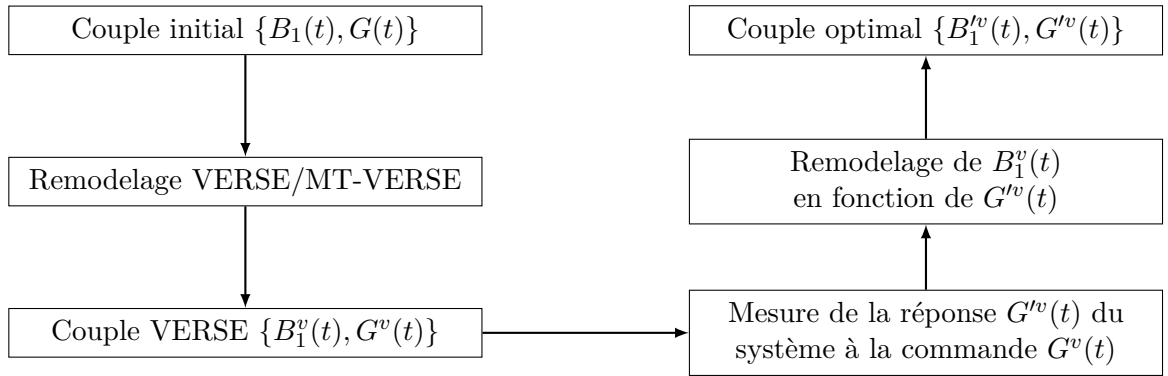


Figure 4.4 – Logigramme de l'adaptation de l'impulsion VERSE/MT-VERSE à la réponse non-idéale d'un gradient de sélection de coupe mono-directionnel.

Matériels

Les expériences ont été menées sur un système IRM préclinique Bruker 70/30 (Bruker BioSpec, Ettlingen, Germany), aux capacités $G_{\max} = 442$ mT/m et $S_{\max} = 3660$ mT/m/s. Une antenne émission/réception d'un diamètre intérieur de 72 mm (Bruker, Ettlingen) fournissant un B_1^{\max} d'environ $150 \mu\text{T}$ a été utilisée. La séquence native 2D-UTE fournie par le constructeur a été modifiée de façon à permettre une excitation de type VERSE. De surcroît, une modification supplémentaire a été apportée à la séquence permettant de basculer un des gradients de lecture dans la direction de coupe de façon à observer la projection de celle-ci. La méthode de mesure du profil réel du gradient de sélection de coupe est identique à celle employée pour les gradients de lecture [199], présentée en section 3.5.2. La demi-impulsion initiale est un SLR à $TBW = 3$, d'une durée de $500 \mu\text{s}$, et d'angle de bascule de 30° . Les paramètres d'acquisition pour chaque fantôme sont les suivants : taille de matrice = 128×128 (402 projections radiales), taille de champ de vue = $40 \times 40 \text{ mm}^2$, épaisseur de coupe = 1 mm, $TR/TE = 500,0/0,05$ ms, et une bande passante en réception de 100 kHz.

Afin d'évaluer la correction de sélection de coupe, deux fantômes ont été utilisés : le

premier composé d'un morceau de gomme ($T_2 \approx 520 \mu\text{s}$ à 7 T) entouré d'un gel d'agar-agar à 1,5% (Sigma-Aldrich), et le second composé d'un morceau de Lego (polymère ABS, dont l'espèce majoritaire possède un $T_2 \approx 300 \mu\text{s}$ à 7 T [255]) entouré d'un gel d'agar-agar dopé d'un agent paramagnétique Ni^{2+} .

Un couple initial MT-VERSE $\{B_1^v(t), G^v(t)\}$ est généré à partir de la demi-impulsion SLR et sous les contraintes du système d'imagerie. Une première expérience consistant en la mesure du profil réel de sélection de coupe $G^v(t)$ est effectuée. Après extraction du profil réel $G^{lv}(t)$, l'impulsion $B_1^v(t)$ est corrigée en fonction de celui-ci.

Le profil de coupe des couples $\{B_1^v(t), G^v(t)\}$ et $\{B_1^{lv}(t), G^{lv}(t)\}$ est évalué à partir de la séquence 2D-UTE fournissant une projection de la coupe sélectionnée, et sur le fantôme contenant la gomme. À une fin qualitative, le profil de coupe est extrait selon une ligne horizontale centrée dans la projection.

Enfin, la qualité de la sélection de coupe est évaluée sur le fantôme contenant l'échantillon de Lego, et à partir des deux couples VERSE générés dans cette expérience.

Résultats

La figure 4.5 montre les profils des demi-impulsions MT-VERSE initiale et corrigée, ainsi que les profils des impulsions de gradient théorique et mesuré. Il apparaît qu'avec une telle impulsion, la majorité de l'excitation s'effectue sur la rampe descente du gradient de sélection de coupe. Le retard à mi-hauteur ($G = G_{\text{max}}/2$) entre les gradients théorique et mesuré est estimé à $\Delta t \approx 23 \mu\text{s}$, et celui entre les fins simultanées ($G = 1\%G_{\text{max}}$) des impulsions initiale et corrigée de $\Delta t \approx 54 \mu\text{s}$.

La figure 4.6 illustre les projections des coupes corrigée et non corrigée. Le profil de sélection de coupe est qualitativement amélioré, et l'amplitude des oscillations en dehors de la coupe d'intérêt considérablement diminuée. Le bas de chaque projection correspond au morceau de gomme (T_2 court), et la différence de quantité de signal est notable entre le gel d'agar (bande en hyper-intensité) et celui-ci dans la coupe obtenue en correction.

La figure 4.7 montre les coupes du fantôme contenant le morceau de Lego sans, et avec correction. Dans sa première version, une quantité importante d'éléments du fantôme en dehors de la coupe sélectionnée sont visibles. Cet effet est qualitativement limité dans la version corrigée, ce qui est en accord avec l'expérience précédente.

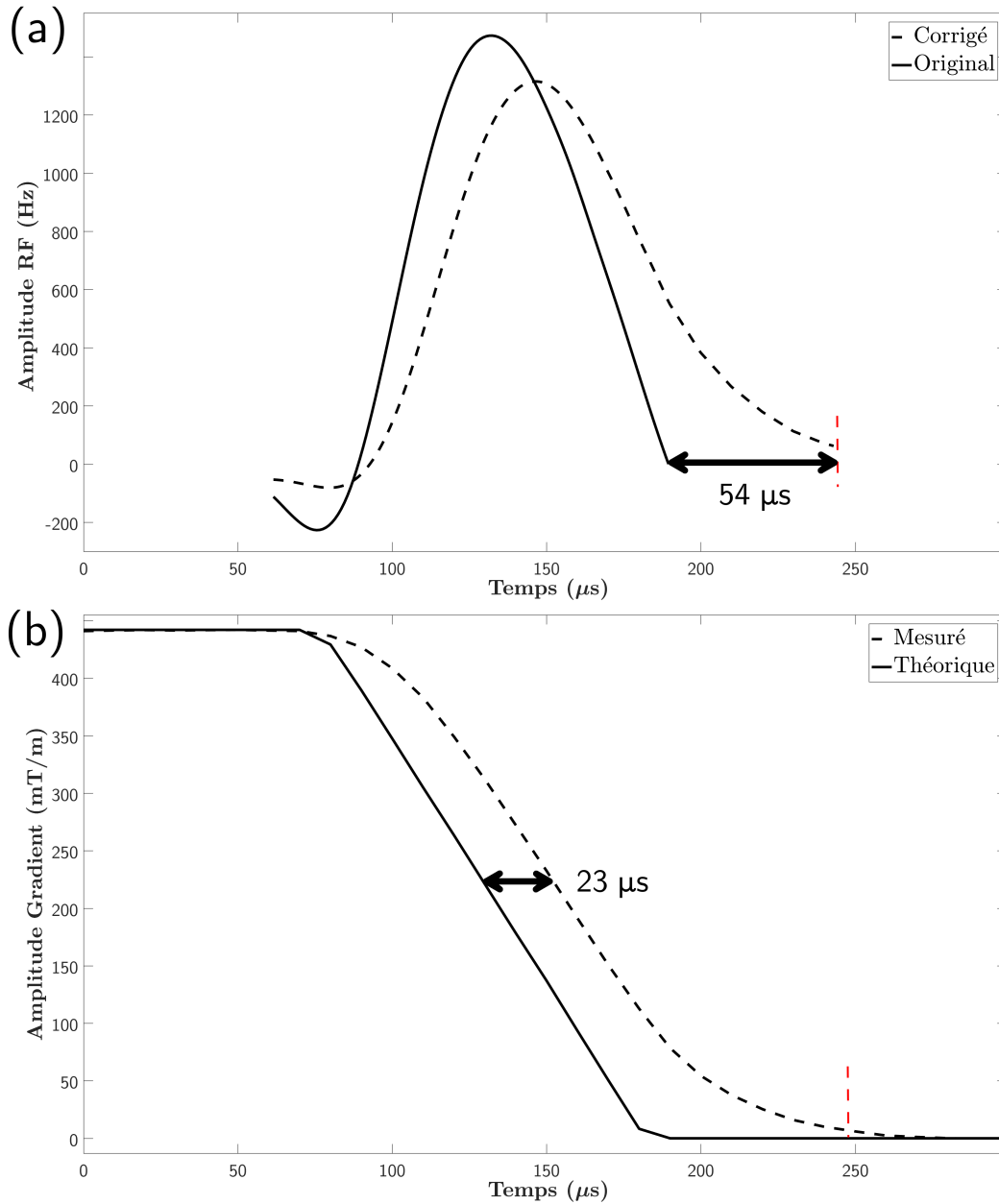


Figure 4.5 – Profils des demi-impulsions MT-VERSE originale et corrigée (a), et profils des gradients de sélection de coupe théorique et mesuré (b). L'impulsion corrigée se termine à 1% de l'amplitude maximale ($G_{\text{max}} = 442 \text{ mT/m}$) du gradient mesuré, indiqué par la ligne rouge en pointillés.

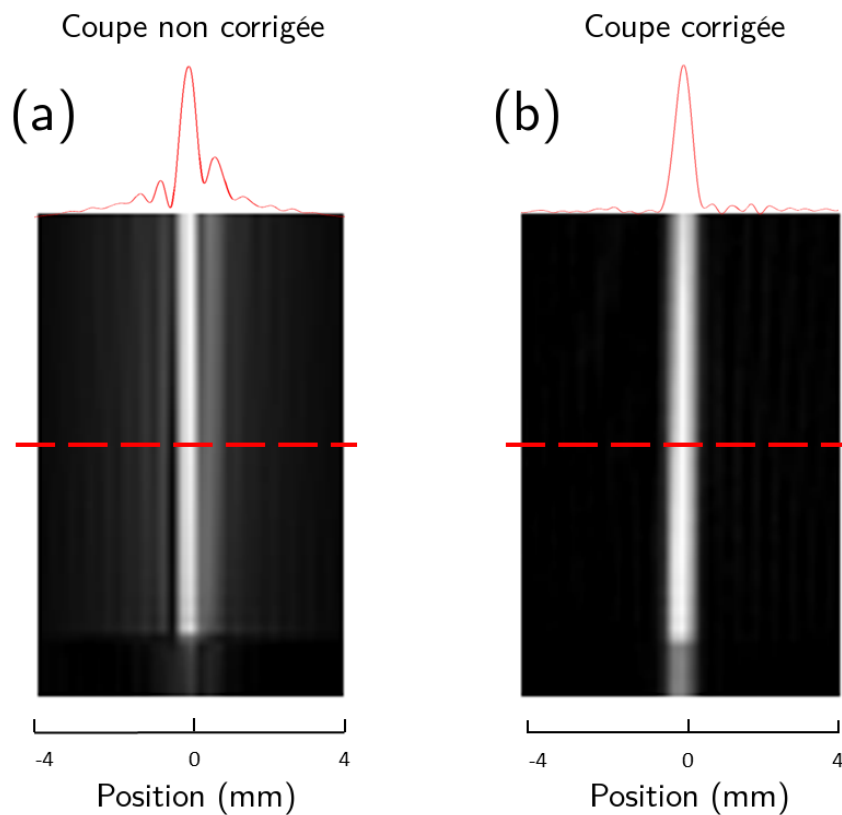


Figure 4.6 – Projection des profils de sélection de coupe non corrigé (a) et corrigé (b) sur le fantôme contenant le morceau de gomme. Les courbes rouges au dessus de chaque image correspondent aux profils de coupe des projections selon les lignes en pointillés rouges, respectivement. L'hypo-signal en bas des projections correspond au morceau de gomme.

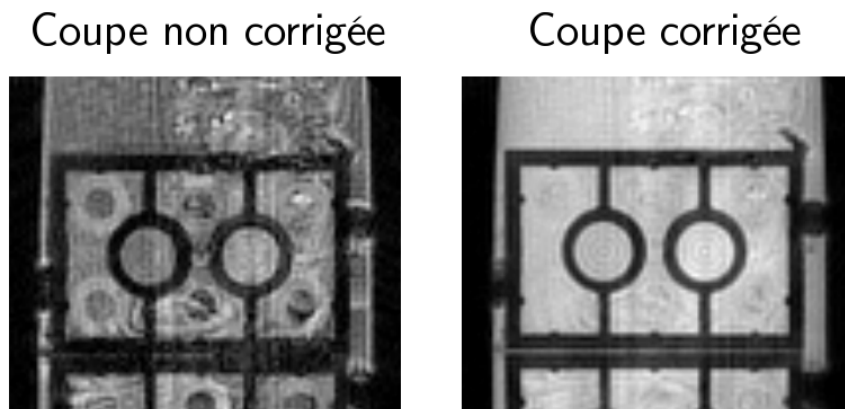


Figure 4.7 – Coupes 2D du fantôme contenant le morceau de Lego, acquises à partir du couple non corrigé (gauche) et corrigé (droite).

Discussion

Les effets de retard et de non-linéarité du système de gradients représentent une contrainte non-négligeable dans l'utilisation d'impulsions VERSE et MT-VERSE. Ces dernières peuvent être prises en compte au travers d'un remodelage de la demi-impulsion VERSE, améliorant ainsi la sélection de coupe.

Le point le plus contraignant de cette méthode réside dans la présence d'une longue transition lisse nécessaire au gradient pour atteindre un état théoriquement nul : l'impulsion initialement pensée pour être la plus courte possible selon ces caractéristiques est, dans le cas présenté, allongée de $54 \mu\text{s}$. Une combinaison plus adéquate serait de pré-distordre le gradient de sélection de coupe [254], et de compenser le résiduel d'imperfection avec un remodelage de l'impulsion MT-VERSE. Une telle manipulation permettrait alors de limiter l'étirement de l'impulsion corrigée dans la méthode proposée.

Afin de rendre la sélection de coupe toujours plus robuste, l'emploi d'impulsions de saturation localisées autour de la coupe d'intérêt représenterait une alternative de choix [256, 257]. En effet, malgré une amélioration significative de la sélection spatiale, des oscillations de faibles amplitudes subsistent de part et d'autre de la coupe sélectionnée. Celles-ci pourraient être rendues d'autant plus faibles si préalablement saturées.

4.3 Adaptation IR-UTE-MT-VERSE et quantification T_2^*

Afin de permettre la mise en contraste positif de composantes à T_2 court, un module d'inversion-récupération est accommodé au module d'excitation VERSE, similairement à ce qui a été présenté en section 3.5.3. Cette technique invite à considérer l'évolution du système de spins en deux parties distinctes :

- l'aimantation de la composante T_2 longue inversée ($Q = -1$), octroyant alors la possibilité d'une suppression de celle-ci suivant un délai TI optimal entre l'impulsion d'inversion et l'impulsion d'excitation sélective (équation (3.77)) ;
- l'aimantation de la composante T_2 courte réagissant différemment lors de l'inversion, tel que présenté en simulation en section 3.5.1 [66].

Par conséquent, la génération du contraste optimal entre une composante courte et une composante longue repose majoritairement sur la suppression de la composante longue. Une telle manipulation est accommodée en une séquence désignée dans la suite par IR-UTE-VERSE, dont le schéma de séquence est illustré en figure 4.8 pour une sélection de coupe monodirectionnelle. Dans celle-ci, une impulsion non-sélective d'inversion adiabatique est employée en préparation, suivie d'un gradient de déphasage, puis du module d'excitation composé de l'impulsion VERSE décrite précédemment, et enfin d'une lecture radiale center-out. Les gradients de sélection de coupe déclinés en deux polarités sont précédés d'un gradient identique

dans la polarité opposé. Ceci permet de préparer les éventuels effets de courants de Foucault spatialement localisés, aboutissant à une cohérence destructive de leur contribution lors de l'addition des signaux [258, 256, 182].

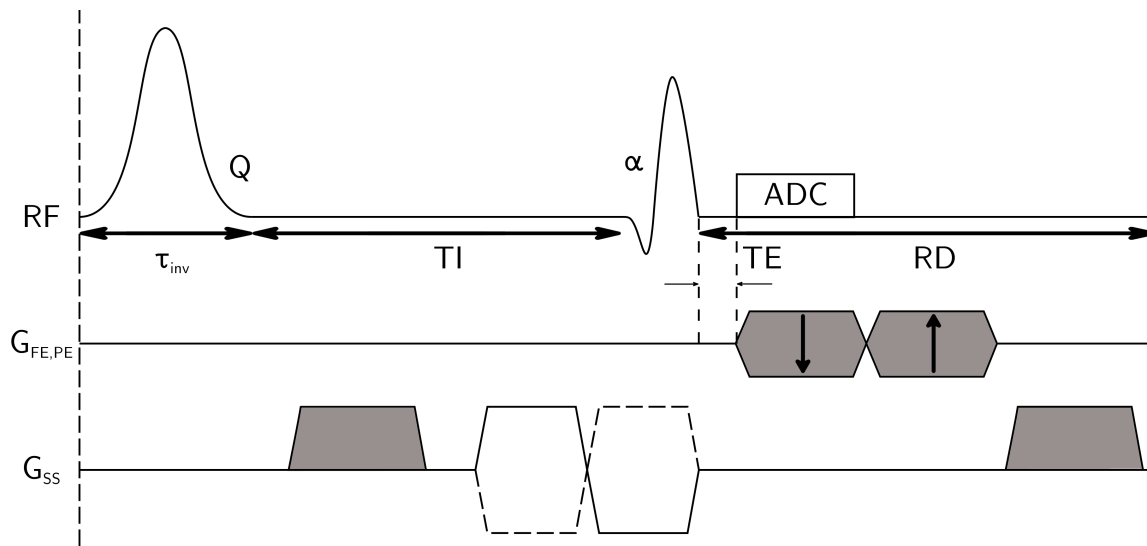


Figure 4.8 – Schéma de séquence IR-UTE-VERSE.

Matériels

Un fantôme composé d'un échantillon de Lego ($T_2 \approx 300 \mu\text{s}$) plongé dans une eau dopée (1-mM Ni^{2+} , $6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich) ; $T_1^L/T_2^L = 590/295$ ms mesurés en séquences standards Saturation-Récupération et Multi Spin-echo, respectivement) est utilisé. Les paramètres communs aux acquisitions sont : $TR = 200$ ms, mono-coupe centrée, taille de matrice = 128×128 , volume des voxels = $150 \times 150 \times 1000 \mu\text{m}^3$, bande passante en réception = 250 kHz, demi-impulsion d'excitation MT-VERSE Hamming-sinc corrigée selon le profil réel du gradient de sélection de coupe ($TBW = 6$, $\tau_{\text{RF}} = 364 \mu\text{s}$, angle de bascule = 30°), impulsion d'inversion (si employée) HS1 15,57 ms/5 kHz.

Une première acquisition visant à évaluer la qualité de la sélection de coupe est effectuée en l'absence d'inversion. Pour ce faire, un des gradients de lecture est basculé dans la direction de coupe afin d'en apprécier la projection.

Le TI optimal pour la suppression de la composante aqueuse est de 70,3 ms d'après l'équation (3.77) pour une inversion parfaite ($Q = -1$). Afin de confirmer la bonne suppression, une suite d'acquisitions à différents TI est effectuée, avec $TI = 62,5/65,0/67,5/70,0/72,5$ ms, et $TE = 0,02$ ms (8 accumulations, 402 projections, et une durée d'acquisition de 21 min par valeur de TI).

Enfin, l'estimation T_2^* de la composante courte du Lego est effectuée, avec $TE = 0,01/0,02/0,05/0,075/0,100/0,150/0,200/0,500/0,750/1,000/2,000/5,000$ ms et $TI = 70,0$ ms (temps

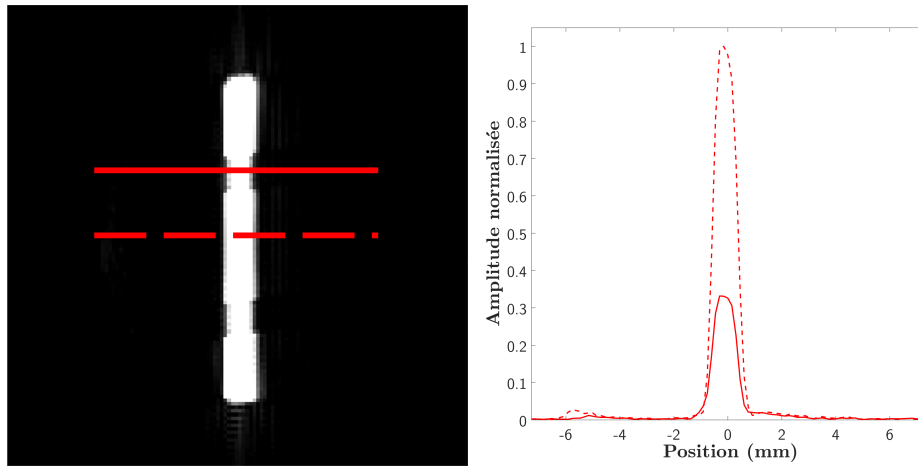


Figure 4.9 – Coupe projetée du fantôme de Lego et d'eau dopée (gauche), et profils extraits du Lego (ligne pointillée) et de l'eau (ligne pleine).

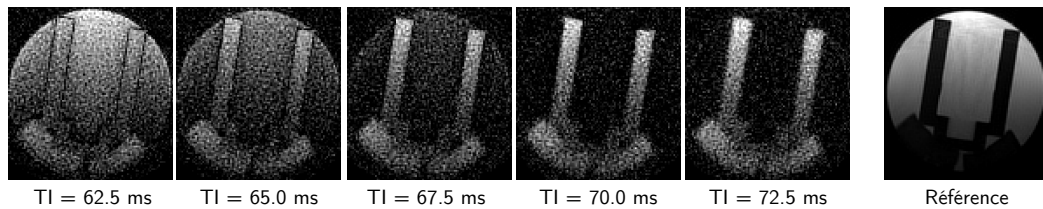


Figure 4.10 – Coupes du fantôme pour les différents TI explorés (gauche), et coupe de référence en l'absence d'inversion (droite).

d'acquisition par image = 42 min 52 s).

Une cartographie B_0 par la séquence routine du constructeur est acquise en début de protocole afin de déterminer une carte de correction optimale (shim), et la fréquence de référence est régulièrement ajustée de façon à prendre en compte les effets de dérive du champ statique au cours du protocole.

Résultats

La figure 4.9 illustre la projection de la coupe sélectionnée, ainsi que les profils de coupe extraits du Lego et de l'eau dopée. La sélection est qualitativement droite, et une quantité de signal différente est visible au niveau de la composante à T_2 court, vraisemblablement due à une densité de protons inférieure ainsi qu'à un effet de relaxation durant l'excitation et la lecture.

La figure 4.10 montre les différentes coupes sélectionnées en fonction du temps d'inversion TI . Une atténuation notable du signal de la composante aqueuse est générée au délai $TI = 70,0$ ms, améliorant le contraste dans l'échantillon de Lego.

La figure 4.11 illustre la série d'acquisitions en fonction du temps d'écho au TI optimal

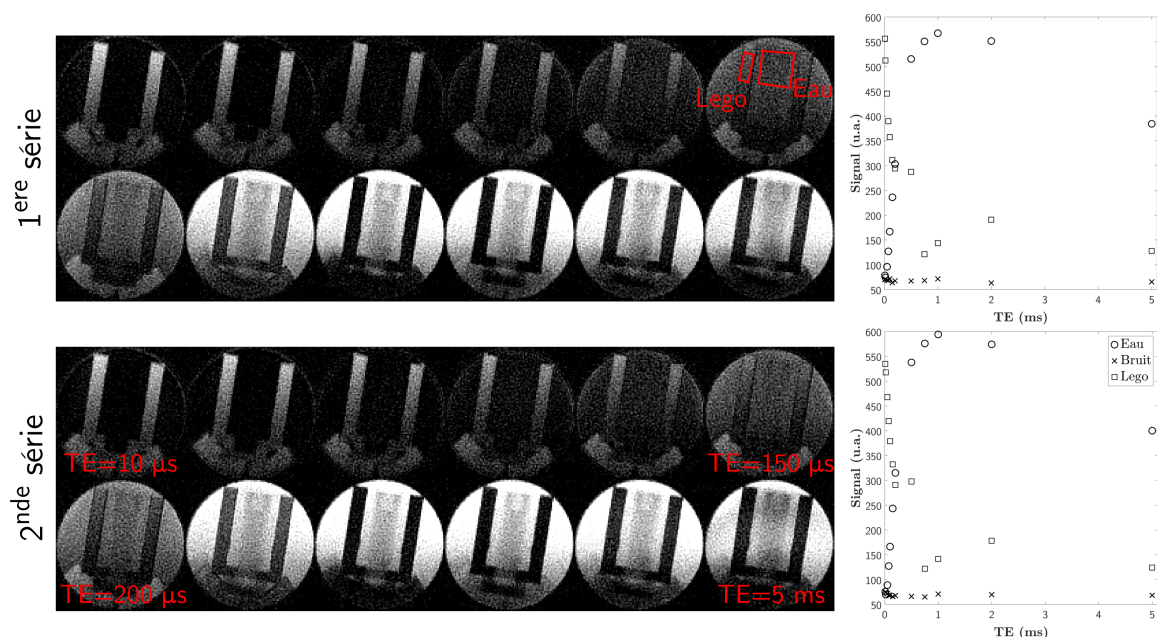


Figure 4.11 – Coupes du fantôme en fonction de TE (gauche), et évolutions des signaux du Lego, de l’eau et du bruit en fonction de TE (droite), et pour la première (haut) et seconde (bas) série d’acquisitions. Les signaux tracés correspondent aux moyennes extraites dans les régions d’intérêt indiquée en rouge. La région d’intérêt du bruit (non montrée) a été dessinée hors de l’objet dans une région dépourvue d’artefacts.

précédemment évalué. Il apparaît que les signaux de l’eau et du Lego varient de façon non-monotone lorsque TE augmente. Afin d’évaluer de la reproductibilité du phénomène, une seconde série d’acquisitions à paramètres identiques a été effectuée, et présente une tendance comparable.

Discussion

Une suppression et une sélection de coupe optimale ont pu être générées dans le fantôme à TE courts.

L’effet d’augmentation du signal théoriquement et qualitativement supprimé pour des TE allongés demeure un problème complexe à identifier. En séquence UTE, un TE croissant signifie un temps de précession libre plus grand avant l’apparition des gradients d’encodage, et une sélection de coupe qualitativement dégradée n’explique pas le phénomène observé. La suppression théorique du signal à T_2 long correspond à un processus d’annulation de l’aimantation longitudinale avant une impulsion refocalisante. Le fait que ce signal disparaisse à la suite immédiate de l’impulsion (i.e., TE court) au délai théorique appuie l’hypothèse que le processus mis en place fonctionne. Cependant, la reproductibilité de ce phénomène suggère une cause statique (e.g., programmation de la séquence, mesure incomplète du profil réel du gradient de sélection de coupe) qu’il est nécessaire de définir.

4.4 Conclusion

L'excitation adaptée VERSE demeure la technique privilégiée dans la littérature pour l'exploration de la myéline en modalité 2D-UTE [43, 47, 231].

La génération et la correction par prise en compte du profil réel du gradient de sélection de coupe et ré-adaptation de l'impulsion d'excitation a permis de considérablement améliorer le profil sélectionné. Cependant, la technique de correction présentée rallonge le temps d'excitation, pouvant occasionner un phénomène de relaxation durant l'excitation de composantes courtes [178, 229].

De façon similaire à la lecture radiale, la méthode VERSE est sensible aux inhomogénéités de champ statique. L'effet principal sera alors spatialement distribué au travers d'épaisseurs de coupe variant d'un voxel à un autre en fonction de ΔB_0 . Un phénomène de volume partiel peut alors être observé. Une solution à cette contrainte consisterait à employer une correction adaptée du champ statique par shimming.

En dépit des efforts et de l'amélioration considérable du profil de coupe sélectionné après correction, il n'a pas été possible de générer des résultats cohérents dans le cadre de la séquence IR-UTE-VERSE, même si un contraste intéressant a pu être généré in vitro sur un morceau de polymère plastique.

Chapitre 5

Méthode 2D saturation-based UTE

Dans le chapitre précédent, les difficultés rencontrées pour la sélection de coupe et les propositions de solution n'ont pas permis d'aboutir à une séquence stable pour la quantification T_2^* des composantes courtes sur objet test. De surcroît, les impulsions de lecture demeuraient longues ($\tau_{\text{RF}} > 100 \mu\text{s}$), occasionnant un phénomène de relaxation durant l'excitation. Cet aspect est d'autant plus important à haut champ du fait d'une relaxation spin-spin croissante.

Harkins et coll. [259] ont proposé un nouveau schéma pour la sélection de coupe en modalité UTE-2D. Cette technique consiste en la combinaison par soustraction de deux plans de Fourier acquis successivement. Chacun d'eux est constitué d'une excitation non-sélective pour la lecture, et précédée ou non d'une impulsion de saturation spatialement sélective. La soustraction des deux espaces projetés et encodés en 2D aboutit en une sélection de la coupe saturée. Cette technique permet essentiellement de s'affranchir des limitations liées au système de gradients jouant un rôle déterminant dans le schéma d'excitation VERSE en décorrélant les impulsions de sélection et de lecture.

Dans ce chapitre, cette séquence (saturation-based UTE — satUTE) sera présentée. L'élément central de la séquence concerne l'impulsion de saturation qui doit permettre une sélection optimale de l'ensemble des espèces (i.e., T_2 courts et longs). La méthode est originellement proposée avec une saturation gaussienne [259], ne possédant intrinsèquement pas une sélectivité droite au profit d'une durée d'impulsion faible. Il sera alors proposé l'emploi d'une autre classe d'impulsion symétrique modulée en fréquence pour la saturation, fournissant une sélection droite et une excitation plus efficace qu'une impulsion conventionnelle [179]. L'efficacité d'une telle impulsion sera démontrée en simulation sur objet test. Enfin, l'intégration de la séquence accommodée de la nouvelle impulsion de saturation et d'un module d'inversion-récupération pour la suppression des espèces à T_2 long (IR-satUTE) sera abordée. Une première quantification et mise en contraste positif de composantes courtes sur un échantillon ex vivo seront présentées [260].

5.1 Séquence satUTE

La séquence satUTE, illustrée en figure 5.1, consiste en l'acquisition de deux espaces de Fourier : l'un acquis avec l'impulsion de saturation sélective $\{\alpha_{sat}/\tau_{sat}\}$, et l'autre acquis consécutivement au premier espace en l'absence de cette impulsion (correspondant alors à $\alpha_{sat} = 0^\circ$). L'excitation de lecture, cette fois-ci, est dispensée par une impulsion rectangulaire non-sélective, octroyant la possibilité d'un temps d'écho équivalent à ce qui est possible en modalité 3D-UTE, ainsi qu'une durée d'excitation la plus courte possible. Par suite, une soustraction des deux plans de Fourier est effectuée, et la différence résulte alors théoriquement en la coupe saturée. Ce mécanisme est illustré en figure 5.2.

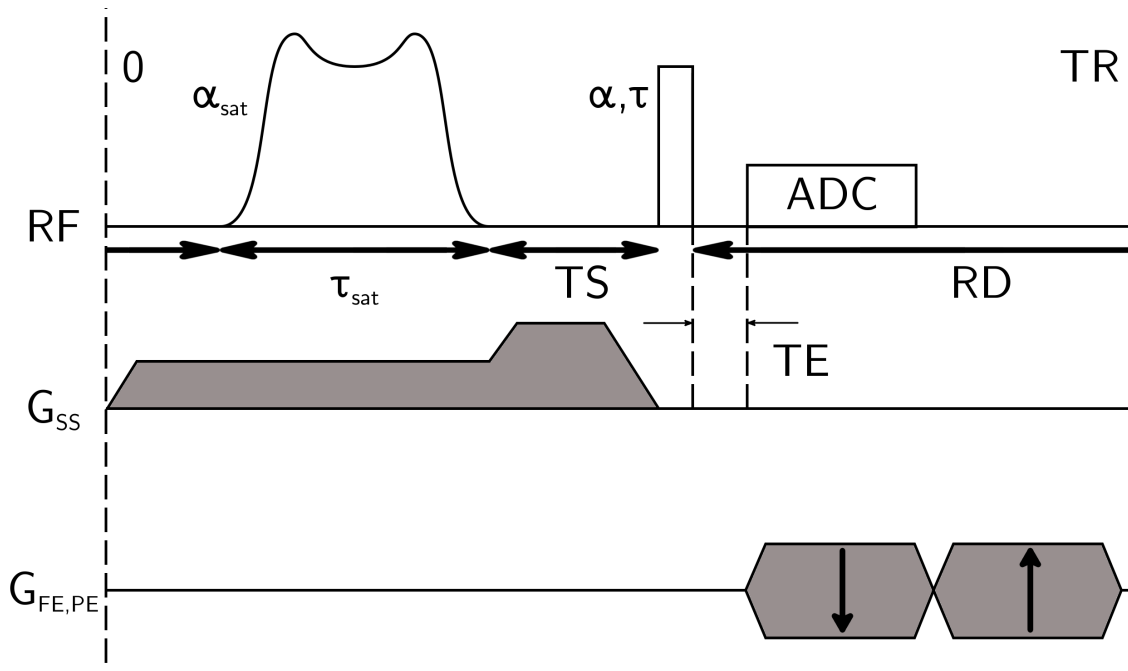


Figure 5.1 – Schéma de séquence satUTE. Une excitation de lecture non-sélective est précédée, ou non, d'une impulsion de saturation sélective $\{\alpha_{sat}/\tau_{sat}\}$.

La sélection de coupe reposant sur un processus de soustraction, l'aimantation résultante après l'impulsion de lecture ($TE = 0$ ms) s'exprime alors de la manière suivante :

$$M_{xy} = (M_z^{\alpha_{sat}=0} - M_z^{\alpha_{sat}\neq 0})f_{xy}(T_2, \alpha, \tau), \quad (5.1)$$

avec $M_z^{\alpha_{sat}=0}$ et $M_z^{\alpha_{sat}\neq 0}$ aimantations longitudinales après le délai TS générées dans les segments acquis sans et avec l'impulsion de saturation, respectivement, $f_{xy}(T_2, \alpha, \tau)$ fonction de bascule transversale d'une espèce à T_2 donné et suivant une impulsion rectangulaire conventionnelle donnée en équation (3.66). La séquence s'apparente à une séquence préparée, telle que décrite en Annexe B. Dans l'hypothèse d'un phénomène négligeable de relaxation T_1 durant la saturation et d'un spoiling idéal avant l'excitation de lecture, les aimantations

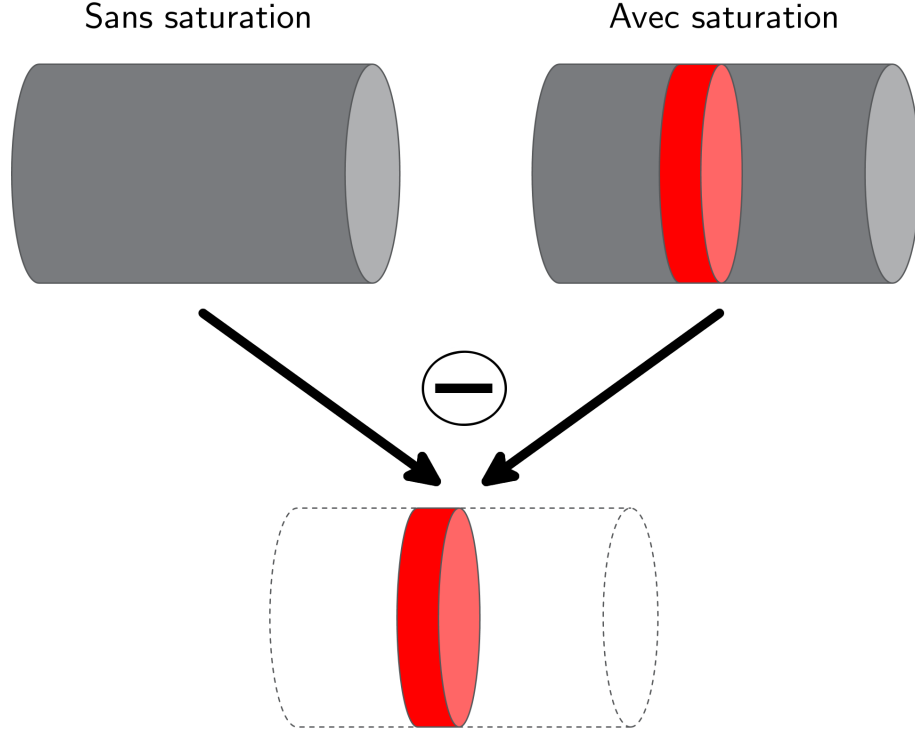


Figure 5.2 – Illustration du processus de sélection de coupe dans la séquence satUTE. Un premier espace de Fourier est acquis sans impulsion de saturation sélective, et un second avec. La soustraction de ces deux espaces résulte en un espace dont l'information est exclusivement concentrée dans la coupe sélectionnée.

longitudinales à l'état stationnaire sont ainsi définies par :

$$M_z^{\alpha_{sat}=0} = M_0 \times \frac{1 - E_{sat}E_R E_S}{1 - E_{sat}E_R E_S f_z(T_2, \alpha, \tau)}, \quad (5.2)$$

$$M_z^{\alpha_{sat} \neq 0} = M_0 \times \frac{(1 - E_S) + E_S(1 - E_R)f(T_2, \alpha_{sat})}{1 - E_R E_S f(T_2, \alpha_{sat})f_z(T_2, \alpha, \tau)}, \quad (5.3)$$

où $\{E_{sat}/E_S/E_R\} = \{e^{-\tau_{sat}/T_1}/e^{-TS/T_1}/e^{-RD/T_1}\}$, τ_{sat} est la durée de l'impulsion de saturation, RD est le délai entre la fin de l'impulsion de lecture et le début de l'impulsion de saturation, TS le délai entre la saturation et l'excitation de lecture, et $f(T_2, \alpha_{sat})$ une fonction symbolisant l'effet de l'impulsion de saturation sur la composante longitudinale d'une espèce à T_2 donné.

5.2 Choix de l'impulsion de saturation en satUTE

Dans la version initiale de la satUTE proposée par Harkins et coll. [259], l'impulsion de saturation est une impulsion conventionnelle gaussienne. Celle-ci souffre par conséquent

du phénomène d'excitation-relaxation inhérent à l'excitation d'espèces à T_2 court. Afin de prévenir cet effet, il est indispensable de réduire la durée de l'impulsion de saturation, malheureusement limitée par les contraintes de l'imageur comme l'amplitude maximale des gradients (G_{\max}), ou encore l'amplitude maximale du système d'excitation RF (B_1^{\max}). Ainsi, dans le cas d'une excitation sélective conventionnelle, un consensus est à établir entre ces paramètres en fonction de la coupe imagée.

D'une façon générale, les impulsions RF modulées en fréquence ont un impact notable sur les composantes à T_2 court [66]. En effet, alors que les impulsions conventionnelles sont concernées par le phénomène d'excitation-relaxation simple, l'effet d'une impulsion adiabatique d'inversion dans sa condition optimale mène le plus régulièrement à une saturation ($Q \approx 0$) des composantes courtes pour certaines gammes de $T_2 < 1$ ms [261] (tel que présenté en section 3.5.1). Dans le cadre de la séquence satUTE, il s'agit d'un comportement remarquable et indispensable dans la manipulation des aimantations en jeu dans la coupe sélectionnée. L'objectif est de concevoir des impulsions menant à une saturation des composantes courtes et longues, tout en garantissant une qualité de sélection de coupe. Par conséquent, la conception d'impulsions SLR modulées en fréquence proposée par Balchandani et coll. [262] (Quadratic Phase SLR — QP-SLR) représenterait un choix adapté, puisque remplissant ces deux critères.

Conception d'impulsions QP-SLR

Les impulsions QP-SLR ont déjà été employées afin de partiellement saturer des portions de volumes avec une grande finesse de sélection de coupe [257, 256]. La conception de telles impulsions est similaire à celle d'une impulsion SLR conventionnelle (décrite en section 2.1.3) avec l'inclusion d'une étape de modulation en fréquence avant l'estimation des coefficients polynomiaux dans l'algorithme. Par ailleurs, il a été montré qu'une modulation en fréquence appropriée permettait d'atteindre un régime adiabatique de l'impulsion [262].

En pratique, la réponse fréquentielle de l'impulsion est définie dans la conception du polynôme $B_n(z)$, et $A_n(z)$ est par la suite estimé de façon à minimiser la phase de la fonction de transfert [52]. Une méthode possible pour la définition des coefficients polynomiaux consiste en la synthèse d'un filtre passe-bas. Le problème doit être défini selon les spécifications de l'impulsion à fournir en entrée de l'algorithme. Pour un filtre passe-bas à réponse impulsionnelle finie (RIF), ces paramètres sont :

- la fréquence d'échantillonnage de l'impulsion f_s et le nombre d'échantillons N ;
- les amplitudes admises des oscillations dans les bandes passante δ_1 et atténuée δ_2 ;
- la bande passante normalisée $BW = \omega_p + \omega_s$.

L'impulsion étant modulée en fréquence, aucune information relative à un angle de bascule n'est nécessaire, et il s'agira de chercher empiriquement la bascule effective en fonction du pic

d'amplitude de l'impulsion. La fraction de bande de transition (FTW) et la bande passante effective de l'impulsion (\widehat{BW}) sont définies par :

$$\begin{cases} FTW &= \frac{\omega_p - \omega_s}{\omega_p + \omega_s}, \\ \widehat{BW} &= f_s \frac{BW}{2\pi}. \end{cases} \quad (5.4)$$

Le profil spectral à phase linéaire de la réponse fréquentielle f_{RIF} est obtenu par transformée de Fourier (TF), tel que :

$$F_p(\omega) = \text{TF}(f_{\text{RIF}}).$$

Puis, l'étape de modulation quadratique en fréquence est effectuée avec :

$$F(\omega) = F_p(\omega)e^{ik\omega^2},$$

où k est le facteur de modulation en fréquence équivalent au facteur de phase μ des impulsions HS présentées en section 2.1.3. Dans le cas de la conception d'une impulsion SLR conventionnelle, le facteur k serait fixé à 0.

Il a été établi empiriquement qu'un facteur de modulation satisfaisant pour prévenir les distorsions dans les bandes de transition est donné par un seuil k_{min} [262] :

$$k > k_{\text{min}} = 0,1 \times \frac{\pi(N+1)}{\omega_p - \omega_s}.$$

Finalement, les coefficients polynomiaux b de B_n sont donnés par :

$$b = \text{TF}^{-1}(F(\omega)),$$

et les coefficients a de A_n sont alors déterminés en fonction de b de façon à fournir une réponse à phase minimale [52], et d'après l'équation (2.63). Enfin, les polynômes $B_n(z)$ et $A_n(z)$ étant déterminés, une transformée SLR inverse est effectuée selon l'algorithme récursif présenté en section 2.1.3 afin de fournir $B_1(t)$:

$$B_1(t) \xleftarrow{\text{SLR}^{-1}} \{B_n(z); A_n(z)\}.$$

Le processus global peut se résumer au logigramme donné en figure 5.3.

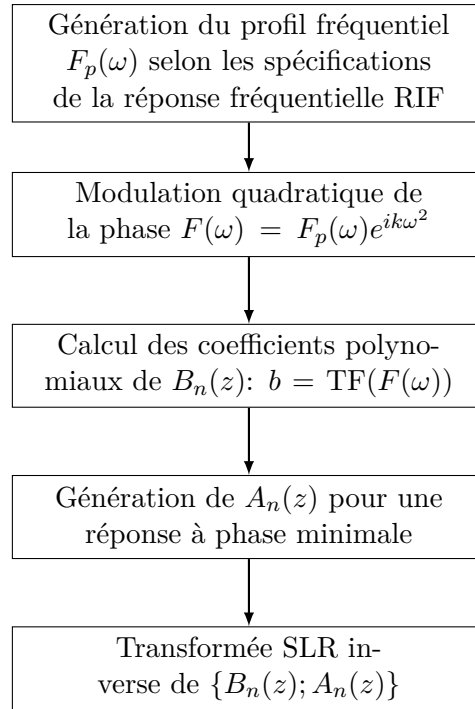


Figure 5.3 – Logigramme de la génération d'impulsions QP-SLR.

5.3 Efficacité de l'impulsion QP-SLR en séquence satUTE

5.3.1 Effet de l'impulsion QP-SLR

Afin de rendre compte de son efficacité, une étude comparant une impulsion QP-SLR avec trois impulsions conventionnelles est menée. À titre d'illustration, en figure 5.4, l'impulsion QP-SLR employée a été générée selon les paramètres suivants: $N = 1023$, $k = 1000$, $BW = 8$ kHz, $FTW = 0,1$, $f_s = 1$ MHz, et $\delta_1/\delta_2 = 1/0,01$ %.

Contrairement à une impulsion conventionnelle, l'angle de bascule d'une impulsion modulée en fréquence est différent de celui donné en équation (2.17), soit :

$$\alpha_{sat} \neq \gamma \int_0^{\tau_{sat}} B_{1,sat}(t) dt. \quad (5.5)$$

Ainsi, de façon analogue à une impulsion d'inversion adiabatique, un seuil d'amplitude pic B_1^{pic} de l'impulsion est à rechercher en fonction de l'espèce T_2 à préférentiellement saturer. L'effet de l'impulsion générée précédemment sur l'aimantation longitudinale d'espèces en résonance et au préalable à l'équilibre est illustré en figure 5.5 pour des T_2 prenant des valeurs entre 0,01 et 1 ms, et pour des amplitudes B_1^{pic} de 10,00, 20,18, 40,00 et 60,00 μT . Il apparaît que l'effet de l'impulsion sur cette gamme de T_2 n'est pas trivial en fonction de l'amplitude pic. Dans ce qui suit, l'amplitude pic est fixée à 20,18 μT — valeur correspondant à l'amplitude nécessaire pour saturer une espèce à $T_2 = 0,5$ ms.

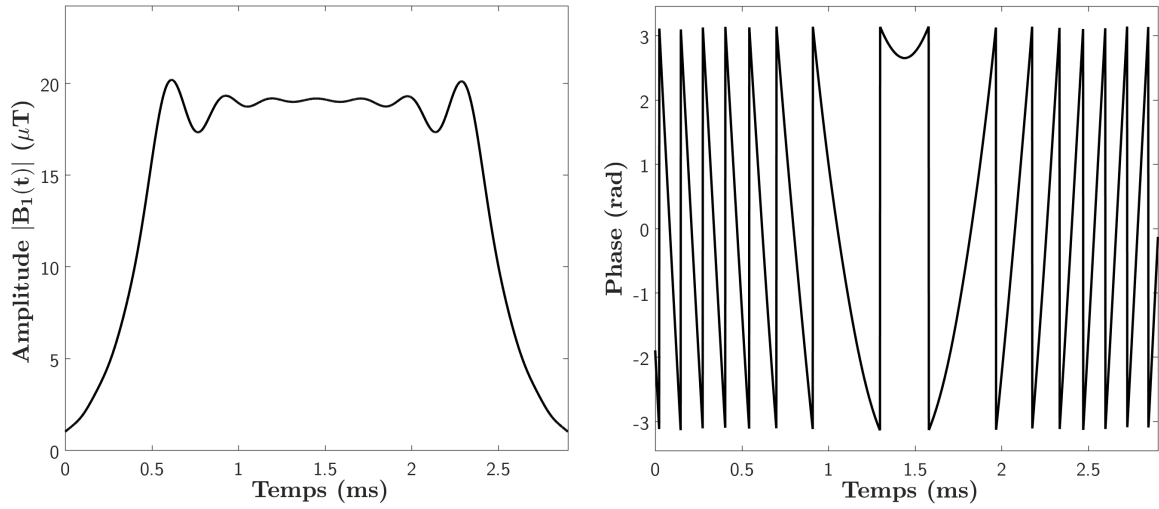
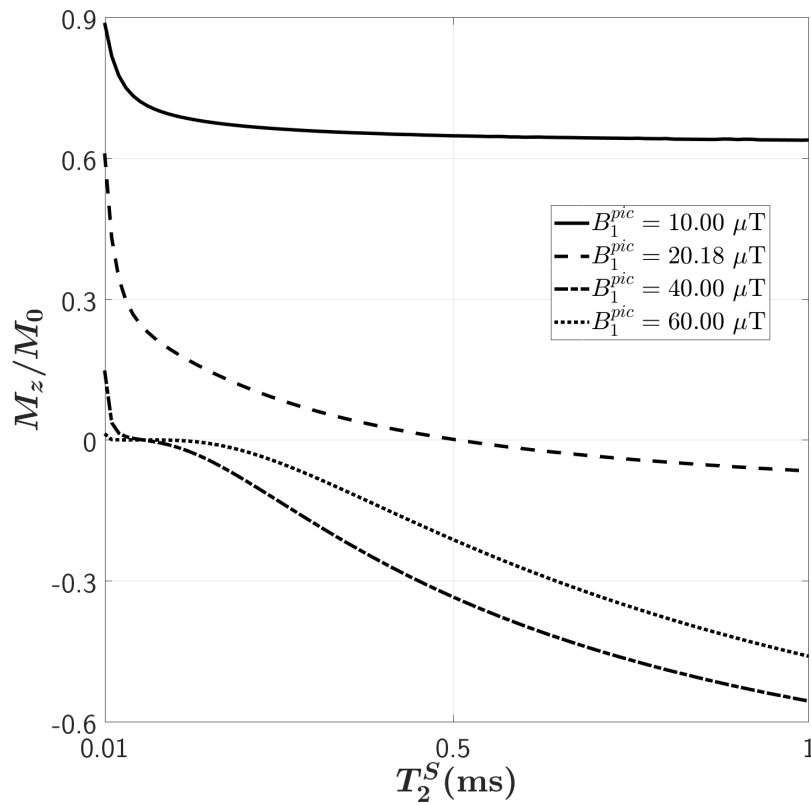


Figure 5.4 – Module (gauche) et phase enveloppée (droite) d'une impulsion QP-SLR.


 Figure 5.5 – Illustration de l'effet d'une impulsion QP-SLR sur l'aimantation longitudinale d'espèces en fonction de T_2 , et pour différentes valeurs de B_1^{pic} .

5.3.2 Comparaison avec des impulsions conventionnelles

Matériels et méthodes

L'impulsion QP-SLR est comparée à différentes impulsions conventionnelles (gaussienne, SLR5 et SLR10) de même amplitude ($B_1^{\text{pic}} = 20,18 \mu\text{T}$). La résolution numérique des équations de Bloch (2.8) montre qu'une composante à T_2 long excitée par l'impulsion QP-SLR mène à un angle de bascule équivalent de 97° , et ce dernier angle sera utilisé comme référence pour définir le support temporel des autres impulsions conventionnelles. Les impulsions SLR5 et SLR10 sont des impulsions SLR conventionnelles à phase linéaire, et ont été générées selon les paramètres B_1^{pic} et α_{sat} ci-dessus. Les paramètres résultants TBW (Hz.s)/ τ_{sat} (ms) sont respectivement de 46,40/2,902, 2,74/0,750, 8,00/2,783 et 18,00/6,345 pour les impulsions QP-SLR, Gauss, SLR5 et SLR10.

L'effet de chaque impulsion sur le profil de coupe (épaisseur = 1 mm) a été simulé par résolution numérique des équations de Bloch (2.8) pour une espèce à T_2 de 0,3 ms pour la composante courte, et de 100 ms pour la composante longue. L'aimantation longitudinale $M_z^S(z)$ est ainsi étudiée sur un segment de ± 3 mm dans l'unique direction (Oz). Aucun effet de relaxation longitudinale durant l'excitation n'est considéré ($T_1 \gg \tau_{\text{sat}}$). L'aimantation est considérée à l'équilibre au préalable de la saturation ($M_z^S(t < 0) = M_0$), et le délai entre la saturation et l'excitation (de paramètres $\alpha = 90^\circ$ et $\tau = 70 \mu\text{s}$) est négligé ($TS \ll T_1$). Ainsi, l'aimantation transversale résultante est donnée, selon l'équation (5.1) et pour $TE = 0$ ms, par :

$$M_{xy}(z) = |M_0 - M_z^S(z)| \times f_{xy}(T_2, \alpha, \tau). \quad (5.6)$$

Du fait des excitations longues, un aplatissement du profil de coupe de composantes à T_2 court est à prévoir [191, 263]. Ainsi, la quantité de signal générée dans la coupe peut être biaisée par l'aimantation issue en dehors de la coupe d'intérêt. Afin de quantifier la contribution relative de cette aimantation indésirable dans un objet homogène, il est proposé d'évaluer la quantité suivante :

$$\Gamma = \frac{\int_{-\beta}^{-ST/2} M_{xy}(z) dz + \int_{ST/2}^{\beta} M_{xy}(z) dz}{\int_{-\beta}^{\beta} M_{xy}(z) dz}, \quad (5.7)$$

où $M_{xy}(z)$ est l'aimantation transversale de la composante excitée, ST est l'épaisseur de coupe à sélectionner, et β est la distance moyenne depuis le centre de la coupe pour atteindre 1 % de l'amplitude maximale de l'aimantation transversale. Additionnellement, la largeur à mi-hauteur du profil généré (F) est estimée puisque indicative du phénomène d'aplatissement.

Les expériences ont été menées sur le même imageur que celui décrit en chapitre 4.2. Une antenne volumique 86-mm en émission couplée à une antenne de surface en réception pour tête de souris (Bruker, Ettlingen) est utilisée. Un fantôme composé d'un unique morceau de Lego ($T_2^* \approx 0,3$ ms) a été imagé à l'aide des quatre impulsions citées plus haut. Dans une

première expérience, une des directions de lecture a été basculée dans la direction de coupe afin d’apprécier le profil généré le long de l’objet. Dans une seconde expérience, le RSB est étudié sur les vues axiales sélectionnées.

Les paramètres de séquence sont les suivants : $TR/TE/TS = 500/0,01/2,1$ ms, $\alpha = 90^\circ$, $\tau = 0,07$ ms, taille de matrice = 128×128 , épaisseur de coupe $ST = 1$ mm, bande passante en réception = 200 kHz, nombre de trajectoires = 1604, et une dimension de voxel dans le plan de $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ dans la première expérience (4 accumulations ; temps d’acquisition par coupe = 107 min), et $150 \times 150 \mu\text{m}^2$ dans la seconde (2 accumulations ; temps d’acquisition par coupe = 53 min).

Résultats

Les profils de coupe simulés sont illustrés en figure 5.6, et les caractéristiques en fonction des impulsions sont décrites en table 5.1. L’impulsion QP-SLR présente le profil s’atténuant le plus vite ($\beta = 1,33$ mm), avec un minimum de contamination par l’aimantation en dehors de la coupe d’intérêt ($\Gamma = 10,7$ %), ainsi qu’une saturation efficace de la composante à T_2 court. En revanche, les impulsions Gauss, SLR5 et SLR10 présentent des profils plus aplatis, et des facteurs $\Gamma > 27$ % et $\beta > 2,25$ mm, témoignant d’une efficacité moindre pour la saturation de la composante d’intérêt pour une amplitude d’excitation comparable, ainsi que d’une contamination importante par l’aimantation en dehors de la coupe. Les repliements des courbes à T_2 long simulées sont dues aux dépassements $M_z < 0$ du fait d’une inversion partielle ($\alpha_{sat} \equiv 97^\circ$).

La figure 5.7 illustre les coupes projetées, les coupes axiales, ainsi que les profils de coupe de l’échantillon de Lego saturé par les quatre impulsions. Les résultats in-vitro confirment l’efficacité plus importante de l’impulsion QP-SLR en termes de saturation de la composante à T_2 court et de la finesse de coupe en comparaison aux impulsions conventionnelles. En effet, il apparaît qualitativement et quantitativement que le profil généré par l’impulsion QP-SLR est plus concentré que les autres impulsions. Ceci suggère que le RSB estimé dans les vues axiales est biaisé par le signal présent en dehors de la coupe d’intérêt.

	QP-SLR	Gauss	SLR5	SLR10
TBW (Hz.s)	46,40	2,74	8,00	18,00
τ_{sat} (ms)	2,902	0,750	2,783	6,345
F (mm)	1,02	0,88	1,03	1,07
β (mm)	1,33	2,25	2,83	2,86
Γ (%)	10,7	27,2	30,9	31,9

Table 5.1 – Caractéristiques principales des quatre impulsions utilisées en simulations et en expériences, ainsi que leur score qualifiant la qualité de la sélection de coupe simulée d’une espèce à $T_2 = 0,3$ ms (F, β et Γ).

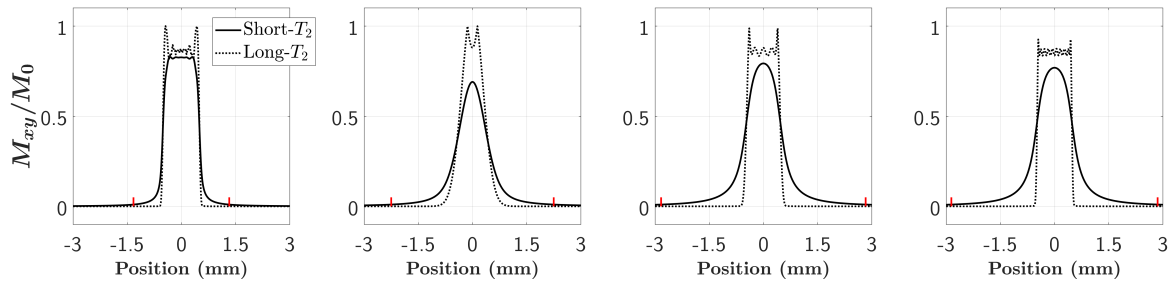


Figure 5.6 – Profils de coupe en séquence satUTE à partir d’impulsions conventionnelles et QP-SLR de mêmes B_1^{pic} . Les traits verticaux rouges correspondent à la valeur seuil $\pm\beta$.

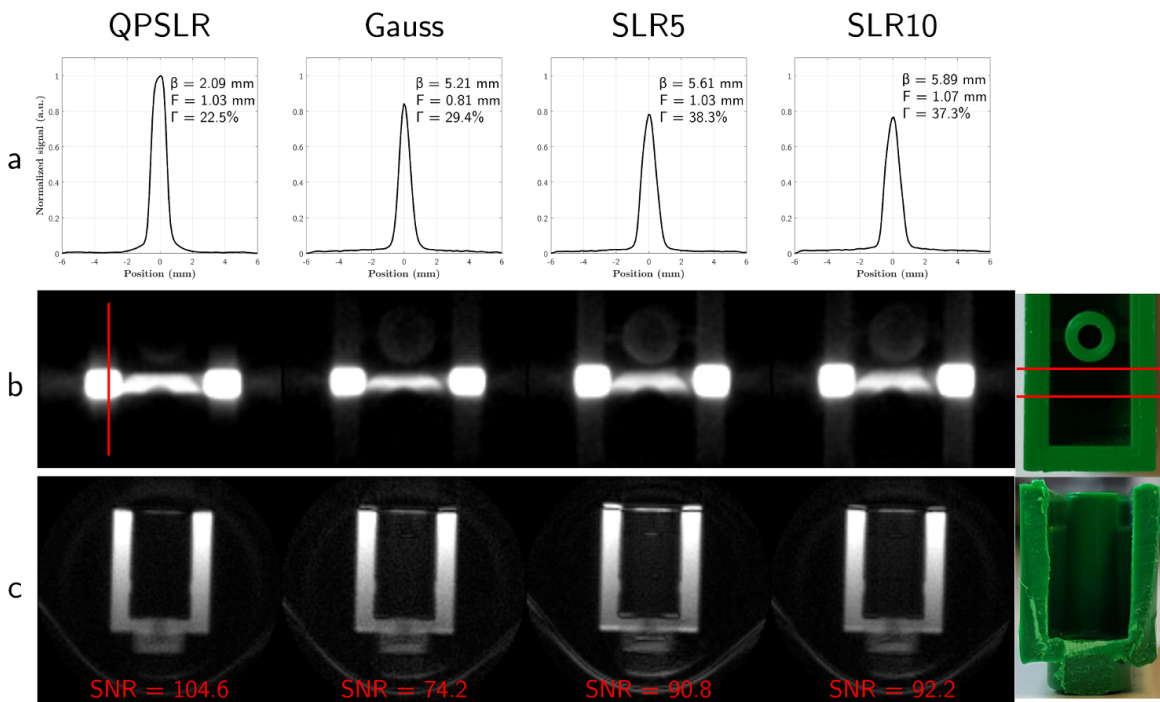


Figure 5.7 – Profils extraits (a) des vues projetées (b), et vues axiales correspondantes (c) à partir de l’impulsion QP-SLR, gaussienne, SLR5 et SLR10 (colonnes). Les profils extraits correspondent à la ligne rouge verticale (première colonne (b)), et sont normalisés par le maximum d’amplitude du profil obtenu avec l’impulsion QP-SLR. La double ligne horizontale sur l’image à l’extrémité droite indique la position des vues axiales.

Discussion

La différence entre les résultats en simulation et in vitro sont attribués aux comportements complexes du matériau concernant les distributions T_2 en présence. En effet, une structure complexe comme le polymère plastique constituant la pièce de Lego (Acrylonitrile-butadiène-styrène) doit vraisemblablement être composée de plusieurs composantes T_2 réagissant alors différemment en fonction de l’impulsion de saturation et d’excitation. L’a priori

ou l'estimation d'une telle distribution demeure difficile à établir malgré les performances des imageurs actuels, et des mesures à partir d'un spectromètre RMN sembleraient indispensables à cette fin.

L'impulsion QP-SLR a démontré une efficacité supérieure par rapport aux impulsions conventionnelles pour la sélectivité et l'excitation d'un matériau solide. Le point particulièrement important réside dans le faible pic d'intensité B_1 nécessaire en dépit d'un large support temporel ($\tau_{sat} > 1$ ms). Cet aspect rend ce type d'impulsion d'autant plus adapté pour une utilisation sur système clinique où la capacité de délivrance de pic d'intensité du système RF peut être limitée.

Un des avantages de la classe d'impulsion QP-SLR consiste en un abaissement du pic d'amplitude RF nécessaire pour une sélection droite, ainsi qu'une élongation du support temporel de l'impulsion de saturation. Cependant du fait d'un TBW important, l'amplitude du gradient de sélection de coupe peut s'avérer élevé et limitant, impliquant de sélectionner des coupes épaisses. Cet aspect peut alors occasionner des effets de volume partiel pouvant biaiser l'exploration de tissus biologiques à structure complexe.

5.4 Adaptation IR-satUTE et quantification T_2^*

L'accommodation d'une impulsion d'inversion peut être incluse dans la séquence afin de supprimer le signal de la composante à T_2 long et ainsi générer un contraste positif dans les composantes à T_2 court. Le schéma de séquence IR-satUTE est illustré en figure 5.8.

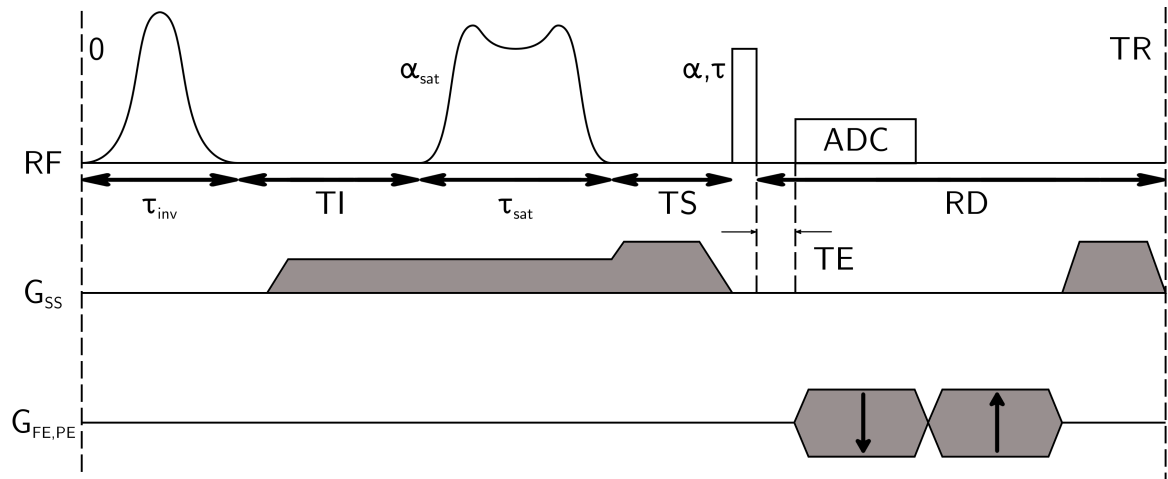


Figure 5.8 – Schéma de séquence IR-satUTE.

Dans cette section, il sera proposé une première quantification T_2^* en séquence IR-satUTE de l'os crânien et de la substance blanche en conditions de suppression du signal de la composante longue de la substance grise d'une tête de souris ex vivo et fixée.

Théorie

La complexité de la modélisation des aimantations est accrue du fait de l'addition d'une impulsion supplémentaire, aboutissant à une séquence à trois impulsions (Inversion — Saturation — Excitation) avant la lecture du signal. De façon analogue au développement des équations de Bloch décrit en Annexe B, et sous l'hypothèse que $RD \gg T_2$ et d'un spoiling idéal avant l'excitation rectangulaire, les aimantations longitudinales dans la coupe d'intérêt avant l'impulsion de lecture sont décrites par :

$$M_{z-}^{\alpha_{sat} \neq 0} = M_0 \times \frac{1 - E_S \times (1 - f(T_2, \alpha_{sat}) \times (1 - E_I \times (1 - Q \times (1 - E_R))))}{1 - E_I E_S E_R Q f_z(T_2, \alpha, \tau) f(T_2, \alpha_{sat})}, \quad (5.8)$$

$$M_{z-}^{\alpha_{sat} = 0} = M_0 \times \frac{1 - E_S E_I E_{sat} \times (1 - Q \times (1 - E_R))}{1 - E_S E_I E_{sat} E_R Q f_z(T_2, \alpha, \tau)}, \quad (5.9)$$

avec $\{E_S; E_I; E_{sat}; E_R\} = \{e^{-TS/T_1}; e^{-TI/T_1}; e^{-\tau_{sat}/T_1}; e^{-RD/T_1}\}$, et Q efficacité de l'inversion. L'aimantation d'intérêt est alors donnée, de façon analogue à l'équation (5.1) et pour $TE = 0$ ms, par :

$$M_{xy} = (M_z^{\alpha_{sat} = 0} - M_z^{\alpha_{sat} \neq 0}) f_{xy}(T_2, \alpha, \tau). \quad (5.10)$$

Dans le cas d'une espèce à T_2 suffisamment long, il est possible négliger temps d'impulsion par rapport à T_2 , soit :

$$M_{z-}^{\alpha_{sat} \neq 0} = M_0 \times \frac{1 - E_S \times (1 - \cos(\alpha_{sat}) \times (1 - E_I \times (1 - Q \times (1 - E_R))))}{1 - E_I E_S E_R Q \cos(\alpha) \cos(\alpha_{sat})}, \quad (5.11)$$

$$M_{z-}^{\alpha_{sat} = 0} = M_0 \times \frac{1 - E_I E_S E_{sat} \times (1 - Q \times (1 - E_R))}{1 - E_I E_S E_R E_{sat} Q \cos(\alpha)}. \quad (5.12)$$

Ainsi, le temps d'inversion théorique TI permettant la suppression de la composante longue implique d'annuler l'équation (5.10), et s'exprime ainsi par :

$$TI_{null} = -T_1 \times \ln \left(\frac{-(A + B)}{(E_{sat} - \cos(\alpha_{sat})(1 - Q))} \right), \quad (5.13)$$

avec :

$$\begin{cases} A = \cos(\alpha_{sat}) - Q E_{R,I} \cos(\alpha_{sat}) + Q E_{R,I} E_{sat} + Q E_{R,I} \cos(\alpha) \cos(\alpha_{sat}), \\ B = -Q E_{R,I} E_{sat} \cos(\alpha) + Q E_{R,I} E_S E_{sat} \cos(\alpha) - Q E_{R,I} E_S E_{sat} \cos(\alpha) \cos(\alpha_{sat}) - 1, \end{cases}$$

et $E_{R,I} = E_R \times E_I = e^{-(TR - TS - \tau_{inv} - \tau_{sat} - \tau)/T_1}$.

Matériels

Les expériences ont été menées sur le même imageur que celui décrit en chapitre 4.2. Une antenne volumique 86-mm en émission couplée à une antenne de surface en réception pour tête de souris (Bruker, Ettlingen) est utilisée. Une tête de souris fixée et conservée dans le

paraformaldéhyde 4 % est immergée dans un solvant anhydre (PFPE — Galden, Solvay), en vue de son imagerie en IR-satUTE. Les paramètres de relaxométrie de la substance grise dans le cortex par des méthodes conventionnelles 2D (Saturation-Recovery Spin Echo et Multi-Spin Echo) ont permis une estimation $T_1/T_2 = 896/52$ ms.

L'impulsion de saturation QP-SLR employée dans les expériences décrites en section 5.3.1 a été utilisée. Pour l'estimation du TI optimal, la solution à l'équation (5.13) pour un angle $\alpha_{sat} = 97^\circ$ et pour $Q = -1$ a été calculée. Les paramètres de séquence sont : $TR/TS = 500/2,1$ ms, $\alpha = 90^\circ$, $\tau = 0,07$ ms, $TI = 201$ ms avec une impulsion d'inversion HS1 ($BW = 5$ kHz, $\tau_{inv} = 15,57$ ms), taille de matrice = 128x128, épaisseur de coupe = 1 mm, taille des voxels dans le plan = 100x100 μm^2 , nombre de trajectoires = 804, et bande passante en réception = 200 kHz (3 accumulations, temps d'acquisition par image = 80 min). Pour la quantification T_2^* , la courbe de décroissance est échantillonnée par $TE = 0,015/0,050/0,100/0,150/0,300/0,400/0,500/1,000/2,500/5,000$ ms. Les points de mesure expérimentaux correspondent au signal moyen estimé dans les régions d'intérêt dans le corps calleux et dans l'os crânien. L'estimation T_2^* est effectuée par minimisation au sens des moindres carrés selon les modèles suivants :

- trois réservoirs sont considérés pour le corps calleux, tel que proposé par Boucneau et coll. [42, 41] à 7 T :

$$S(TE) = S_0 \times \left| \rho_1 e^{-TE/T_{2,1}^*} + \rho_2 e^{-TE/T_{2,2}^* + 2\pi i \Delta f TE} + \rho_3 e^{-TE/T_{2,3}^*} \right|, \quad (5.14)$$

avec $\sum_i \rho_i = 1$. Une contrainte $T_{2,1}^* < T_{2,2}^* < T_{2,3}^*$ est appliquée lors de la minimisation, dont les composantes respectives représentent le signal de la structure semi-solide en résonance, le signal d'une structure déplacée chimiquement, et le signal de la composante aqueuse résiduelle.

- deux réservoirs sont considérés dans l'os pour caractériser l'eau liée et l'eau libre [264] :

$$S(TE) = S_0 \times (\rho_1 e^{-TE/T_{2,1}^*} + \rho_2 e^{-TE/T_{2,2}^*}) \quad (5.15)$$

avec $\rho_1 + \rho_2 = 1$, et $T_{2,1}^* < T_{2,2}^*$.

Les estimations sont exprimées sous la forme (paramètre estimé \pm borne de Cramér-Rao).

Résultats

Les résultats des estimations paramétriques du corps calleux et de l'os crânien sont montrés en figure 5.9.

La décroissance du signal dans l'os cortical est bien décrit par le modèle bi-exponentiel ($R_{adj}^2 = 0,99$), avec des estimations respectives de $T_{2,1}^*$ de $0,38 \pm 0,14$ ms ($\rho_1 = 43,9 \pm 11,8\%$) et de $T_{2,2}^*$ de $2,75 \pm 0,67$ ms ($\rho_2 = 56,1 \pm 12,4\%$).

Une espèce majoritaire et chimiquement déplacée a pu être estimée dans le corps calleux, avec $\Delta f = -921 \pm 400$ Hz et un $T_{2,2}^*$ de $12,38 \pm 1,74$ ms ($\rho_2 = 72,5 \pm 2,0\%$). En parallèle, une composante ultracourte à $T_{2,1}^* = 0,15 \pm 0,04$ ms ($\rho_1 = 27,5 \pm 3,9\%$) est estimée. La composante T_2 la plus longue ($T_{2,3}^* > 100$ ms) n'a pas pu être estimée ($\rho_3 \approx 0\%$), témoignant d'une suppression efficace de l'aimantation indésirable. Globalement, le modèle décrit significativement l'évolution du signal dans le corps calleux ($R_{adj}^2 = 0,98$).

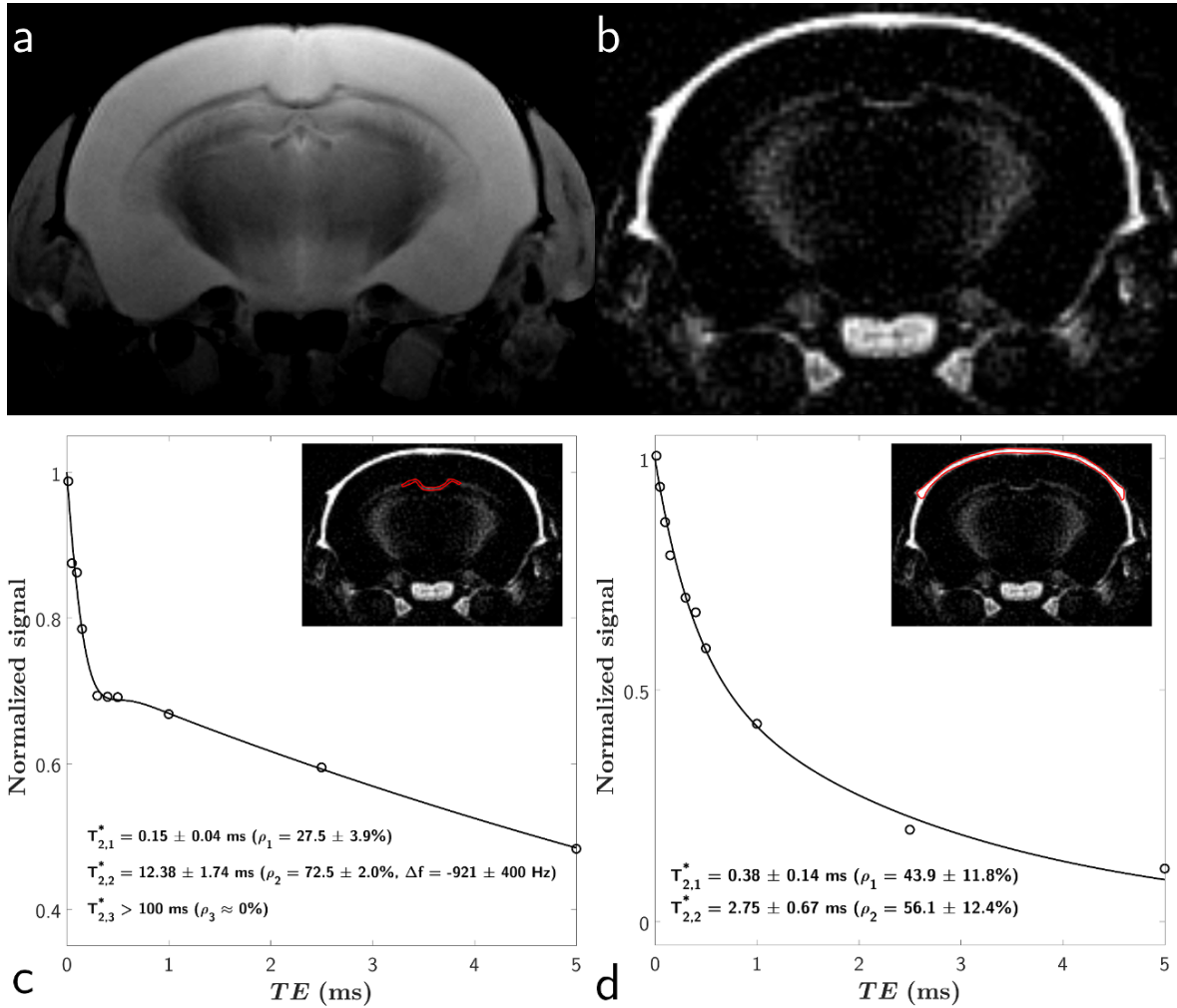


Figure 5.9 – Vues en séquence MSE à $TE = 50$ ms (a) et IR-satUTE à $TE = 0,015$ ms (b), et courbes expérimentales et estimées du signal du corps calleux (c) et de l'os crânien (d) en fonction de TE . Les courbes sont normalisées par rapport aux S_0 respectivement estimés. Les régions d'intérêt pour chaque composante sont indiquées en rouge sur les sous-figures.

Discussion

Une suppression importante du signal dans la substance grise est perceptible, aboutissant à un contraste important dans la substance blanche et dans l'os cortical. Le signal dans le

corps calleux est majoritairement composé d'une composante ultracourte ($T_2 \approx 150 \mu\text{s}$) et d'une longue ($T_2 \approx 12 \text{ ms}$). La propriété de déplacement chimique estimée par rapport à la composante la plus longue demeure à analyser. En effet, il était attendu une composante résiduelle aqueuse (i.e., en résonance) en lieu et place d'une composante déplacée (d'environ 3.1 ppm, caractéristique de protons méthyléniques). Ceci peut s'expliquer en considérant que les deux composantes estimées sont déplacées en fréquence l'une de l'autre. Ainsi, la composante courte serait concernée par le déplacement chimique, et la composante longue serait en résonance, avec une valeur de T_2^* vraisemblablement attribuable à l'eau piégée entre les couches de myéline [27].

Malgré la longue accumulation, l'image est qualitativement contaminée par le bruit. Ces deux aspects biaisent l'estimation des composantes, elles-mêmes déjà contaminées par d'éventuels effets de volume partiel du fait de l'épaisseur de coupe. Une première solution serait de débruiter l'image, au coût d'une estimation lissée. Une seconde consisterait en l'emploi de matériels plus performants en réception (e.g. antenne multi-canal, cryo-sonde).

5.5 Conclusion

La séquence satUTE permet l'acquisition d'une coupe par la combinaison d'une impulsion de saturation sélective et d'une impulsion rectangulaire non-sélective et courte. Cette méthode permet donc de se soustraire des problématiques de refocalisations de gradients de sélection de coupe après l'impulsion de lecture, permettant un temps d'écho minimum identique à celui d'une acquisition radiale center-out 3D. Par ailleurs, l'emploi d'une impulsion rectangulaire courte pour la lecture réduit l'effet d'excitation-relaxation de la composante d'intérêt, garantissant une génération de signal efficace. De plus, le principe de sélection de coupe est décorrélé et emploie une impulsion sélective symétrique, ce qui constitue une caractéristique remarquable pour une séquence UTE 2D de par la simplicité d'implémentation en comparaison à la sélection de coupe en modalité UTE-VERSE.

Cependant, de par l'utilisation d'une impulsion non-sélective, il est impossible de procéder à un entrelacement des coupes pour une acquisition multi-coupes. Par conséquent, une acquisition séquentielle est obligatoire, mais il est possible de conserver l'espace de Fourier acquis sans saturation pour l'ensemble des volumes saturés différemment.

L'IR-satUTE a permis de mettre en évidence un contraste dans des structures à T_2 courts de la substance blanche d'une tête de souris. Ceci a été rendu possible de par l'utilisation d'un mécanisme de suppression d'une composante à T_2 long, basée sur le principe d'inversion-récupération. Cependant, seule une composante longue peut être rigoureusement supprimée par ce mécanisme. La suppression de plusieurs composantes est envisageable par l'emploi d'une impulsion d'inversion supplémentaire [265], mais au prix d'une pénalisation importante de la quantité de signal de la composante courte puisque doublement saturée.

L'acquisition d'une coupe étant générée après soustraction de deux espaces de Fourier, le RSB est réduit d'un facteur $\sqrt{2}$. Comparé à une séquence UTE-VERSE, ce facteur est encore plus faible ($\times 2$) du fait que celle-ci combine de façon constructive les signaux acquis sur les deux polarités de gradients de sélection de coupe. Ce point peut devenir critique dans un cas où la quantité de signal (ici celle de la composante T_2 -courte) est déjà limitée par 1) sa faible densité de protons, 2) l'utilisation d'une impulsion d'inversion adiabatique pour la suppression des T_2 -longs qui sature la composante d'intérêt, et 3) l'épaisseur importante de la coupe sélectionnée favorisant les effets de volume partiel. Ainsi, garantir un contraste important dans les structures à T_2 courts nécessite un matériel adéquat, ainsi que l'établissement d'un consensus entre la durée du protocole en cas d'accumulations nécessaires et l'épaisseur de la coupe d'intérêt.

Dans la mesure où la bascule des aimantations lors de la saturation est conditionnée par l'amplitude pic de l'impulsion RF, les inhomogénéités de champ B_1 pourraient avoir un effet spatialement localisé. Cet inconvénient se traduirait alors en une inhomogénéité d'intensité de signal du fait d'une suppression ou d'une saturation partielle.

Les effets de transfert d'aimantation n'ont pas été abordés dans cette partie. Néanmoins, ils peuvent être responsables de variations de l'épaisseur de la sélection de coupe dans le cas de l'emploi d'une impulsion de saturation telle que celle utilisée [259]. En comparaison, les demi-impulsions type VERSE sont uniquement affectées par l'effet d'excitation-relaxation. Cet effet de MT peut néanmoins être atténué en augmentant le temps de répétition.

L'inclusion d'un module d'inversion-récupération en séquence satUTE pour la mise en contraste positif de composantes courtes a été proposée. La possibilité de quantification T_2^* de composantes courtes dans la substance blanche d'une tête de souris saine ex vivo en conditions de suppression de composantes longues a été démontrée, et les valeurs de T_2^* et de déplacement chimique sont proches des résultats de Boucneau et coll. [42] en décrivant le signal selon trois composantes en fonction de TE . Une étude visant à évaluer l'impact de la myélinisation par la méthode IR-satUTE permettrait de conclure sur la sélectivité des paramètres et du contraste généré.

Chapitre 6

Méthode 3D IR-UTE Multi-shot

L'emploi d'une impulsion d'excitation non-sélective comporte l'intérêt majeur de permettre des temps d'écho minimum avec l'utilisation d'impulsions rectangulaires courtes. Ainsi, la modalité UTE 3D peut s'avérer avantageuse pour la couverture d'un volume d'intérêt en s'affranchissant des contraintes de sélection de coupe. De plus, la modalité présente un RSB intrinsèquement supérieur à un équivalent 2D comprenant le même nombre de coupes. Cependant, le principal désavantage concerne le temps d'acquisition pouvant devenir prohibitif en acquisition radiale 3D. D'une manière générale, la réponse à cette contrainte consiste en l'emploi d'un temps de répétition court ($TR < 100$ ms), ainsi que d'une accélération en réduisant le nombre de lignes acquises dans l'espace de Fourier. Cette dernière méthode peut cependant devenir pénalisante du fait qu'une réduction importante occasionne des artefacts à la reconstruction. Des méthodes tentent de tirer parti de l'aspect creux de l'espace de Fourier fortement moyenné en son centre ($k = 0$) au travers de reconstructions régularisées [266, 267], mais ces méthodes peuvent sur-lisser le volume résultant, et ne sont à considérer qu'en cas d'une prépondérance en densité de protons de la composante d'intérêt à l'acquisition afin de garantir un RSB suffisant.

Manhard et coll. [268] et Carl et coll. [181] ont tiré parti de l'effet de moyennage du centre de l'espace de Fourier en proposant une adaptation de la méthode 3D IR-UTE consistant en l'acquisition de plusieurs lignes dans une unique répétition (excitations à angles de bascule constants (CFA) dans un module de lecture « Multi-shot » (MS)), et dans le cadre de l'imagerie osseuse. Ce concept a par la suite été repris par Li et coll. [186] dans une séquence IR-PETRA [185] sur le même tissu, avec la particularité de l'inclusion d'une série d'angles de bascule adaptés (AFA) dans le module MS.

De par ses nombreux paramètres et son efficacité pour la suppression de signaux à T_2 longs, la séquence IR-UTE Multi-shot (IR-UTE-MS) peut s'avérer adaptée pour l'exploration quantitative de la myéline. Cependant, un modèle de l'évolution de l'aimantation d'une composante à T_2 court est nécessaire au travers d'un développement des équations de Bloch, et sera présenté en première section de ce chapitre. Par la suite, les deux schémas d'excitation

AFA et CFA seront comparés expérimentalement sur objet test en condition de suppression de la composante T_2 -longue [269]. Enfin, une méthode pour la quantification T_1 d'une composante à T_2 court en condition de suppression d'une composante longue en IR-UTE-MS sera proposée.

6.1 Séquence IR-UTE-MS

La séquence IR-UTE-MS, illustrée en figure 6.1 emploie une suite d'impulsions d'excitation après le module d'inversion. L'aimantation évolue suivant les excitations successives, mais l'acquisition radiale center-out moyenne le signal recueilli, réduisant alors de potentiels effets de la différence d'intensité des aimantations transversales générées.

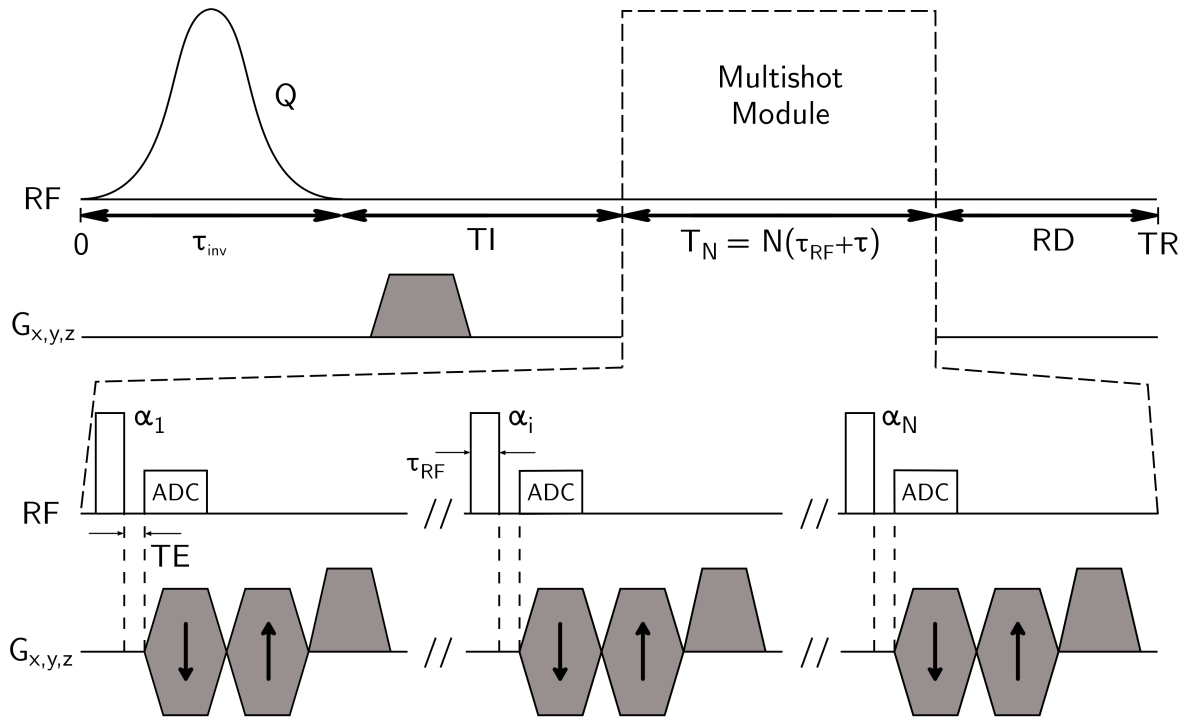


Figure 6.1 – Schéma de séquence IR-UTE-MS.

Le développement des équations de Bloch, sous l'hypothèse d'un spoiling idéal entre chaque excitation, permet d'établir une expression analytique de l'aimantation longitudinale à l'état stationnaire avant la première excitation par :

$$M_{z,1}^- = M_0 \times \frac{(1 - E_I) + E_I(1 - E_R E_\tau)Q + QE_I E_R(1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{N-1} E_\tau^k \prod_{p=N+1-k}^N f_{z,p}}{1 - QE_I E_R E_\tau^N \prod_{p=1}^N f_{z,p}}, \quad (6.1)$$

avec M_0 aimantation à l'équilibre thermique, f_z fonction prenant en compte la relaxation T_2 durant l'excitation lors de la bascule de l'aimantation longitudinale (équation (3.67)), Q efficacité d'inversion, $\{E_I/E_\tau/E_R\} = \{e^{-TI/T_1}/e^{-\tau/T_1}/e^{-RD/T_1}\}$, τ délai entre chaque excitation, TI délai d'inversion, RD délai entre le module d'excitation et TR , et N le nombre de lignes acquises par répétition. L'aimantation avant la i -ème impulsion ($i \in \llbracket 2; N \rrbracket$) est alors donnée par :

$$M_{z,i}^- = M_{z,1}^- E_\tau^{i-1} \prod_{p=1}^{i-1} f_{z,p} + M_0 (1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{i-1} E_\tau^{k-1} A_k, \quad (6.2)$$

où :

$$\begin{cases} A_1 = 1, \\ A_k = \prod_{p=i+1-k}^{i-1} f_{z,p} \quad \text{si } k \geq 1. \end{cases} \quad (6.3)$$

Le signal effectif est relatif à la moyenne des aimantations transversales générées [265, 270], soit pour $TE = 0$ ms :

$$S(S_0, TI, \tau, \tau_{RF}, \tau_{inv}, TR, Q, \alpha, N, T_1, T_2) = S_0 \times \frac{\sum_{i=1}^N M_{z,i}^- f_{xy,i}}{N}, \quad (6.4)$$

où f_{xy} correspond à la fonction analogue à f_z pour la bascule de l'aimantation transversale (équation (3.66)), et $\alpha = \{\alpha_1, \dots, \alpha_N\}$. Le développement de ces équations est donné en Annexe C.

Dans le cas où la composante excitée est saturée par l'impulsion d'inversion ($Q = 0$), l'expression de $M_{z,1}^-$ se réduit alors à :

$$M_{z,1}^- = M_0 \times (1 - E_I). \quad (6.5)$$

Dans ce qui suit, il sera distingué deux schémas principaux d'excitation en IR-UTE-MS :

- CFA : les angles de bascule successifs sont constants ($\alpha_i = \alpha, \forall i$) ;
- AFA : les angles de bascule successifs varient de façon adaptée.

Comparaison IR-UTE et IR-UTE-MS

La séquence IR-UTE-MS peut être employée à deux fins principales : accélération de l'IR-UTE à TR constant, ou élongation du TR à temps d'acquisition constant. Le second point se révèle avantageux dans la mesure où la dynamique de récupération de l'aimantation longitudinale de la composante courte est conditionnée par le délai TI , lui-même optimisé pour la suppression de la composante longue. Il s'agit d'un point critique dans le mécanisme IR-UTE, car l'efficacité de la séquence pour la génération du signal d'intérêt est définie par

ce délai. Par exemple, pour une impulsion d'inversion de 8 ms ($Q = -1$), une impulsion d'excitation instantanée, et un $TR = 50$ ms, la suppression d'une composante longue à $T_1 = 1000$ ms nécessite un $TI = 20,8$ ms (équation (3.77)).

Ainsi, à temps d'acquisition constant, un TR plus important aboutit à une récupération (TI) plus longue, et présente donc plus de signal exploitable par une composante courte saturée ou partiellement inversée pour la lecture. C'est cet aspect qui caractérise l'intérêt de la séquence IR-UTE-MS.

En figure 6.2 est présenté un exemple de rapport entre les aimantations transversales d'une composante courte résultante en IR-UTE-MS et en IR-UTE en fonction de TR , à temps d'acquisition identique. Ainsi, pour un TR fixe en IR-UTE-MS, le temps de répétition équivalent en IR-UTE est alors de TR/N , où N est le nombre d'excitations dans le module MS. Les quantités M_{xy} sont calculées selon la moyenne des aimantations transversales générées après chaque impulsion, et simulées selon les paramètres suivants : $T_1^S/T_2^S = 300/0,5$ ms, $\tau = 5$ ms, $\tau_{RF}/\tau_{inv} = 0,03/8$ ms. La composante d'intérêt est supposée saturée par l'inversion adiabatique ($Q = 0$). En IR-UTE-MS, le module MS est composé de cinq impulsions en schéma CFA. Une variation de l'aimantation générée est à prévoir selon l'angle appliqué. Cette variation est évaluée selon un angle α constant de 10, 40 et 80°. En IR-UTE, un unique angle $\alpha = 90^\circ$ est employé afin de générer le maximum d'aimantation transversale. Enfin, et en première approche, le délai TI optimal dans les deux méthodes est évalué pour chaque valeur de TR (variant de 50 à 1000 ms) afin de supprimer une composante à T_2 long tel que $T_1^L = 1000$ ms, et selon l'équation (6.4) [265] :

$$\hat{TI} = \underset{TI}{\operatorname{argmin}} \|S(S_0, TI, \tau, \tau_{RF}, \tau_{inv}, TR, Q, \alpha, N, T_1, T_2)\|_2^2, \quad (6.6)$$

en supposant une inversion parfaite de la composante longue ($Q = -1$), ainsi qu'un spoiling idéal avant chaque excitation. Cette hypothèse de spoiling en IR-UTE-MS est cependant incorrecte du fait que la composante longue est excitée à intervalles de temps faibles ($\tau < T_2^L$), alors que son aimantation longitudinale est non-nulle lors de la série d'excitations. Une approche itérative sur TI est employée à l'aide de l'algorithme EPG en fonction des paramètres de séquence afin d'annuler l'aimantation transversale moyenne, avec une phase des impulsions successives fixée à $\phi_0 = 0^\circ$.

Il apparaît qu'une quantité de signal supérieure est systématiquement générée en IR-UTE-MS dans la composante courte pour $\alpha = 40^\circ$ et dans la gamme de TR étudiée. Les deux autres angles semblent moins performants lorsque le temps de répétition est allongé, essentiellement du fait que la suite d'impulsions ne génère pas suffisamment d'aimantation ($\alpha = 10^\circ$), ou alors la sature lors des excitations successives ($\alpha = 80^\circ$).

Cette dépendance soulève alors la question de l'angle optimal pour l'excitation CFA, ou encore de l'existence d'un schéma plus adapté.

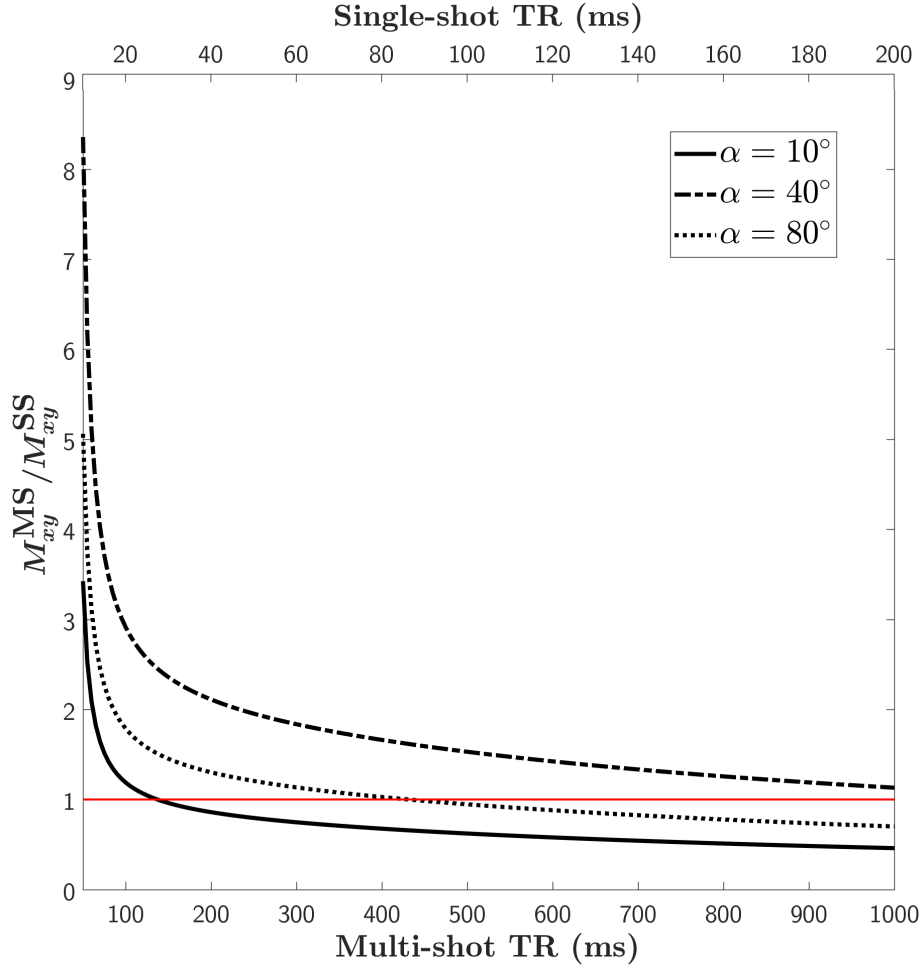


Figure 6.2 – Rapport des aimantations transversales théoriquement générées en séquence IR-UTE-MS (M_{xy}^{MS}) et IR-UTE (M_{xy}^{SS}) en fonction de TR pour un temps d’acquisition identique ($N = 5$), et pour un angle α constant en IR-UTE-MS et $\alpha_{IR} = 90^\circ$ en IR-UTE. Une saturation de la composante courte ($Q = 0$) est supposée suivant l’impulsion d’inversion ($\tau_{inv} = 8$ ms). La ligne rouge indique le rapport d’égalité des aimantations entre les deux méthodes $M_{xy}^{MS} = M_{xy}^{SS}$.

6.2 Schémas d’excitation en IR-UTE-MS

Li et coll. [186] ont proposé un schéma d’excitation à angles adaptés dans le train d’impulsions du module MS. L’objectif de ce schéma, tel qu’initialement proposé, consiste à maximiser la quantité de signal générée de la composante T_2 courte dans le train d’impulsions en la considérant préalablement saturée par l’inversion, mais aussi de maintenir l’aimantation transversale constante après chaque impulsion. Cependant, l’absence de constance n’a vraisemblablement pas d’impact à l’image, comme indiquent les résultats et discussions des références [186, 181, 216, 268, 271, 270]. De plus, le schéma AFA nécessite un a priori sur les constantes T_1^S et

T_2^S , en plus d'une hypothèse de saturation de la composante courte après l'inversion ($Q = 0$).

Dans cette section, il sera proposé une comparaison des deux schémas AFA et CFA en termes de génération de quantité de signal sur une composante à T_2 court, et en condition de suppression du signal d'une composante longue.

Théorie

L'algorithme permettant l'établissement de la suite d'angles de bascule dans le schéma AFA consiste en une recherche par dichotomie [186]. Sous l'hypothèse d'une saturation de la composante courte après inversion, et en fixant $M_0 = 1$, la forme complète de la recherche est donnée en algorithme 1.

Algorithme 1 Estimation des angles $\{\alpha_1, \dots, \alpha_N\}$ en schéma d'excitation AFA

- 1: **entrées** : propriétés du tissu à T_2 court (T_1^S/T_2^S), paramètres de séquence ($TI/TR/\tau/\tau_{RF}/\tau_{inv}/N$), et contrainte de l'imageur en termes d'angle maximal (α_{\max})
 - 2: **sorties** : série d'angles $\{\alpha_1, \dots, \alpha_N\}$
 - 3: **initialisation** : calcul des aimantations limites $M_{\min} = 0$ et $M_{\max} = 1 - e^{-TI/T_1}$
 - 4: **tant que** $|M_{\min} - M_{\max}| > \text{seuil}$ **faire**
 - 5: calcul de l'aimantation cible $M_{\text{mid}} = (M_{\min} + M_{\max})/2$
 - 6: **pour** i de 1 à N **faire**
 - 7: résolution de $\alpha_i = \text{argmin} \|M_{z,i} f_{xy,i} - M_{\text{mid}}\|_2^2$
 - 8: calcul de $M_{z,i+1} = 1 - (1 - M_{z,i} f_{z,i}) e^{-\tau/T_1}$
 - 9: **fin**
 - 10: **si** $\exists i \mid \alpha_i > \alpha_{\max}$ **alors**
 - 11: $M_{\max} = M_{\text{mid}}$
 - 12: **sinon**
 - 13: $M_{\min} = M_{\text{mid}}$
 - 14: **fin**
 - 15: **fin**
-

Matériels et méthodes

L'établissement des paramètres respectifs des schémas CFA et AFA est donné en figure 6.3.

Afin de quantifier la différence de signal entre les deux schémas, un rapport, R , est défini par :

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N M_{xy,i}^{AFA,S} - \sum_{i=1}^N M_{xy,i}^{CFA,S}}{\sum_{i=1}^N M_{xy,i}^{CFA,S}}, \quad (6.7)$$

où $M_{xy,i}^{AFA,S}$ et $M_{xy,i}^{CFA,S}$ sont les aimantations transversales de la composante courte après la i -ème excitation du train d'impulsions.

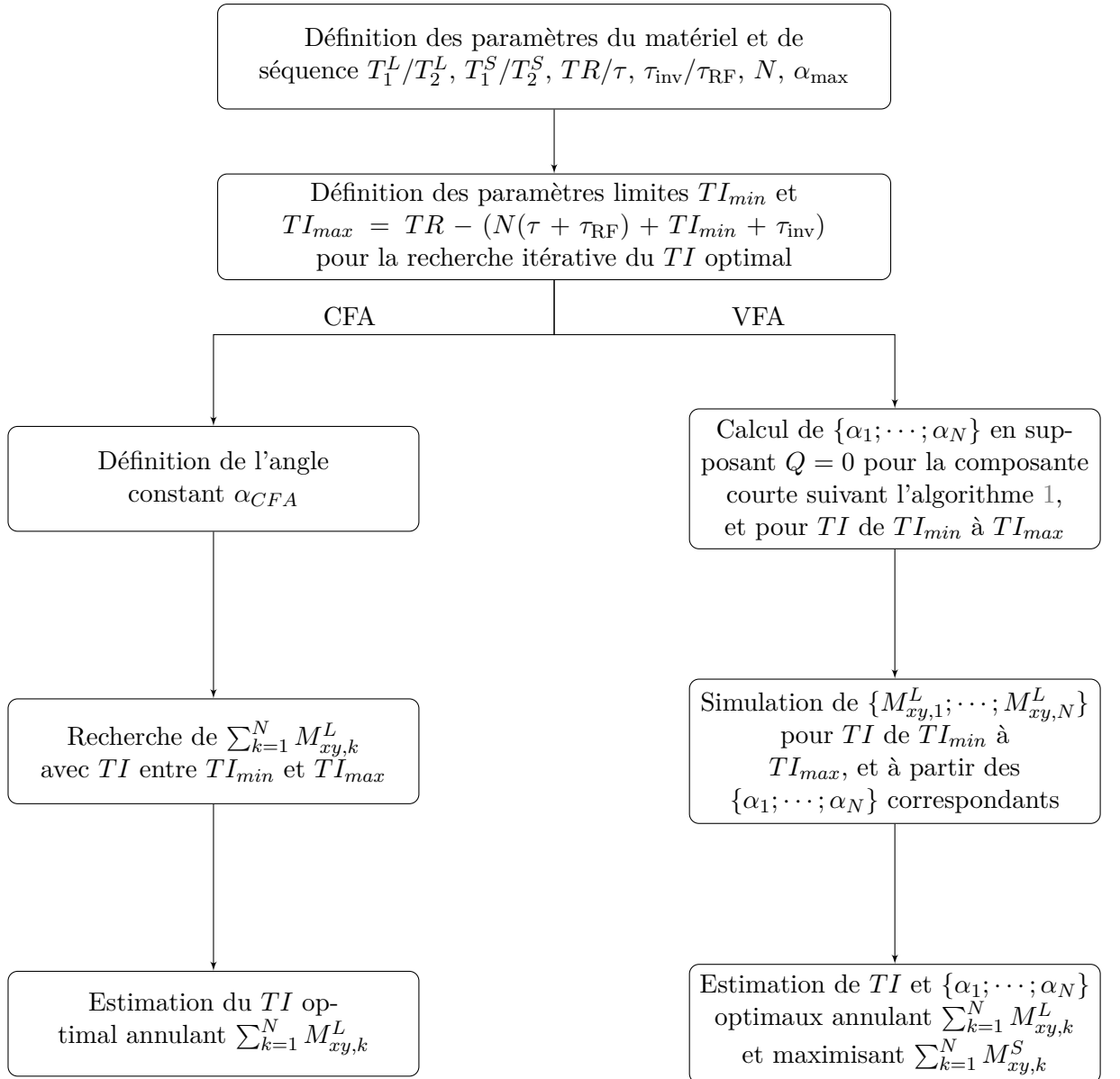


Figure 6.3 – Logigramme pour la recherche des paramètres optimaux en IR-UTE-MS selon les schémas d’excitation.

Un fantôme composé d’un échantillon de Lego ($T_1^S/T_2^S \approx 300/0,3$ ms) immergé dans un gel d’eau dopée (1,5% agar-agar, 0,5 mM Ni^{2+} ; $T_1^L/T_2^L = 1400/70$ ms) est utilisé sur le même imageur décrit en chapitre 4.2, et à partir d’une antenne volumique en émission-réception 72-mm (Bruker, Ettlingen). Les paramètres de séquence sont : $TR/TE = 200/0,01$ ms, $N = 5$, $\tau = 5$ ms, $\tau_{RF} = 0,05$ ms, impulsion d’inversion HS1 ($BW = 5$ kHz, $\tau_{inv} = 15,57$ ms), $\alpha_{max} = 90^\circ$, taille de matrice = 128x128x128, taille des voxels = 250x250x500 μm^3 , bande passante en réception = 150 kHz, 34087 projections radiales (temps d’acquisition par volume = 91 min, 4 accumulations). Les paramètres spécifiques sont :

- CFA : $\alpha_{CFA} = 10/20/30/40/50/60/70/80^\circ$ avec des TI respectifs de $TI = 79,5/76,3/75,5/74,0/72,1/70,5/69,3/68,3$ ms ;
- AFA : $\{\alpha_1; \dots; \alpha_5\} = \{29,8; 33,3; 38,6; 48,1; 90,0^\circ\}$ avec $TI = 69,5$ ms.

Le rapport R est estimé en expérience par le signal moyen dans une région d'intérêt dessinée dans l'échantillon de Lego. À une fin de comparaison, un volume en séquence 3D-SPGR a été acquis avec les mêmes paramètres de géométrie, et pour $TR/TE = 30/3$ ms et $\alpha = 20^\circ$.

Résultats

La figure 6.4 montre les résultats expérimentaux et simulés du rapport R en fonction de α_{CFA} , ainsi que les vues axiales du fantôme. En condition de suppression de la composante longue, un signal plus important est systématiquement généré dans la composante courte, avec un rapport R minimum de 9,8 % pour $\alpha_{CFA} = 40^\circ$. La courbe simulée semble relativement bien suivre la tendance de la courbe expérimentale, suggérant une modélisation adéquate de la séquence IR-UTE-MS.

Discussion

Dans cette expérience, le schéma AFA a systématiquement fourni plus de signal dans la composante courte que le schéma CFA.

La différence entre les courbes expérimentales et simulées du signal de la composante à T_2 court est attribuée aux déviations sur les a priori considérés T_1^S et T_2^S de l'échantillon de Lego. De surcroît, une distribution de composantes T_2 est a priori attendue dans le matériau, et les effets de saturation après inversion peuvent être remis en cause. L'apport d'a priori sur cette distribution permettrait de mieux modéliser le comportement de l'aimantation résultante.

Ces aspects peuvent devenir très contraignants pour l'établissement de la série d'angles dans le schéma AFA. En effet, l'hypothèse $Q = 0$ est indispensable pour la recherche de la série d'angles par dichotomie, car elle fournit un état initial (M_{\max}) à l'algorithme. Sans cette condition, une dépendance de l'aimantation après récupération (TI) par rapport aux événements de la précédente répétition est induite, et complexifie conséquemment l'algorithme.

Le schéma AFA présenté dans cette expérience a été considéré dans un cas limite tel que $\alpha_{\max} = 90^\circ$. La durée d'excitation devant être la plus courte possible, les imageurs cliniques actuels pourraient présenter des difficultés à fournir la puissance nécessaire, réduisant alors l'efficacité du schéma. Par exemple, la limite $\alpha_{\max} = 40^\circ$ dans la publication d'origine [186] fournit alors un rapport $R = -1$ % pour $\alpha_{CFA} = 40^\circ$ et pour les paramètres utilisés en expériences.

Deux schémas d'excitations ont été proposés dans cette section. L'effet de moyennage offrant un degré de liberté supplémentaire, il est avantageux d'établir un schéma maximisant

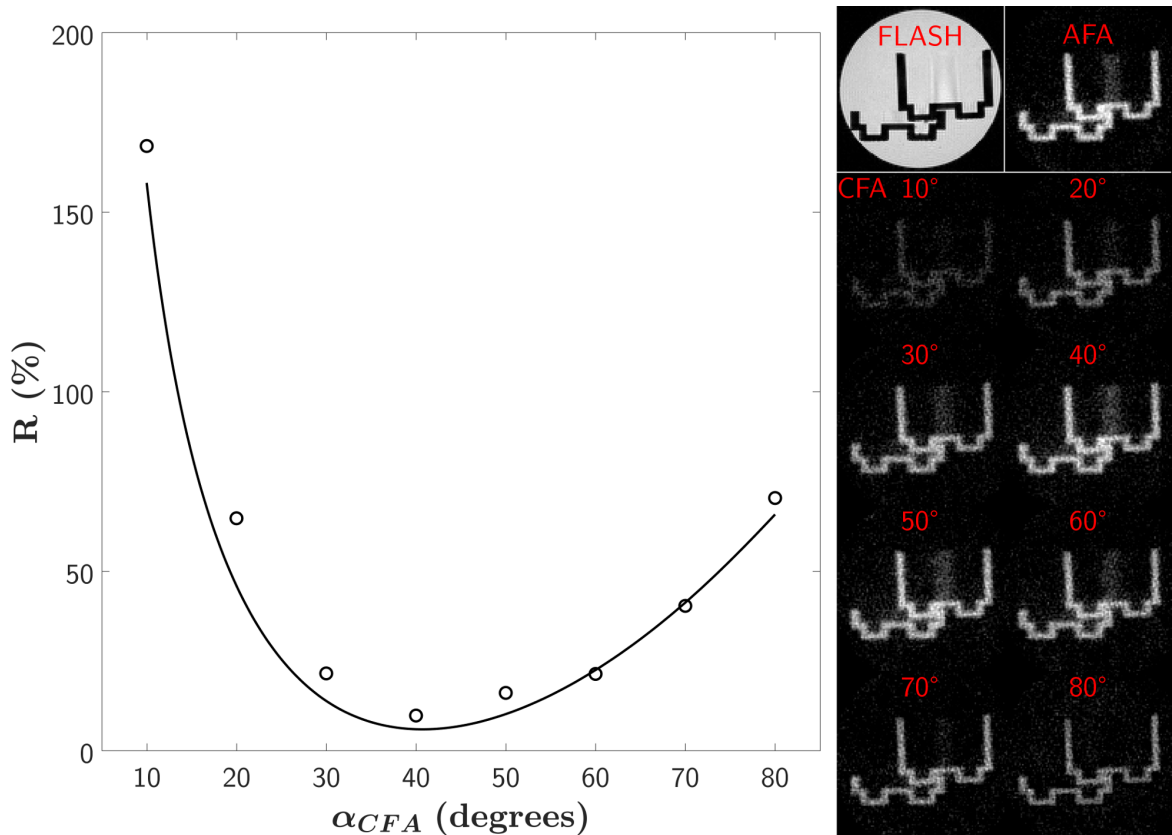


Figure 6.4 – Rapport R simulé (ligne solide) et expérimental (cercles) selon α_{CFA} (gauche), et vues axiales des acquisitions en SPGR, AFA et CFA (droite). La même dynamique est utilisée pour images acquises en IR-UTE-MS.

le signal total moyen généré dans la composante courte. Une première approche permettant de rendre le schéma CFA plus efficace — sous l’hypothèse d’une saturation $Q = 0$ — consisterait à appliquer arbitrairement un angle de bascule de 90° sur la dernière excitation du train afin de récupérer au mieux le signal de l’aimantation résiduelle disponible. Il demeure par ailleurs complexe d’implémenter une méthode d’estimation d’une série optimale d’angles de bascule pour la maximisation du signal d’une composante courte, puisqu’elle nécessite des a priori ($T_1^S/T_2^S/Q$) pour établir la fonction coût. En dépit d’un intérêt dans la problématique de génération maximisée de signal d’une composante courte en schéma AFA, la nécessité de connaissance de ces a priori se révèle être contraignante, en plus de n’apporter qu’un gain d’environ 10 % dans la condition la moins avantageuse. De plus le schéma CFA demeure plus aisé à implémenter, et sera par conséquent utilisé pour l’imagerie de la myéline en chapitre 8.

6.3 Quantification T_1 en IR-UTE-MS

Parmi les métriques d'intérêt pour la caractérisation d'une composante à T_2 court, la constante de relaxation T_1 est indispensable pour la quantification de la densité relative de protons, et jusqu'à présent peu abordée dans la littérature concernant la myéline [43]. Dans ce tissu mixte, une suppression de la composante longue demeure indispensable, et c'est en cela que l'IR-UTE-MS révèle son intérêt.

L'objectif de cette section est de proposer une méthode de quantification T_1 d'une composante à T_2 court en condition de suppression d'une composante longue à partir de la séquence IR-UTE-MS. Les expériences *in vitro* seront menées sur un échantillon d'os cortical.

Théorie

Afin de s'affranchir de la nécessité d'a priori à propos de la distribution de T_2 dans l'objet imagé, une seule composante courte est considérée, et les impulsions d'excitation sont supposées suffisamment courtes pour négliger la relaxation durant l'excitation ($f_{z,i} \approx \cos(\alpha_i)$; $f_{xy,i} \approx \sin(\alpha_i)$). Le modèle de l'aimantation longitudinale avant la i -ème impulsion ($i \in \llbracket 2; N \rrbracket$) ainsi considéré est donné par l'équation (6.2) :

$$M_{z,i}^- = M_{z,1}^- E_\tau^{i-1} \prod_{p=1}^{i-1} \cos(\alpha_p) + M_0 (1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{i-1} E_\tau^{k-1} A_k, \quad (6.8)$$

avec :

$$M_{z,1}^- = M_0 \times \frac{(1 - E_I) + E_I(1 - E_R E_\tau)Q + Q E_I E_R (1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{N-1} E_\tau^k \prod_{p=N+1-k}^N \cos(\alpha_p)}{1 - Q E_I E_R E_\tau^N \prod_{p=1}^N \cos(\alpha_p)}. \quad (6.9)$$

Le modèle du signal acquis en IR-UTE-MS est alors donné, pour $TE = 0$ ms, par :

$$S^N(S_0, T_1, Q) = \frac{S_0}{N} \left| \sum_{i=1}^N M_{z,i}^-(T_1, Q) \sin(\alpha_i) \right|, \quad (6.10)$$

où S_0 est une constante, T_1 la constante de relaxation de l'espèce imagée, Q l'efficacité de l'inversion, N le nombre d'excitation du module MS, et α_i l'angle de bascule de la i -ème impulsion. Ainsi, l'estimation paramétrique est effectuée par minimisation au sens des moindres carrés selon les signaux acquis $\mathbf{s} = [s_1, \dots, s_n]^T$:

$$\{\hat{S}_0; \hat{T}_1; \hat{Q}\} = \underset{S_0, T_1, Q}{\operatorname{argmin}} \|S^N - \mathbf{s}\|_2^2. \quad (6.11)$$

Matériels et méthodes

Un échantillon d'humérus humain (obtenu par un programme du don de corps à la science auprès de l'Institut d'Anatomie de la faculté de médecine de Strasbourg), dont les tissus et la moelle ont été retirés, est immergé dans un gel d'eau dopé (1,5% agar-agar, 0,5 mM Ni²⁺ ; $T_1^L/T_2^L = 1400/70$ ms) et utilisé sur le même imageur décrit en chapitre 4.2, et à partir d'une antenne volumique en émission-réception 72-mm (Bruker, Ettlingen).

Les paramètres de séquence fixes sont : taille de matrice = 128x128x128, taille des voxels = 300x300x500 μm^3 , $TE = 0,01$ ms, $\tau = 5$ ms, $\tau_{\text{RF}} = 0,03$ ms, et une impulsion d'inversion HS1 ($BW = 5$ kHz, $\tau_{\text{inv}} = 15,57$ ms).

Afin d'établir d'une première estimation T_1 , l'échantillon est imagé à partir de la séquence IR-UTE ($N = 1$) pour $\alpha = 90^\circ$, $TR = 200$ ms, et une série de $TI = 10/30/50/80/110/140/170$ ms (17118 projections, temps d'acquisition par volume = 57 min). Les paramètres S_0 , T_1 et Q sont alors estimés à partir de l'équation (6.11).

En IR-UTE-MS, l'estimation du signal de l'os est effectuée en condition de suppression du signal de la composante à T_2 long. Quatre expériences sont effectuées, avec $N = 5$, $\{\alpha_1; \dots; \alpha_N\} = \{20,0; 37,5; 55,0; 72,5; 90,0^\circ\}$, et $TR = 200/300/400/500$ ms (34242 projections, et temps d'acquisition respectif par volume de 23,0/34,5/46,0/57,5 min). Le TI optimal est estimé de façon itérative selon ces paramètres et à partir de l'algorithme simulant les états de configuration. La série de TI s'élève respectivement à $TI = 72,1/112,0/155,0/196,8$ ms.

Le modèle en équation (6.10) étant basé sur la série d'angles de bascule, une correction de celle-ci est effectuée à l'aide d'une cartographie B_1 dans l'os cortical à partir d'une séquence AFI-UTE [272]. La séquence et l'estimation s'apparentent à celles définies en Annexe A avec un module de lecture UTE. Les paramètres de séquence sont $TR_1/TR_2/TE = 7/35/0,01$ ms, $\alpha = 60^\circ$, et $\tau_{\text{RF}} = 0,03$ ms.

Le signal estimé dans l'os cortical correspond au signal moyen extrait dans une région d'intérêt. Les résultats sont exprimés sous la forme (paramètre estimé \pm borne de Cramér-Rao).

Résultats

La figure 6.5 illustre les courbes expérimentales et estimées selon les méthodes IR-UTE et IR-UTE-MS, ainsi que les vues axiales de l'échantillon. La méthode AFI-UTE a permis d'estimer un B_1^{rel} de $0,96 \pm 0,01$ dans la région d'intérêt correspondante. Les estimations de T_1 et Q sont similaires dans les deux séquences, avec respectivement $T_1 = 138,0 \pm 20,1$ et $Q = -0,24 \pm 0,02$ en IR-UTE, et $T_1 = 140,0 \pm 9,7$ et $Q = -0,22 \pm 0,05$ en IR-UTE-MS. Chaque estimation présente un coefficient de corrélation $R_{\text{adj}}^2 > 0,99$.

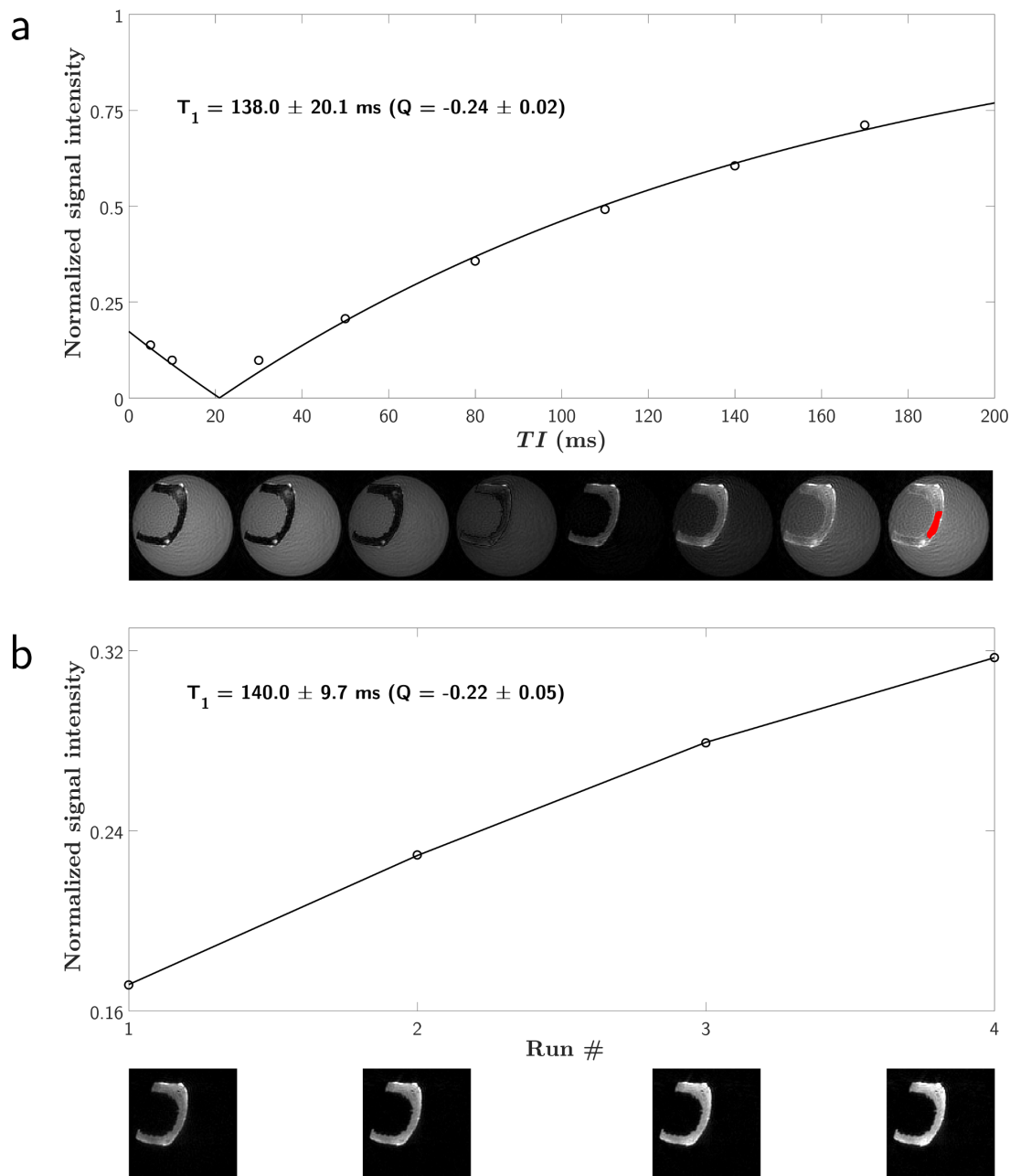


Figure 6.5 – Courbes expérimentale et estimée, et vues axiales respectives en IR-UTE (a) et IR-UTE-MS (b). Les signaux sont normalisés par les paramètres estimés S_0 respectifs. La région d'intérêt utilisée est dessinée en rouge sur la dernière vue axiale en IR-UTE.

Discussion

l'IR-UTE-MS a permis une quantification T_1 d'une composante courte en conditions de suppression d'une composante à T_2 long. En dépit de paramètres estimés T_1 et Q proches dans les deux modalités IR-UTE, une seule composante T_1 est considérée, et sa valeur moyenne

demeure plus faible qu'à 3 T sur fémur bovin in vitro ($T_1 \approx 213$ ms en VFA-UTE avec correction B_1 [272], $T_1 \approx 266$ ms en IR-UTE [47], $T_1 \approx 253$ ms en SR-UTE [47], et $T_1 \approx 193$ ms en VTR-UTE [215]). Han et coll. [273] ont estimé un T_1 prenant des valeurs d'environ 120 à 150 ms avec l'élévation de la température de l'échantillon de 25 à 70°, à 3 T et en VFA-UTE sans correction B_1 . Cette dynamique est plus proche des valeurs estimées dans les expériences présentées en tenant compte de la température de l'échantillon ($\approx 20^\circ$) et du champ plus élevé (7 T). Une étude à 7 T est donnée par Seifert et coll. [274], et distingue deux composantes correspondant respectivement à l'eau piégée dans les pores ($T_1/T_2 \approx 1790/1,30$ ms) et l'eau liée à la matrice organique ($T_1/T_2 \approx 400/0,37$ ms). La disparité des valeurs proposées dans la littérature peut être attribuée à la séquence et aux modèles employés : l'os cortical présente a priori deux composantes majoritaires et distinctes, et leurs aimantations sont pondérées par le module d'inversion ou de saturation [275], ainsi que par la condition d'état stationnaire des aimantations.

Le modèle proposé peut être décliné de façon à tenir compte du comportement réel bi-compartimental de l'os cortical, au coût d'un plus grand nombre de paramètres à estimer. Le fait de conserver un degré de liberté sur l'efficacité de saturation Q demeure indispensable pour la quantification T_1 , et sa valeur dépend vraisemblablement de l'impulsion d'inversion employée (voir section 3.5.1). Ce point est à mettre en contraste avec l'hypothèse souvent admise d'une saturation ($Q = 0$), biaisant ainsi l'estimation T_1 [47]. Cependant, en IR-UTE, une seule composante peut être estimée selon le modèle étendu à deux composantes (à partir de l'équation (6.10) adaptée et pour $N = 1$). L'eau piégée dans les pores ($T_2 > 1$ ms) étant néanmoins présente dans l'expérience in vitro, il est possible que le schéma d'estimation basé sur une inversion provoque un effet de filtrage sur les composantes manipulées [275].

Dans cette étude, l'effet de relaxation durant l'excitation est approximé par une inhomogénéité de champ B_1 estimée en AFI-UTE. L'inclusion des effets réels de relaxation peut être effectuée, au coût d'a priori nécessaire sur les valeurs de T_2 en présence et d'une complexification du modèle.

6.4 Conclusion

La séquence IR-UTE-MS démontre une efficacité théorique importante pour la génération de signaux dans les composantes courtes en comparaison à la séquence IR-UTE à temps d'acquisition identique. Au travers d'une modélisation appropriée de l'évolution des aimantations en jeu en profitant de l'effet de moyennage en acquisition radiale, une suppression d'une composante aqueuse et une étude de l'évolution de la quantité de signal dans une composante à T_2 court a été accomplie. Dans le cas présenté sur objet test, le schéma d'excitation AFA en condition favorable ($\alpha_{\max} = 90^\circ$) ne pourvoit pas une quantité de signal significativement supérieure au schéma CFA, et nécessite la connaissance d'a priori pour son

établissement. Par la suite, la possibilité d'une quantification T_1 dans une composante courte en IR-UTE-MS a été démontrée en condition de suppression d'une composante aqueuse. La méthode demeure à évaluer pour l'exploration de la myéline en condition de suppression des composantes longues. Une telle étude est de surcroît absente de la littérature concernant cette application, la méthode étant plus largement employée en applications ostéo-articulaires [268, 270, 265, 276, 186].

Ces développements méthodologiques et résultats préliminaires démontrent l'intérêt de la méthode pour l'imagerie de la myéline. Malgré une amélioration en termes de quantité de signal dans la composante d'intérêt et une déposition d'énergie moindre en comparaison à la séquence IR-UTE, la méthode est toujours basée sur l'emploi d'une inversion adiabatique marquant une perturbation de l'aimantation des composantes courtes. Il en résulte une contrainte se traduisant par une limitation inhérente de la quantité de signal disponible dans la composante d'intérêt, ainsi qu'un effet de filtrage de ces espèces [275].

La suppression physique et efficace d'une espèce à T_2 long est accomplie à partir d'impulsions d'inversion. D'autres schémas proposent une atténuation des composantes contaminantes, comme abordé en section 3.5.3, mais demeurent limitées et pénalisantes en termes de RSB. Ainsi, le développement d'un schéma de suppression de composantes à T_2 long répondant à ces limitations serait d'un grand intérêt.

Chapitre 7

Méthode 3D Diff-UTE

La méthode exclusivement employée dans la littérature pour la suppression physique de composantes à T_2 long en séquence IRM-UTE est basée sur le module de préparation inversion-récupération. Cette méthode est efficace, simple d'implémentation, et peut être déclinée pour le filtrage de composantes courtes en UTE (e.g., dans l'os cortical [264, 277, 268, 278]).

Dans le cadre de l'imagerie de la myéline, la suppression de composantes longues est nécessaire pour l'observation directe des composantes courtes. Comme précédemment abordé, le module d'inversion-récupération est pénalisant pour la maximisation de l'aimantation dans de telles composantes.

Lors du développement et de la modélisation des séquences implémentées au cours de la thèse, il est apparu un comportement remarquable de l'aimantation transversale dans une séquence UTE préparée par une impulsion rectangulaire conventionnelle. En effet, en fonction de la pondération en diffusion induite par les gradients de spoil dans cette séquence, l'aimantation peut être modulée afin d'annuler le signal consécutif à l'excitation précédant la lecture.

L'objet de ce chapitre est l'étude de cette séquence 3D (Diff-UTE [279]) dans sa capacité de suppression de composantes T_2 -longues et diffusives, ainsi que dans ses limitations. Une comparaison en termes de génération de quantité de signal dans les composantes courtes par rapport à la méthode IR-UTE conventionnelle est présentée. Enfin, une quantification T_2^* de l'os cortical et de la substance blanche d'une tête de souris ex vivo saine en condition de suppression de composantes à T_2 long est proposée [280].

7.1 Séquence Diff-UTE

La séquence Diff-UTE, illustrée en figure 7.1, est composée d'une longue impulsion rectangulaire ($\tau_1 > T_2^S$) de préparation, suivie d'une impulsion courte (τ_2) précédant la lecture radiale. La séquence peut s'apparenter à celle de l'AFI décrite en Annexe A, à l'exception que les deux angles de bascule sont différents ($\alpha_1 \neq \alpha_2$), et que la lecture est effectuée unique-

ment après la seconde impulsion. De fait, le spoiling de gradient et de RF, ainsi que les délais internes (TR_1/TR_2) suivent rigoureusement les mêmes règles que l'AFI afin de garantir un état stationnaire de la composante longue. L'objectif de la séquence est de permettre la suppression de cette composante, tout en garantissant la maximisation de la composante courte.

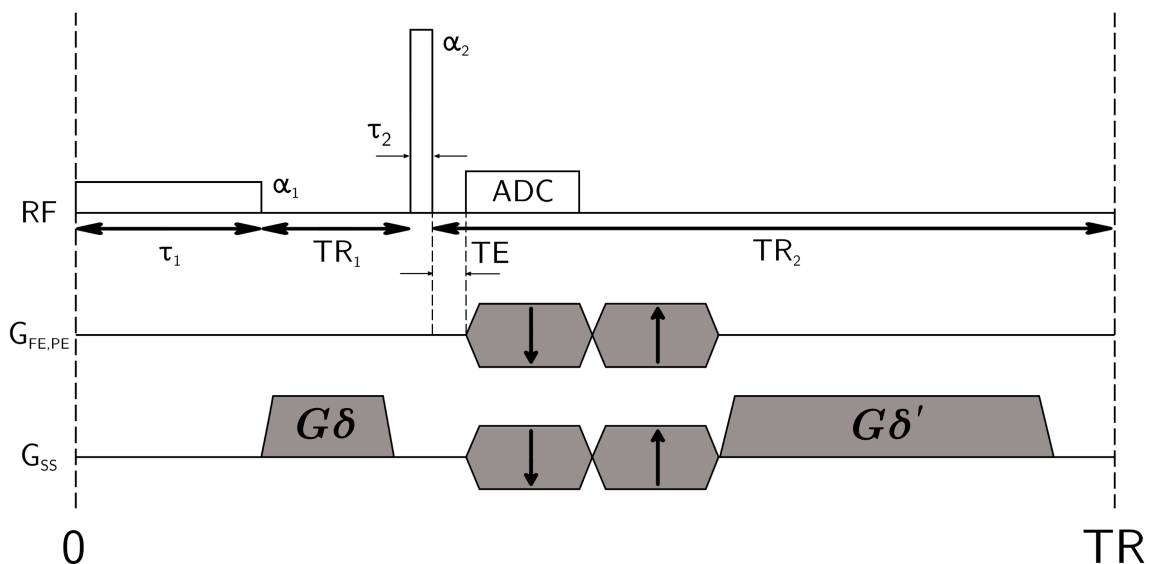


Figure 7.1 – Schéma de séquence Diff-UTE. Les gradients de spoil employés pour la pondération de diffusion sont repérés après l'impulsion de préparation ($G\delta$), et avant la fin de la répétition ($G\delta'$).

Les composantes ayant des densités de protons respectivement différentes, les quantités de signal seront désignées par S^L pour la composante longue et S^S pour la composante courte, et quantifiées respectivement en $\%M_0$.

Enfin, afin déterminer la suppression d'un signal, un seuil arbitraire est fixé pour $S^L < 0,05\%M_0$.

Description du signal à T_2 court

En considérant une extinction totale de la composante courte avant chaque excitation ($\{TR_1; TR_2\} > 5 \times T_2^S$), son aimantation longitudinale peut être définie, comme développé en Annexe B, par :

$$M_z^S = M_0 \times \frac{(1 - E_s) + E_s(1 - E_w)f_{z_1}}{1 - f_{z_1}f_{z_2}E_sE_w}, \quad (7.1)$$

où $E_s = e^{-TR_1/T_1^S}$, $E_w = e^{-TR_2/T_1^S}$, et f_{z_i} est la fonction tenant compte de la relaxation durant l'excitation rectangulaire de durée τ_i et d'angle α_i (équation (3.67)). Le signal généré peut alors être modélisé, à $TE = 0$ ms, par :

$$S^S = S_0 \times M_z^S f_{xy,2}, \quad (7.2)$$

où f_{xy} est la fonction analogue à f_z pour l'aimantation transversale (équation (3.66)).

Ainsi, la maximisation du signal de la composante T_2 -courte, après définition de α_1 et des paramètres de séquence, se résume à :

$$\hat{\alpha}_2 = \operatorname{argmax}_{\alpha_2} \|S^S\|_2^2. \quad (7.3)$$

Description du signal à T_2 long

Après définitions des paramètres relatifs aux délais et aux angles de bascule dans la séquence, la condition d'état stationnaire de la composante longue est exploitée pour sa suppression. En effet, un degré de liberté supplémentaire n'ayant théoriquement pas d'impact sur la composante courte concerne les gradients de spoil avant chaque excitation. Ceux-ci peuvent être modulés afin d'induire une pondération de diffusion sur l'aimantation de la composante longue. Cet aspect est plus aisément décrit au travers du formalisme EPG. À cet effet, l'aimantation transversale immédiatement après l'impulsion précédant la lecture peut être formulée par :

$$F_0^+ = \cos^2(\alpha_2/2)F_0^- + e^{2i\Phi} \sin^2(\alpha_2/2)^2 F_0^{*-} - ie^{i\Phi} \sin(\alpha_2)Z_0^-, \quad (7.4)$$

où F_0^- et Z_0^- sont fonctions de α_1 , α_2 , Φ (la phase de l'impulsion, suivant le schéma décrit en équation (A.7)), TR_1 , TR_2 , T_1^L , T_2^L , des aires de gradients $G\delta$ et $G\delta'$, et des caractéristiques de diffusion du tissu. Ainsi, générer une quantité $|F_0^+| = 0$ impliquerait une suppression de la composante longue. Cependant, il n'existe aucune expression analytique triviale pour F_0^- et Z_0^- à l'état stationnaire, et la quantité F_0^+ est alors explorée numériquement. La condition de suppression peut être atteinte suivant des paramètres établis, et pour un incrément de phase RF Φ_0 (en degrés) tel que :

$$\Phi_0 = k \times \frac{360}{(n+1)}, \quad (7.5)$$

où $k \in \mathbb{Z}$, et $n = TR_2/TR_1 \geq 2$.

Dans ce qui suit le coefficient de diffusion D correspondra à celui de la diffusion apparente dans l'unique direction de spoil employée (i.e., (Oz)). De plus, la pondération de diffusion sera quantifiée en termes de moment de gradient $G\delta$, correspondant à celui appliqué durant le délai TR_1 . Afin de maintenir une condition d'état stationnaire, le rapport $G\delta'/G\delta$ est fixé à $n = TR_2/TR_1$, de façon similaire à la séquence AFI [281].

Enfin, et selon une géométrie isotrope et une bande passante en réception fixée, le moment minimum $(G\delta)_{\min}$ dans le segment de préparation pour générer un déphasage de 2π dans un voxel est donné par :

$$(G\delta)_{\min} = G_{\text{read}}\tau_{\text{read}}, \quad (7.6)$$

où G_{read} et τ_{read} sont respectivement l'amplitude maximale et la durée d'un des gradients de

lecture. Le moment minimum appliqué dans le segment de lecture est alors égal à $n \times (G\delta)_{\min}$, aboutissant à un équivalent de b-valeur d'ordre 0 (voir équation (2.84)) d'un ordre n^3 fois plus grand que celui induit par la lecture dans son segment. Par conséquent, l'effet de diffusion par les gradients de lecture est négligé.

Hypothèses principales

Dans ce qui suit, les hypothèses suivantes en séquence Diff-UTE (résumées en table 7.1) sont considérées :

- **Composante T_2 -courte** : les populations des états transverses sont considérées nulles avant chaque excitation par décroissance T_2 ($\{TR_1; TR_2\} > 5 \times T_2^S$), et la contribution d'éventuels phénomènes de diffusion est alors négligée. Ainsi, l'évolution de son aimantation est modélisée par l'équation (7.1), et dépend exclusivement de τ_1 , τ_2 , α_1 , α_2 , T_1^S , T_2^S et des délais de séquence.
- **Composante T_2 -longue** : son aimantation est affectée par la pondération de diffusion des gradients $G\delta$ et $G\delta'$, α_1 et α_2 , D , T_1^L , T_2^L et les délais de séquence. Les effets de relaxation durant les excitations sont négligés.

Composante	T_2 court	T_2 long
Paramètres	T_1^S (\searrow), T_2^S (\nearrow)	T_1^L , T_2^L , D
Impulsions RF	α_1 (\searrow), α_2	α_1 , α_2
	τ_1 (\nearrow), τ_2 (\searrow)	—
Influence des gradients	—	$G\delta$, $G\delta'$

Table 7.1 – Résumé des influences hypothétiques des paramètres sur les aimantations des différentes composantes. Les symboles entre parenthèses indiquent la tendance du paramètre permettant de maximiser le signal de la composante à T_2 court en séquence Diff-UTE.

7.2 Suppression de la composante longue sur objet test

L'efficacité du mécanisme de suppression de la composante longue en Diff-UTE est évaluée à partir de simulations et d'expériences in vitro. En contraste avec la séquence IR-UTE où la suppression de la composante longue conditionne la quantité de signal dans la composante courte au travers du délai TI (hypothèse de saturation $Q = 0$), l'objectif de la méthode Diff-UTE consiste à maximiser la composante courte, puis à évaluer la condition pour la suppression de la composante longue par pondération de diffusion. Ainsi, le choix des paramètres de séquence sont orientés de la façon suivante :

- allongement de la durée d'impulsion τ_1 afin de tirer parti de l'effet de relaxation durant l'excitation de la composante courte ($\lim_{\tau_1 \rightarrow \infty} f_{z,1} = 1$) ;
- contraction de la durée d'impulsion τ_2 afin de limiter l'effet de relaxation durant l'excitation de la composante courte ($\lim_{\tau_2 \rightarrow 0} f_{xy,2} = \sin(\alpha_2)$) ;
- adaptation de α_1 et α_2 pour assurer une suppression de la composante longue au travers de la modulation de $G\delta$.

Un exemple d'algorithme pour la recherche des paramètres optimaux est le suivant : (i) fournir les paramètres tissulaires (T_1^L/T_2^L , D et T_1^S/T_2^S); (ii) définition des paramètres de séquence Φ , TR_1/TR_2 , et τ_1/τ_2 respectant les limitations de l'imageur, (iii) définition de α_1 , (iv) optimisation de α_2 selon l'équation (7.3), (v) recherche de $G\delta$ pour la suppression de la composante longue, (vi) si $G\delta$ n'existe pas ou dépasse les limites de l'imageur (e.g., rapport cyclique, G_{\max}), revoir l'étape (iii) en évaluant une valeur de α_1 plus élevée.

Matériels et méthodes

L'évolution du signal de la composante longue à paramètres de séquence définis et en fonction de la pondération $G\delta$ est étudiée. Les paramètres tissulaires nominaux en simulation sont les suivants :

- composante T_2 -long : $D = 1,00 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, $T_1^L/T_2^L = 1000/100 \text{ ms}$;
- composante T_2 -court : $T_1^S/T_2^S = 300/0,315 \text{ ms}$.

Les paramètres de séquence invariants sont : $TR_1/TR_2 = 5/25 \text{ ms}$ et $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07 \text{ ms}$.

La variabilité du signal à T_2 long est simulée pour une valeur de $G\delta$ de 0,0 à 500,0 mT/m.ms et pour α_1 de 60° à 90° . α_2 est optimisé en fonction des différentes valeurs de α_1 et des paramètres précédemment définis.

La robustesse de la suppression par rapport à l'estimation de paramètres de la composante longue est évaluée par rapport à $G\delta$. Pour ce faire, un des trois paramètres tissulaires ($D/T_1^L/T_2^L$) varie selon $\pm 50 \%$ de sa valeur nominale pour $G\delta$ de 0,0 à 300,0 mT/m.ms et pour $\alpha_1 = 80^\circ$ (aboutissant à un optimal $\alpha_2 = 57^\circ$).

La suppression est évaluée pour des paramètres spécifiques de tissus biologiques à 3 T [22, 281, 88, 282] et pour $\alpha_1/\alpha_2 = 80/57^\circ$, selon : $T_1/T_2 = 1412/50 \text{ ms}$ et $D = 0,7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ pour le muscle squelettique, $T_1/T_2 = 4000/2000 \text{ ms}$ et $D = 2,2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ pour le LCS, $T_1/T_2 = 1820/99 \text{ ms}$ et $D = 0,8 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ pour la substance grise, et $T_1/T_2 = 1084/69 \text{ ms}$ et $D = 0,8 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ pour la substance blanche.

La suppression étant basée sur les angles de bascule, une évaluation des effets de déviation selon B_0 est menée. La bascule équivalente lors de la déviation du champ statique est donnée en équation (2.20) dans le cas d'une impulsion rectangulaire, et sous l'hypothèse

d'une distribution spectrale ponctuelle et centrée en $\Delta\omega = \gamma\Delta B_0$ pour la composante longue. La durée d'impulsion τ_2 est supposée suffisamment courte pour négliger d'éventuels effets d'inhomogénéités de B_0 . En revanche, τ_1 étant à maintenir aussi long que possible, la bande passante de l'impulsion résultante se voit toujours plus étroite. Les déviations hors-résonances sont évaluées pour des valeurs de -600 à 600 Hz, avec un délai τ_1 de $0,5$ à 3 ms, et suivant une valeur de $G\delta$ garantissant une suppression dans le cas idéal $f_0 = 0$ Hz, et pour $\alpha_1 = 90^\circ$.

La suppression est par ailleurs sensible aux inhomogénéités de champ B_1 . À paramètres fixés, S^L est évalué pour une déviation ΔB_1 de -10% à 10% , et α_1 de 60 à 90° . De la même façon que B_0 , une valeur de $G\delta$ fixe et optimale est estimée après optimisation de α_2 dans le cas idéal ($\Delta B_1 = 0$). Enfin, la robustesse aux inhomogénéités de champ B_1 est évaluée pour une déviation de $\pm 15\%$ à $\alpha_1 = 90^\circ$, et pour des valeurs arbitraires de α_2 de 1 à 90° . De façon similaire, une valeur de $G\delta$ optimale est évaluée pour le cas idéal, et utilisée pour chaque valeur de déviation.

Une expérience in vitro est menée. Un échantillon de Lego ($T_1^S/T_2^S \approx 300/0,315$ ms) est immergé dans une eau dopée (1 mM Ni^{2+} ; $T_1^L/T_2^L = 590/295$ ms, $D = 1,81 \mu\text{m}^2/\text{ms}$) et utilisé sur le même imageur décrit en chapitre 4.2, et à partir d'une antenne volumique en émission de 86 -mm et d'une antenne de surface en réception pour tête de souris (Bruker, Ettlingen). L'évaluation de l'évolution du signal de l'eau en fonction de la pondération de diffusion est menée pour 24 valeurs linéairement espacées de $G\delta$ entre $120,2$ et $488,2$ mT/m.ms, et pour des couples optimisés $\{\alpha_1/\alpha_2\} = \{90,0^\circ/62,1^\circ, 80,0^\circ/57,0^\circ, 70,0^\circ/51,8^\circ, 60,0^\circ/46,7^\circ\}$. τ_1 et TE sont fixés respectivement à 1 et $0,02$ ms, $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms, $\Phi_0 = 0^\circ$, bande passante en réception = 150 kHz, taille de matrice = $96 \times 96 \times 96$, taille des voxels = $0,26$ mm isotrope (28733 projections, temps d'acquisition par volume = 15 min).

Résultats

La figure 7.2 illustre la possibilité de suppression de S^L en fonction de $G\delta$ et α_1 . Le seuil de suppression est systématiquement atteint pour $\alpha_1 > 76^\circ$, et la bande se dédouble pour $\alpha_1 \in [79^\circ; 87^\circ]$. Aucune suppression n'est possible pour une valeur de $\alpha_1 < 76^\circ$.

La figure 7.3 illustre la sensibilité de l'apparition du seuil de suppression en fonction des variabilités de D , T_1^L et T_2^L . La tolérance au biais des estimations est relativement élevée, avec une invariabilité jusqu'à $\pm 25\%$ dans chaque cas.

La figure 7.4 représente l'évolution du signal S^L en fonction de $G\delta$ pour des paramètres de tissus biologiques. Dans ces conditions, une suppression est possible pour l'ensemble des tissus. Cependant, pour le muscle squelettique, le signal n'atteint pas une valeur stricte $S^L = 0\%M_0$. Ceci est attribué au fait que le tissu possède une valeur de T_2 faible en comparaison des autres.

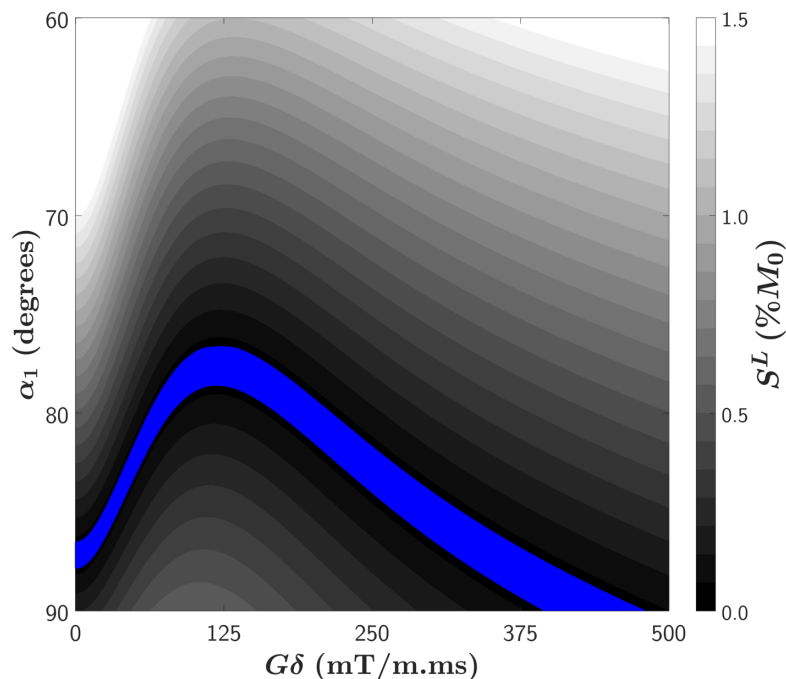


Figure 7.2 – Simulation de S^L en fonction de l'angle de bascule α_1 et de la pondération $G\delta$. α_2 est systématiquement optimisé en fonction du α_1 variable. La bande bleue désigne le seuil de suppression arbitraire précédemment défini ($S^L < 0,05\%M_0$). Les paramètres de simulation sont $T_1^L/T_2^L = 1000/100$ ms, $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms, $D = 1,00 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07$ ms, $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms.

La figure 7.5a illustre la sensibilité de la suppression de S^L en fonction des déviations de B_0 et en fonction de τ_1 . La largeur à mi-hauteur du spectre d'excitation de l'impulsion de préparation diminue lorsque sa durée augmente, et induit une variation de l'angle effectif sur l'espèce décalée chimiquement ($\Delta\omega$). Ainsi, il apparaît que la suppression demeure robuste pour un intervalle $\Delta\omega = \pm 104$ Hz dans la gamme de τ_1 considérée. La figure 7.5b illustre la sensibilité de la suppression par rapport à ΔB_1 et α_1 . La tolérance est de $|\Delta B_1| < 3\%$ dans la plage de valeur $\alpha_1 \in [76^\circ; 90^\circ]$ avec le schéma d'optimisation proposé, et dans les conditions paramétriques. Ainsi, la valeur de α_2 optimisée pour la maximisation de la composante courte est contraignante en cas de déviations B_1 trop importantes. Cependant, une diminution arbitraire de α_2 permet d'élargir cette tolérance, comme illustré en figure 7.5c, et au coût d'une aimantation plus faible concernant la composante courte.

La figure 7.6 montre l'intensité de signal de l'eau dopée et du Lego en fonction de $G\delta$ et pour les différentes valeurs de α_1 . Un contraste maximal entre la composante courte et longue est possible pour $\alpha_1 = 80^\circ$ et $\alpha_1 = 90^\circ$ du fait d'une possibilité de suppression. Les signaux simulés et expérimentaux de l'eau suivent la même tendance, suggérant une modélisation appropriée de S^L par le formalisme EPG. La composante courte n'évolue pas en fonction de $G\delta$, ce qui valide l'hypothèse de spoiling complet avant les excitations. Néanmoins, cette

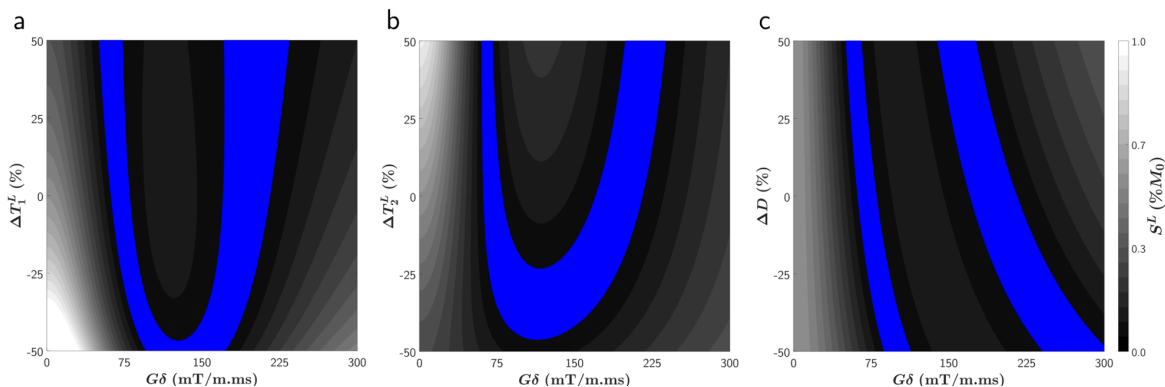


Figure 7.3 – Simulation de S^L en fonction de la pondération $G\delta$ et des variabilités de T_1^L (a), T_2^L (b) et D (c) par rapport à leur valeur nominale respective. La bande bleue désigne le seuil de suppression arbitraire précédemment défini ($S^L < 0,05\%M_0$). Les paramètres de simulation sont $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms, $D = 1,00 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07$ ms, $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms.

espèce subit une pénalisation d'intensité de signal prévisible lorsque α_1 augmente.

Discussion

La séquence Diff-UTE permet la suppression d'une composante à T_2 long, tout en garantissant une maximisation théorique de l'aimantation de la composante courte. Cette suppression est efficace, et ne nécessite pas une inversion adiabatique pénalisante en termes de déposition d'énergie RF et de génération d'aimantation transversale de composantes courtes. Par exemple, le rapport de SAR entre une impulsion rectangulaire telle que celle utilisée en expérience ($\tau_1 = 1 \text{ ms}/\alpha_1 = 90^\circ$) et une impulsion adiabatique HS1 de caractéristiques 5-kHz/8 ms est d'environ 12,7 [283, 48, 279] (estimé pour un $B_1^{\text{pic}} = 17 \mu\text{T}$ nécessaire pour atteindre un seuil $Q = -0,99$ pour l'inversion selon la résolution numériques des équations de Bloch (2.8) pour $T_1^L/T_2^L = 100/1000$ ms). Cet aspect rend la méthode Diff-UTE avantageuse pour les applications à haut champ.

La suppression de la composante longue en séquence Diff-UTE étant basée sur une combinaison des états de configuration par l'impulsion de lecture, il est essentiel de garantir une certaine robustesse aux éventuels effets d'inhomogénéités B_0 et B_1 . Dans le cas présenté, la méthode présente une robustesse aux imperfections de shimming B_0 d'un ordre de ± 100 Hz. Cependant, de fortes inhomogénéités de champ statique (e.g., proximité d'implants métalliques) auraient un impact considérablement délétère sur la suppression. La dépendance à l'homogénéité de B_1 est aussi importante. Une potentielle solution immédiate permettant d'améliorer la tolérance à la suppression à paramètres fixés consiste à diminuer l'angle de bascule α_2 . L'emploi d'impulsions rectangulaires adiabatiques se révélerait être un outil supplémentaire intéressant [62, 61].

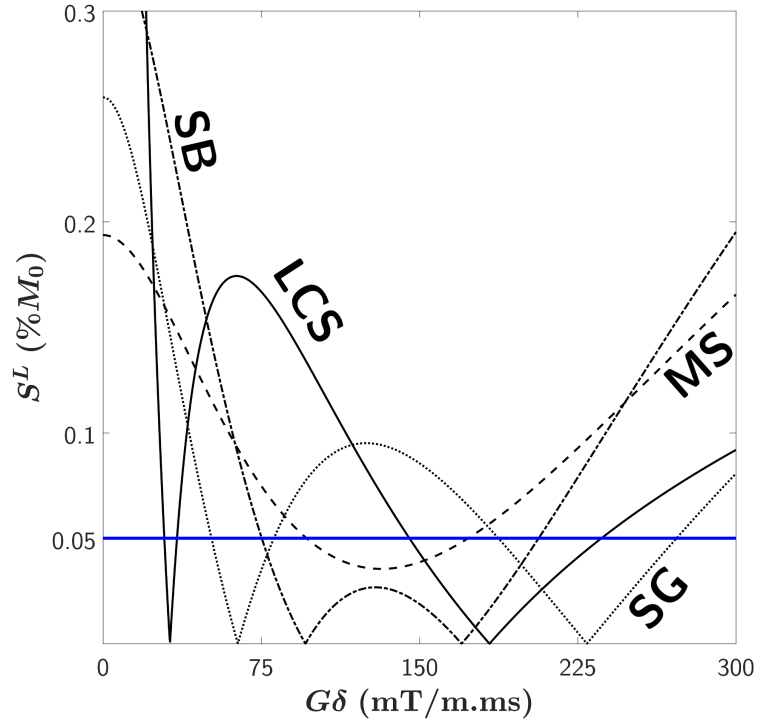


Figure 7.4 – Simulation de S^L en fonction de $G\delta$ pour les tissus biologiques : muscle squelettique (MS, tirets, $T_1/T_2 = 1412/50$ ms, $D = 0,7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$), liquide cérébro-spinal (LCS, ligne solide, $T_1/T_2 = 4000/2000$ ms, $D = 2,2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$), substance grise (SG, pointillés, $T_1/T_2 = 1820/99$ ms, $D = 0,8 \mu\text{m}^2/\text{ms}$) et substance blanche (SB, pointillés/tirets, $T_1/T_2 = 1084/69$ ms, $D = 0,8 \mu\text{m}^2/\text{ms}$). Paramètres de simulation : $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms, $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07$ ms, $\alpha_1/\alpha_2 = 80/57,0^\circ$ et $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms. La bande bleue désigne le seuil de suppression arbitrairement précédemment défini ($S^L < 0,05\%M_0$).

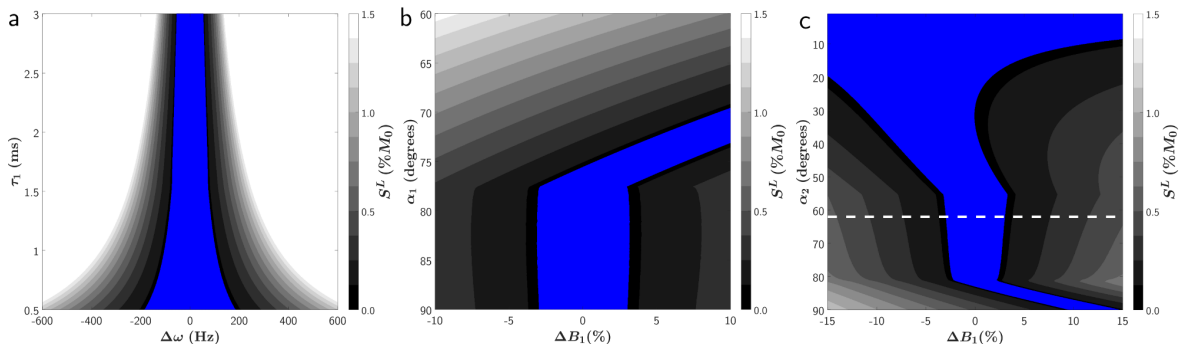


Figure 7.5 – Signaux S^L simulés en fonction de τ_1 et $\Delta\omega$ (a), de α_1 et ΔB_1 (b), et de α_2 et ΔB_1 pour $\alpha_1 = 90^\circ$ (c). La ligne horizontale blanche en (c) indique la valeur optimale α_2 dans le cas présenté. Paramètres de simulation : $T_1^L/T_2^L = 1000/100$ ms, $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms, $D = 1,00 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07$ ms, $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms. La bande bleue désigne le seuil de suppression arbitrairement précédemment défini ($S^L < 0,05\%M_0$).

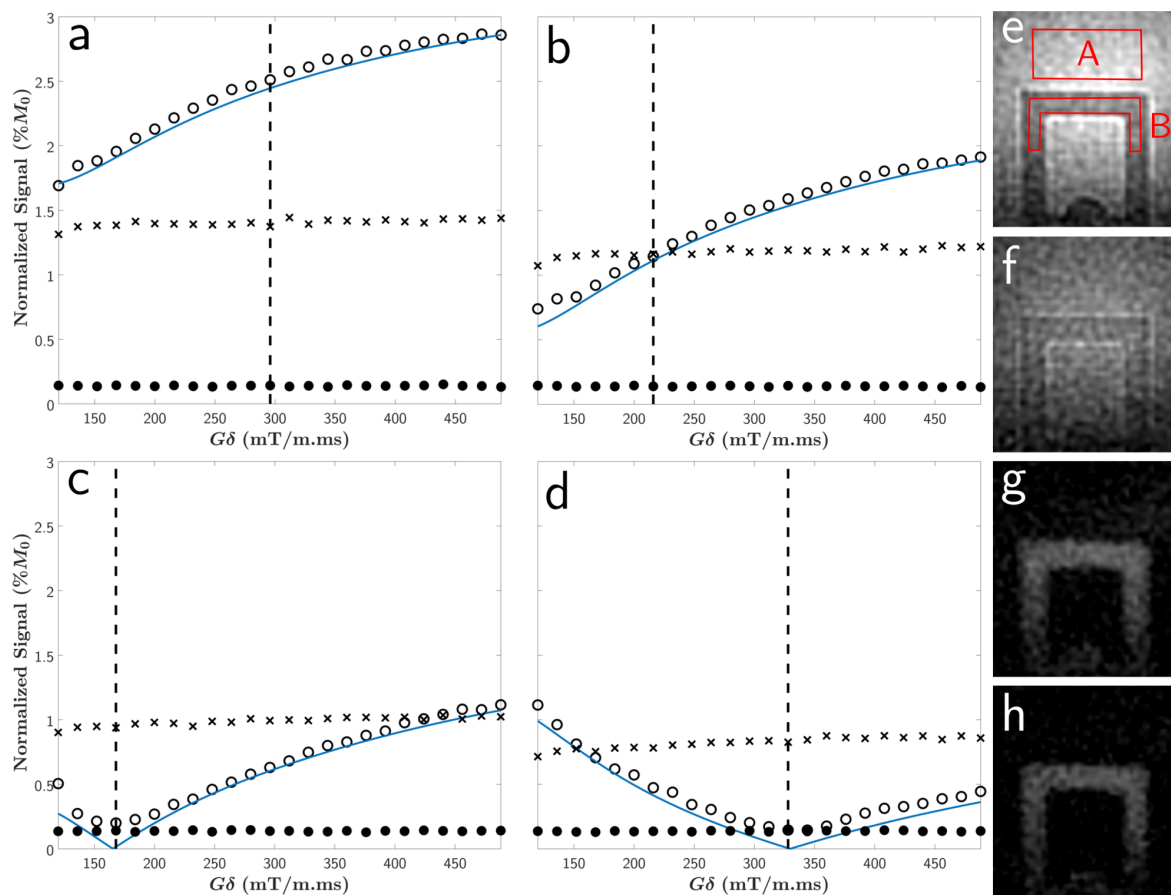


Figure 7.6 – Évolution des signaux de l'eau dopée (cercles), de l'échantillon de Lego (croix) et du bruit (cercles pleins) en fonction de $G\delta$, et pour des valeurs initiales α_1 de 60° (a), 70° (b), 80° (c), et 90° (d). Les signaux expérimentaux sont normalisés par l'intensité du signal de l'eau à $\alpha_1 = 60^\circ$ et $G\delta = 488$ mT/m.ms, en supposant un spoiling total par pondération de diffusion. La ligne bleue correspond à la courbe simulée du signal de l'eau. Les signaux respectifs sont les moyennes des signaux dans la région d'intérêt A pour l'eau, et B pour le Lego. La région du bruit est tracée en dehors de l'objet. Les vues coronales de l'objet sont données selon les couples {a,e}, {b,f}, {c,g}, {d,h}, et correspondent aux valeurs de $G\delta$ indiquée par la ligne en pointillés verticales sur les figures respectives. Paramètres de simulation : $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms, $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07$ ms, $\alpha_1/\alpha_2 = 80/57,0^\circ$ et $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms.

7.3 Comparaison avec l'IR-UTE

La maximisation du signal de la composante à T_2 court est l'un des principaux objectifs de l'IRM-UTE. En séquence Diff-UTE, ceci est rendu possible par optimisation (équation (7.3)), et selon l'apport d'a priori de la composante courte (T_1^S/T_2^S). Il est proposé dans cette section de comparer les séquences Diff-UTE et IR-UTE en termes d'apport de quantité de signal dans la composante d'intérêt, et en des temps d'acquisition identiques.

Matériels et méthodes

Les paramètres de simulation et l'algorithme d'optimisation sont identiques à ceux définis en section 7.2. Les notations relatives à la séquence IR-UTE sont décrits en figure 7.7.

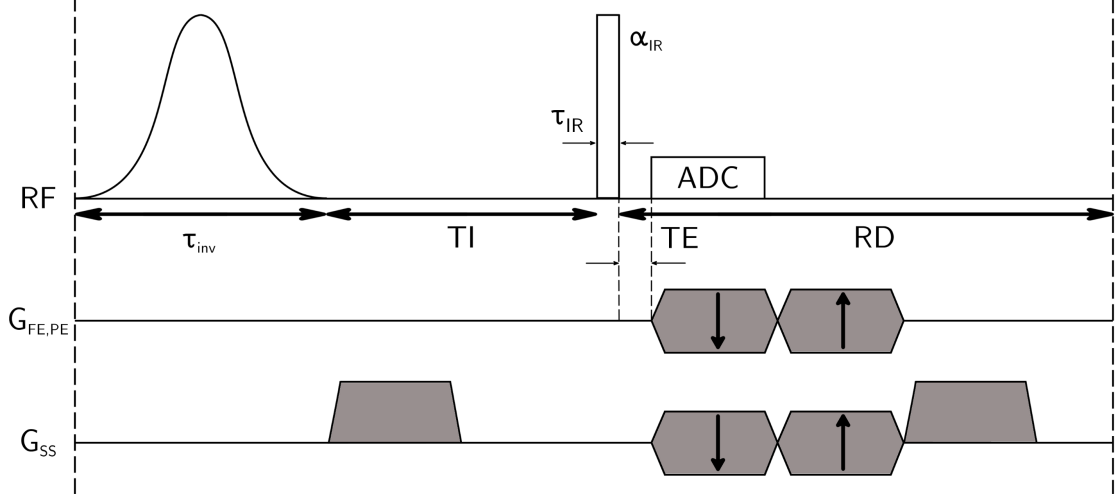


Figure 7.7 – Schéma de séquence IR-UTE.

En Diff-UTE, la quantité de signal S^S étant fonction de l'angle de préparation et de sa durée, elle est évaluée pour α_1 de 60° à 90° et pour τ_1 de 0,5 à 3 ms, et en condition optimale.

Le rapport des signaux générés en Diff-UTE et IR-UTE de cette même composante est évalué dans le cas le plus pénalisant en Diff-UTE (i.e., $\alpha_1 = 90^\circ$) et pour T_1^S et T_2^S respectivement de 100 à 1000 ms et de 0,1 à 1 ms. Similairement, cette même quantité est évaluée pour des valeurs arbitraires α_1 et α_2 respectivement de 60° à 90° et de 1 à 90° , et pour $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms. Dans ces deux simulations, les paramètres de séquence en IR-UTE sont $\tau_{inv}/\tau_{IR} = 8/0,07$ ms, $\alpha_{IR} = 90^\circ$, et $TI = 11,5$ ms estimé de façon à annuler une espèce à $T_1^L = 1000$ ms (équation (3.77) pour $Q = -1$).

En expériences, le même fantôme et imageur de la section 7.2 sont utilisés. Afin de comparer l'effet de la durée de l'impulsion τ_1 sur la composante courte en Diff-UTE, différentes valeurs sont explorées en maintenant un TR constant. En IR-UTE, suivant l'élongation de TR , le TI optimal est systématiquement ré-évalué selon l'équation (3.77). De même en Diff-UTE, du fait de la variation de τ_1 , l'angle α_2 est optimisé en conséquence, ainsi que $G\delta$. L'ensemble des paramètres de séquence est résumé en table 7.2.

Résultats

La figure 7.8 illustre le signal S^S en fonction de α_1 et τ_1 . À mesure que τ_1 augmente, l'effet de relaxation durant l'excitation décroît, menant à une augmentation du signal S^S qu'il

Paramètres					
TR (ms)	31,07	31,57	32,07	32,57	33,07
IR-UTE					
TI (ms)	11,5	11,7	11,9	12,1	12,3
Diff-UTE					
τ_1 (ms)	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
α_2 (degrés)	57,0	51,3	47,4	44,6	42,5
$G\delta$ (mT/m.ms)	159,1	203,3	229,8	238,7	247,5

Table 7.2 – Paramètres de séquence IR-UTE et Diff-UTE pour la comparaison de la quantité de signal dans le morceau de Lego.

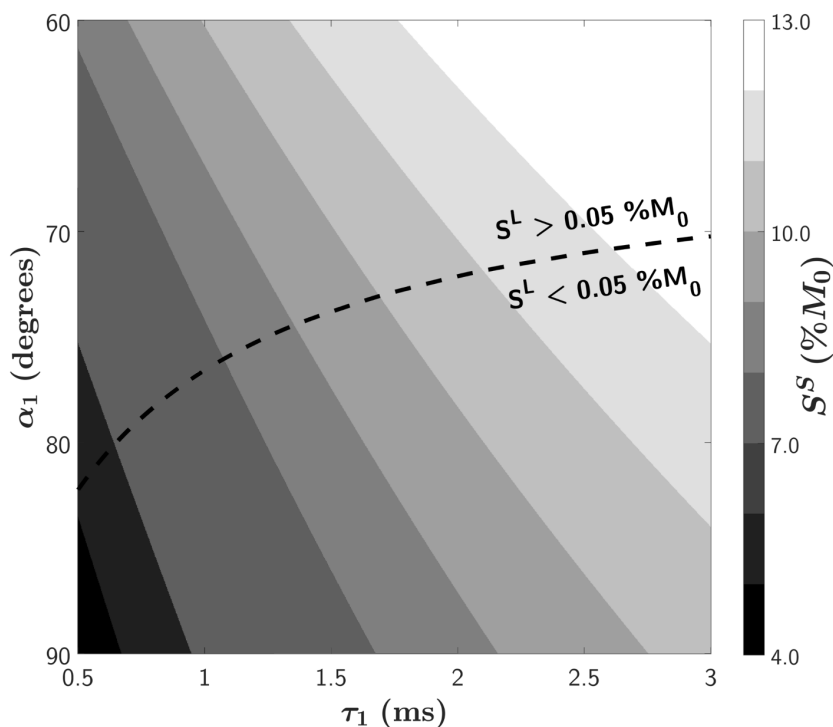


Figure 7.8 – Simulation du signal de la composante à T_2 court en fonction de τ_1 et α_1 . α_2 est systématiquement optimisé selon ces variables. La ligne en pointillés délimite la zone où le signal à T_2 long peut être supprimé ($S^L < 0,05\%M_0$) ou non ($S^L > 0,05\%M_0$). Paramètres de simulation : $T_1^L/T_2^L = 1000/100$ ms, $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms, $D = 1,00 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, $\tau_2 = 0,07$ ms, $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms.

est possible de générer. Pour les valeurs de α_1 et τ_1 étudiées, le seuil de suppression de S^L n'est pas systématiquement atteint.

La figure 7.9a montre le rapport de signaux simulés selon les paramètres de l'échantillon de Lego entre Diff-UTE et IR-UTE. Ce rapport ne prend des valeurs inférieures à 1 que dans les cas extrêmes ($T_1^S < 262$ ms et $T_2^S > 0,91$ ms), le rapport le plus bas étant de 0,96 (pour

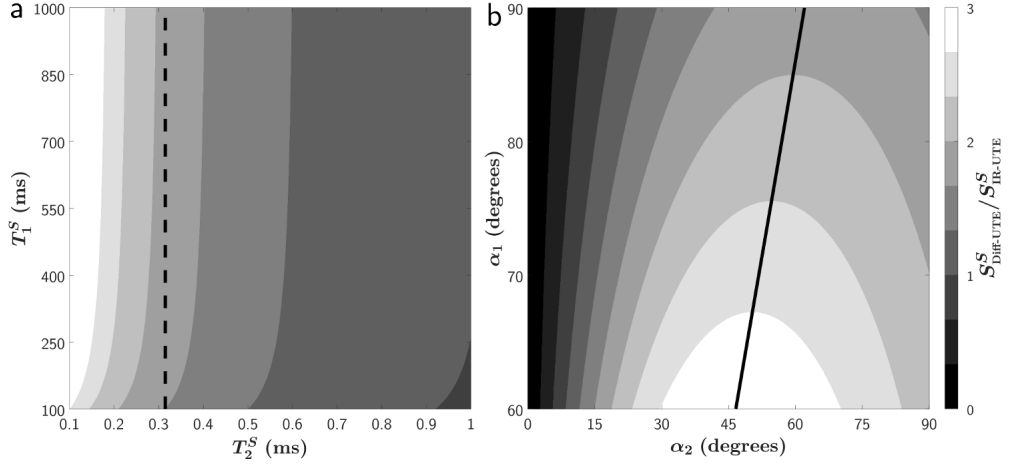


Figure 7.9 – Simulation du rapport de signaux S^S entre Diff-UTE et IR-UTE en fonction de T_1^S et T_2^S dans le cas le plus pénalisant $\alpha_1 = 90^\circ$ et pour α_2 optimisé (a), et en fonction de α_1 et α_2 pour $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms (b). La ligne noire en pointillés en (a) correspond à l'estimation pour $T_2^S = 0,315$ ms. La ligne noire pleine en (b) correspond à la valeur de α_2 optimisée pour la maximisation de l'équation (7.1). Paramètres de simulation : $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07$ ms, $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms, $\tau_{inv}/\tau_{IR} = 8/0,07$ ms, et $TI/RD = 11,5/11,5$ ms en IR-UTE (optimisés pour la suppression d'une composante à $T_1^L = 1000$ ms).

$T_1^S/T_2^S = 100/1$ ms). La figure 7.9b montre ce même rapport pour des valeurs arbitraires de α_1 et α_2 , et pour $T_1^S/T_2^S = 300/0,315$ ms. Une quantité de signal bien supérieure est obtenue en Diff-UTE pour des valeurs de α_1/α_2 faibles. Cependant, la condition de suppression n'est pas systématiquement possible dans ces valeurs.

En condition de suppression de la composante à T_2 long et à temps de répétition identique, la séquence Diff-UTE en conditions optimales présente plus de signal dans la composante courte que la séquence IR-UTE, tel qu'illustré en figure 7.10. Le rapport minimum est de 1,49 pour $TR = 31,07$ ms, et s'élève au maximum à 2,31 pour $TR = 33,07$ ms.

Discussion

La quantité de signal plus importante générée en Diff-UTE par rapport à l'IR-UTE est avantageuse. Par exemple, l'acquisition de moins de projections permettrait d'accélérer la séquence, tout en garantissant une quantité de signal de la composante courte plus importante qu'en IR-UTE, ainsi qu'une qualité de suppression de la composante longue équivalente. Une résolution plus importante peut être aussi considérée. Un module d'accélération similaire à l'IR-UTE-MS est envisageable, au prix d'une suppression moins efficace, et par ailleurs limitée par le besoin d'un TR court pour maintenir un état stationnaire adéquat.

L'optimisation de l'angle de bascule α_2 permet la maximisation du signal dans une structure à T_2 fixé, mais la considération d'une unique composante dans un matériel ou un tissu à T_2 courts est irréaliste. En effet, une distribution en T_2 est attendue, et le schéma d'optimisation

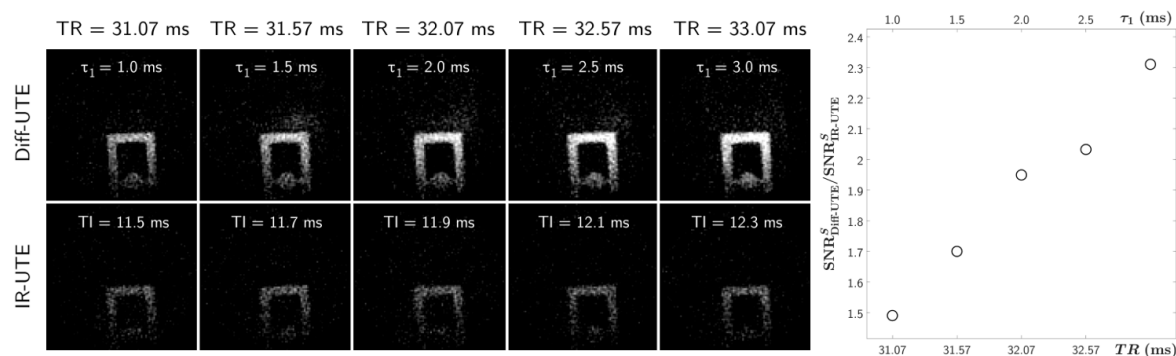


Figure 7.10 – Coupes coronales acquises en Diff-UTE pour τ_1 de 1,0 à 3,0 ms (en haut à gauche), en IR-UTE pour TI de 11,5 à 12,3 ms (en bas à gauche), et rapport des signaux de l'échantillon de Lego entre les deux modalités selon la moyenne de signal dans une région d'intérêt. La même dynamique est utilisée sur les vues coronales. Le TR est maintenu constant pour chaque acquisition Diff-UTE et IR-UTE.

proposé en Diff-UTE risque — au même titre que l'IR-UTE — de filtrer ces composantes au travers de la maximisation de certaines par rapport aux autres.

7.4 Quantification T_2^* en Diff-UTE

Dans cette section, il sera proposé une quantification T_2^* de l'os crânien et de la substance blanche en conditions de suppression de la substance grise d'une tête de souris fixée ex vivo saine.

Matériels

Les expériences ont été menées sur le même imageur décrit en chapitre 4.2. Une antenne volumique 86-mm en émission couplée à une antenne de surface tête de souris en réception (Bruker, Ettlingen) est utilisée. Une tête de souris fixée et conservée dans une solution de PFA à 2% est immergée dans un solvant anhydre (PFPE — Galden, Solvay). Les paramètres de relaxométrie de la substance grise dans le cortex par des méthodes conventionnelles 2D ont permis une estimation $T_1/T_2 = 923/70$ ms et $D = 0,311 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

Les paramètres de séquence sont : $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms, $\tau_1/\tau_2 = 1/0,07$ ms, $\alpha_1/\alpha_2 = 90/50^\circ$, $G\delta = 198,9$ mT/m.ms, $TE = 0,008/0,015/0,020/0,030/0,040/0,075/0,100/0,150/0,300/0,500/1$ ms, taille de matrice = $128 \times 128 \times 128$, dimension de voxel = 0,156 mm isotrope (51530 projections, 4 accumulations, temps total d'acquisition de 19 h 58 min). Les modèles d'estimation des composantes sont identiques à ceux employés pour la caractérisation T_2^* en IR-satUTE (section 5.4). Les points de mesure échantillonnés à chaque TE correspondent à la moyenne du signal dans des régions d'intérêt dans l'os et dans le corps calleux.

Les estimations sont exprimées sous la forme (paramètre estimé \pm borne de Cramér-Rao).

Résultats

Les résultats des estimations paramétriques du corps calleux et de l'os crânien sont montrés en figure 7.11.

L'os cortical est bien décrit par le modèle bi-exponentiel ($R_{adj}^2 = 0,99$), avec des estimations respectives de $T_{2,1}^*$ de $0,29 \pm 0,03$ ms ($\rho_1 = 69,6 \pm 7,6\%$) et de $T_{2,2}^*$ de $2,58 \pm 1,43$ ms ($\rho_2 = 30,4 \pm 7,7\%$).

Une espèce à T_2 long a pu être estimée dans le corps calleux, avec $\Delta f = -936 \pm 387$ Hz et un $T_{2,2}^*$ de $5,82 \pm 4,67$ ms ($\rho_2 = 28,3 \pm 2,9\%$). En parallèle, une composante ultracourte à $T_{2,1}^* = 0,085 \pm 0,005$ ms ($\rho_1 = 71,7 \pm 3,6\%$). La composante T_2 la plus longue ($T_{2,3}^* > 100$ ms) n'a pas pu être estimée ($\rho_3 \approx 0\%$). Globalement, le modèle semble bien décrire l'évolution du signal dans le corps calleux ($R_{adj}^2 = 0,99$).

Discussion

Les résultats dans les tissus osseux et myélinisés dans cette section sont similaires à ceux obtenus en séquence IR-satUTE (section 5.4).

Tout d'abord, les modèles en équations (5.14) pour la substance blanche et (5.15) pour l'os cortical caractérisent convenablement l'évolution des signaux respectifs en fonction de TE ($R_{adj}^2 > 0,99$).

Les proportions des composantes similaires dans la substance blanche sont inversées dans les deux protocoles : la composante courte et la composante longue ont des proportions respectives de 72,5 % contre 27,5 % en IR-satUTE, et 28,3 % contre 71,7 % en Diff-UTE. Similairement dans l'os cortical, ces mêmes proportions étaient de 43,9 % contre 56,1 % en IR-satUTE, et 69,6 % contre 30,4 % en Diff-UTE. Cette différence est principalement due à la pondération T_1 variant en fonction du temps de répétition, étant par ailleurs plus court dans le cas de la séquence Diff-UTE. Une analyse de la densité relative de protons pourrait permettre d'estimer des valeurs invariantes par TR dans ces tissus, mais nécessite la connaissance des T_1 en vigueur.

Les estimations des composantes les plus longues possèdent des variabilités importantes. Ceci est principalement dû à l'échantillonnage des courbes, dont le TE maximal est de 1 ms. Un échantillonnage plus adapté permettrait de réduire cette variabilité. Certains modèles permettent d'optimiser ce schéma de façon à augmenter la précision des paramètres estimés [284, 98].

Enfin, aucune composante longue ($T_2^* > 10$ ms) n'a pu être estimée, suggérant une condition de suppression adéquate du signal aqueux dans la substance blanche.

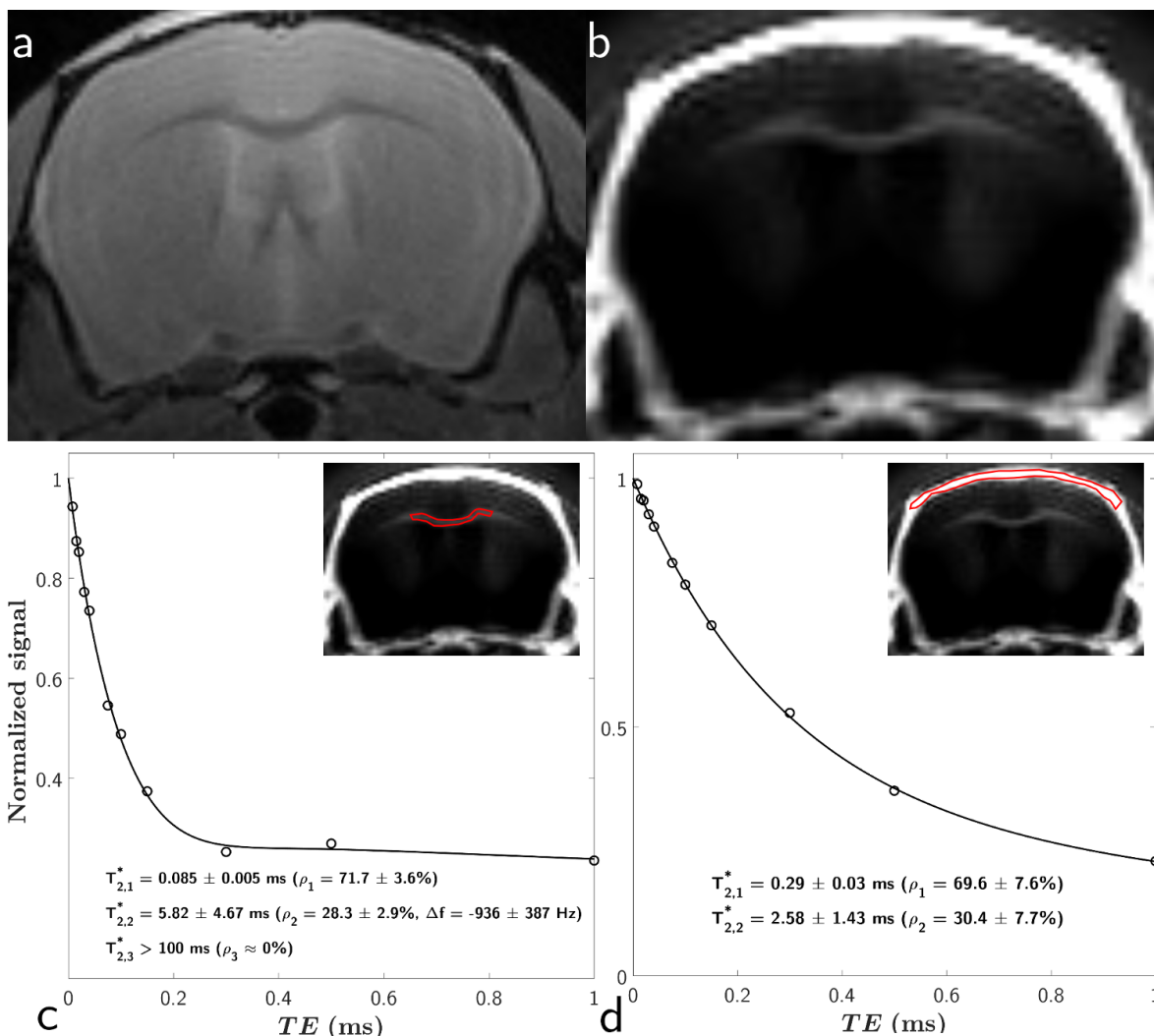


Figure 7.11 – Vues en séquence pondérée T_2 à $TR/TE = 1000/45$ ms (a) et Diff-UTE à $TE = 0,008$ ms (b), et courbes expérimentales et estimées du signal du corps calleux (c) et de l’os crânien (d) en fonction de TE . Les courbes sont normalisées par rapport aux S_0 respectivement estimés. Les régions d’intérêt pour chaque composante sont décrites en rouge sur les sous-figures correspondantes.

7.5 Conclusion

Une nouvelle méthode permettant la suppression effective d’une composante à T_2 long par pondération de diffusion a été présentée. Parallèlement, le degré de liberté dégagé par l’absence d’emploi d’une impulsion d’inversion dans la séquence Diff-UTE permet la maximisation du signal de la composante courte de façon similaire à l’angle de Ernst en séquence SPGR [83]. Cette méthode s’est montrée plus avantageuse que l’IR-UTE sur ce dernier point in vitro en condition de suppression de la composante longue. Enfin, les résultats ex vivo pour la quantification T_2^* de la substance blanche et de l’os cortical aboutissent à des résultats simi-

lares à l'IR-satUTE présentés en section 4.2 (i.e., une composante courte à $T_2^* < 150 \mu\text{s}$ et une composante plus longue $T_2^* > 5 \text{ ms}$ présentant un déplacement chimique).

La méthode Diff-UTE pourrait être adaptée en séquence UTE-2D rapide du fait du TR court nécessaire, mais requiert l'emploi d'impulsions sélectives VERSE. De plus, la complexification de la pondération de diffusion serait accrue de par l'emploi de gradients de sélection de coupe pouvant être intenses selon l'impulsion d'excitation et l'épaisseur de coupe, comme abordé en chapitre 4.

Jusqu'ici en Diff-UTE, le mécanisme de suppression par pondération de diffusion a été étudié et simulé dans une unique direction. Toutes autres pondérations dans les autres directions de l'espace (induites par les gradients de lecture par exemple) ont été négligées du fait de la pondération dominante dans la direction de spoil effective. Les valeurs de moment de gradient sont relativement élevées dans les études proposées dans ce chapitre, et pourraient s'avérer contraignantes sur système clinique. Cependant, il est tout à fait possible de tirer profit des autres gradients orthogonaux pour moduler la pondération — les b-valeurs résultantes se cumulant en une pondération totale [73]. Cet aspect complexifie néanmoins le dimensionnement du problème numérique, et nécessite toujours plus d'a priori sur les coefficients de diffusion apparents avec la quantité de directions de spoiling employée.

Néanmoins, cette anisotropie diffusive, vraisemblablement présente dans les tissus biologiques, pourrait être prise à partie au travers de l'établissement d'un motif en Diff-UTE permettant une sélectivité de suppression par rapport à la diffusivité locale du tissu. Cet aspect permettrait d'abaisser l'amplitude potentiellement élevée et nécessaire des gradients dans le cas d'une unique direction. Pour ce faire, et afin de réduire la complexité de l'évolution du graphe des états de configurations, les moments de gradient dans les directions de diffusion supplémentaires pourraient être maintenus nuls dans chaque segment. Ceci permettrait de n'avoir à considérer qu'un graphe mono-dimensionnel, tout en profitant des pondérations additionnelles.

Partie III

Imagerie de la myéline en séquences IRM-UTE

Chapitre 8

Évaluation des méthodes IR-UTE

Dans ce chapitre, il sera traité la sélectivité à la démyélinisation des méthodes IR-UTE-VERSE, IR-satUTE, IR-UTE et IR-UTE-MS présentées et développées précédemment. Pour ce faire, une comparaison systématique des métriques UTE avec d'autres paramètres quantitatifs et sensibles à la myélinisation issus des modalités qMT et DTI est effectuée au travers d'une étude confrontant deux cerveaux de souris ex vivo, respectivement sain et démyélinisé par douze semaines d'ingestion de cuprizone. Une analyse des métriques sensibles à la démyélinisation ainsi que de leurs inter-corrélations respectives est effectuée afin de renseigner au mieux de l'apport de chacune d'entre elles dans la variabilité de la pathologie induite par l'agent démyélinisant. Les régions anatomiques étudiées sont le corps calleux (scindé en régions médiale (CCm) et latérales (CCl)), ainsi que le cortex somato-sensoriel (couches 2/3 à 6a selon l'atlas Allen¹). Du fait de la forte sensibilité des paramètres de fraction macromoléculaire (f) et de diffusivité radiale (λ_{\perp}) [149, 285, 286], seuls ces derniers seront confrontés aux métriques UTE lors des analyses.

8.1 Matériels et méthodes

Deux souris femelles C57BL/6 ont été sacrifiées : une saine (Contrôle) à l'âge de 14 semaines, et une pathologique (Cuprizone) à l'âge de 20 semaines. La souris Cuprizone a suivi un régime comprenant une ingestion de cuprizone mélangée (0,2%) dans la nourriture standard durant les 12 semaines précédant le sacrifice. Les souris ont été perfusées par du paraformaldéhyde (PFA) à 4% (temps nominal : 10 min) sous anesthésie profonde, précédé d'une perfusion au sérum physiologique. Les temps de perfusion ont été adaptés en fonction du poids de l'animal (Contrôle : 21,6 g ; Cuprizone : 15,8 g). Les têtes entières extraites dépourvues de revêtement cutané et de mandibule ont été par la suite conservées à 4°C dans le PFA à 4% pour une durée comprise entre 15 et 30 jours avant d'être imagées.

¹<http://atlas.brain-map.org/>.

La chaîne de traitement concernant les estimations paramétriques est fournie en annexe D. Les paramètres nIR-satUTE (en IR-satUTE) et nIR-UTE-VERSE (en IR-UTE-VERSE) sont estimés à partir de la coupe UTE acquise normalisée par le signal de l'os cortical crânien de la souris Contrôle (le gain en réception est fixé et identique entre les deux souris de chaque modalité), et selon la moyenne d'une ROI dans une zone supérieure. Les paramètres nIR-UTE (en IR-UTE) et nIR-UTE-MS (en IR-UTE-MS) sont estimés à partir du volume UTE correspondant normalisé par le signal d'un morceau de gomme spatialement identiquement placé dans l'ensemble des protocoles.

Les méthodes quantitatives qMT, AFI et VFA étant basées sur une séquence SPGR, un spoiling de gradient important est systématiquement ordonné, ainsi qu'un spoiling RF ($\Phi_0 = 117^\circ$ en qMT et VFA, et $\Phi_0 = 128,6^\circ$ en AFI). Les protocoles DTI et qMT sont similaires à ceux de Thiessen et coll. [285], avec un angle de bascule proche de l'angle de Ernst dans les séquences MT-SPGR afin de maximiser le signal des tissus mous. L'estimation des métriques qMT est effectuée à l'aide de corrections B_1 (afin de tenir compte d'éventuelles inhomogénéités dans le champ de vue) et B_0 pour les hétérogénéités locales et les dérives temporelles. Du fait de l'utilisation d'une séquence AFI-SPGR pour l'estimation B_1 , un protocole VFA-SPGR pour la quantification T_1 a été utilisé en lieu et place d'une séquence conventionnelle de type écho de spin pouvant aboutir à un temps d'acquisition prohibitif. Les géométries et le placement des coupes et des volumes sont définis de façon à limiter le degré d'interpolation lors des recalages rigides précédant les estimations paramétriques. Les temps d'inversion des séquences UTE ont été déterminés quantitativement afin de supprimer le signal dans le corps calleux de chaque souris ($T_1 \approx 860$ ms pour la souris Contrôle, et $T_1 \approx 1039$ ms pour la souris Cuprizone) selon les équations (3.77) en IR-UTE-VERSE, (5.13) en IR-satUTE, (3.77) en IR-UTE et (6.6) en IR-UTE-MS.

8.2 Évaluation des méthodes IR-UTE-VERSE et IR-satUTE

Protocoles et analyses

Le protocole d'imagerie 2D mono-coupe des différentes modalités et des dépendances est le suivant :

- IR-UTE-VERSE : taille de matrice 128x128 (taille de voxel 100x100x1000 μm^3 , 402 projections), $TR = 200$ ms, $TE = 20$ μs , $\alpha = 90^\circ$, $\tau_{\text{RF}} = 0,364$ ms, $\tau_{\text{inv}} = 15,57$ ms, $TI = 64,0$ ms pour la souris Contrôle, $TI = 66,0$ ms pour la souris Cuprizone, $BW = 150$ kHz, 32 accumulations ($T_{\text{acq}} = 85$ min) ;
- IR-satUTE : taille de matrice 128x128 (taille de voxel 100x100x1000 μm^3 , 1608 projections), $TR = 500$ ms, $TE = 20$ μs , impulsion de saturation décrite en section 5.3.1 ($\tau_{\text{sat}} = 2,902$ ms, $B_1^{\text{pic}} = 20,18$ μT), $\alpha = 90^\circ$, $\tau_{\text{RF}} = 0,02$ ms, $\tau_{\text{inv}} = 15,57$ ms,

- $TS = 5$ ms, $TI = 201,0$ ms pour la souris Contrôle, $TI = 205,0$ ms pour la souris Cuprizone, $BW = 150$ kHz, 6 accumulations ($T_{acq} = 80$ min) ;
- qMT (MT-SPGR) : taille de matrice 128x128 (taille de voxel 100x100x1000 μm^3), $TR/TE = 70/3,2$ ms, décalage en fréquence des impulsions = 1/2/4/6/10/30 kHz, impulsion de saturation gaussienne ($\tau_{\text{sat}} = 10,25$ ms) avec $B_1^{\text{pic}} = 5/10/20$ μT , et un angle d'excitation de 22° , 64 accumulations (128 accumulations pour MT₀) ($T_{acq} = 190$ min) ;
 - B_0 -mapping (SPGR double écho) : taille de matrice 64x64x50 (taille de voxel 200x200x1000 μm^3), acquis avant chaque série de B_1^{pic} du protocole qMT, 4 accumulations ($T_{acq} = 12$ min) ;
 - B_1 -mapping (AFI-SPGR) : taille de matrice 48x48x50 (taille de voxel 266x266x1000 μm^3), $TR_1/TR_2/TE = 15/60/2$ ms et angle de bascule = 60° , 4 accumulations, un scan précédant le protocole qMT, et un scan précédant le protocole T_1 ($T_{acq} = 24$ min) ;
 - T_1 (VFA-SPGR) : taille de matrice 128x128 (taille de voxel 100x100x1000 μm^3), $TR/TE = 100/3,5$ ms, angles de bascule = 10/25/40/80°, 64 accumulations ($T_{acq} = 54$ min) ;
 - DTI (PGSE) : taille de matrice 128x128 (taille de voxel 100x100x1000 μm^3), $TR/TE = 2000/27$ ms, et 7 directions de diffusion à deux b-valeurs de 18,9 s/mm² et 1000,0 s/mm², $\delta/\Delta = 6/14$ ms, 8 accumulations ($T_{acq} = 273$ min).

En analyses basées voxel, du fait du faible nombre d'échantillons, la moyenne, l'écart-type et la sensibilité à la démyélinisation dans les régions d'intérêt sont estimés dans le corps calleux global (médial et latéral joints) et dans le cortex somato-sensoriel, repérées dans la zone schématisée en figure 8.1. Le coefficient de corrélation de Spearman entre les différents paramètres quantitatifs est estimé dans ces mêmes régions, et en concaténant les données correspondantes des deux souris (Contrôle et Cuprizone).

Résultats

Après définitions des ROI, le nombre de voxels pour l'analyse est de $n_{\text{CTL}} = 71$ contre $n_{\text{CTL}} = 86$ dans le corps calleux, et $n_{\text{CTL}} = 230$ contre $n_{\text{CTL}} = 168$ dans le cortex.

Les vues représentatives de chaque cartographie sont illustrées en figure 8.2.

Les statistiques extraites des métriques nIR-UTE-VERSE, nIR-satUTE, f et λ_{\perp} sont résumées en table 8.1. L'ensemble des métriques démontrent une moyenne significativement différente des distributions ($p \ll 0,001$) dans le corps calleux par le test Student ou de Welsch selon le résultat du test d'égalité des variances (test de Fisher). Selon ces mêmes tests, aucune différence significative n'a pu être estimée dans le cortex entre les deux souris pour les métriques UTE. Une diminution de f , nIR-UTE-VERSE et nIR-satUTE est observée dans le corps calleux des régions entre les deux souris, ainsi qu'une augmentation similaire de λ_{\perp} .

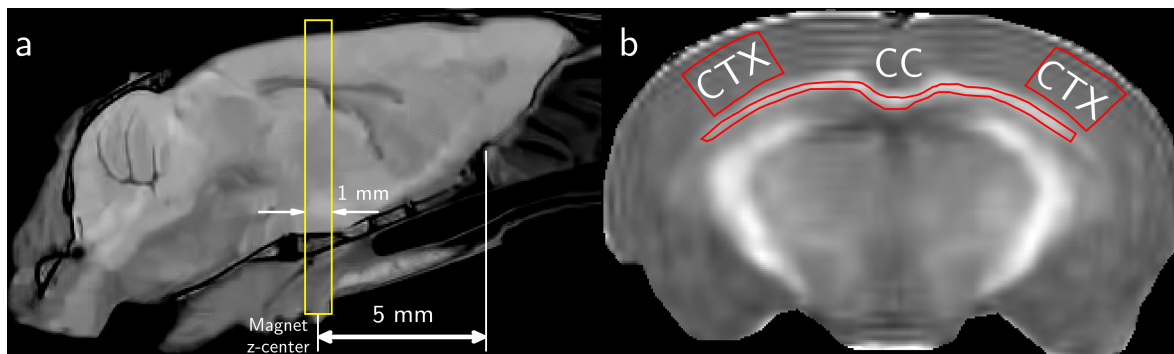


Figure 8.1 – Placement des têtes de souris (a) et régions d'intérêt représentatives du cortex somato-sensoriel (CTX), et du corps calleux global (CC) (b). La tête est placée de façon à faire correspondre le centre de l'aimant à 5 mm de la partie inférieure de la scissure entre le bulbe olfactif et les hémisphères cérébraux. La coupe étudiée pour l'analyse statistique est délimitée en jaune.

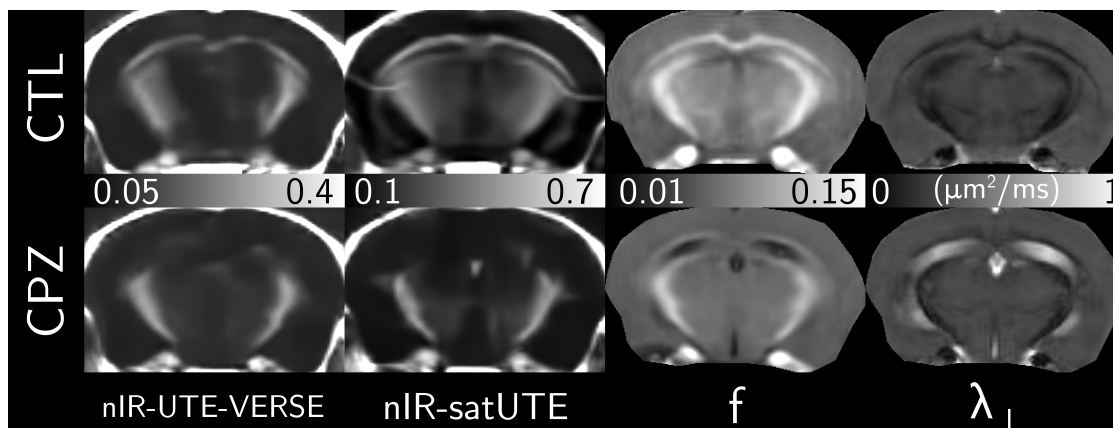


Figure 8.2 – Vues représentatives des cartographies nIR-UTE-VERSE, nIR-satUTE, f et λ_{\perp} de la tête de souris Contrôle (haut) et Cuprizone (bas).

Métrique	Corps Calleux		Cortex	
	Contrôle	Cuprizone	Contrôle	Cuprizone
nIR-UTE-VERSE	$0.204 \pm 0.038^*$	0.107 ± 0.007	0.107 ± 0.014	0.108 ± 0.007
nIR-satUTE	$0.400 \pm 0.062^*$	0.162 ± 0.011	0.168 ± 0.010	0.166 ± 0.012
f	$0.113 \pm 0.007^*$	0.070 ± 0.006	$0.071 \pm 0.003^*$	0.063 ± 0.002
λ_{\perp} ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	$0.171 \pm 0.038^*$	0.223 ± 0.043	$0.313 \pm 0.013^*$	0.305 ± 0.010

Table 8.1 – Résumé des moyennes et écart-types des métriques IRM (nIR-UTE-VERSE, nIR-satUTE, f et λ_{\perp}). Les scores repérés par * démontrent une différence significative ($p \ll 0,001$) de moyenne entre la souris Contrôle et Cuprizone selon le test de Student ou de Welsch en fonction du résultat du test de Fisher.

Métrique	Corps Calleux	Cortex
	CTL vs. CPZ	CTL vs. CPZ
nIR-UTE-VERSE	-47.7%	-2.6%
nIR-satUTE	-59.5%	-1.3%
f	-37.8%	-11.3%
λ_{\perp}	+30.6%	+ 2.8%

Table 8.2 – Résumé des sensibilités des métriques IRM dans les régions du corps calleux global et du cortex.

Les sensibilités des paramètres à la démyélinisation dans ces mêmes régions sont exposées en table 8.2. Les métriques nIR-UTE-VERSE et nIR-satUTE sont les plus sensibles dans le corps calleux (valeurs absolues des écarts relatifs entre les deux souris supérieures à 47% contre environ 37% pour f). A contrario, dans le cortex, les métriques nIR-UTE-VERSE, nIR-satUTE et λ_{\perp} ne démontrent pas un écart important ($< 3\%$), alors que f est plus sensible ($-11,3\%$).

Les corrélations de Spearman dans le corps calleux global et dans le cortex entre les différents paramètres sont fournies en table 8.3, ainsi qu’une sélection de diagrammes de dispersion entre les paramètres UTE et f en figure 8.3. Les plus faibles corrélations dans l’ensemble des régions concernent λ_{\perp} ($|\rho| < 0,67$). Les métriques UTE et f corrélient favorablement dans le corps calleux ($\rho = 0,80$), et de façon moindre dans le cortex ($\rho = 0,19$ pour nIR-satUTE de façon significative ($p \ll 0,001$), et $\rho = -0,09$ pour nIR-UTE-VERSE). nIR-UTE-VERSE et nIR-satUTE démontrent une corrélation modérée et significative ($\rho = 0,72$) dans le corps calleux, contre $\rho = 0,50$ dans le cortex.

Métrique	nIR-UTE-VERSE	nIR-satUTE	f	λ_{\perp}
nIR-UTE-VERSE	—	0.72*	0.80*	-0.42*
nIR-satUTE	0.50*	—	0.80*	-0.67*
f	-0.09	0.19*	—	-0.60*
λ_{\perp}	-0.02	0.03	0.35*	—

Table 8.3 – Résumé des coefficients de corrélation de Spearman pour les métriques nIR-UTE-VERSE, nIR-satUTE, f , λ_{\perp} dans le corps calleux global (haut droite) et dans le cortex (bas gauche) des espèces jointes (Contrôle et Cuprizone). Les scores repérées par * montrent une corrélation significative ($p \ll 0,001$).

Discussion

Les faibles RSB des images UTE ont qualitativement abouti à un sur-lissage des régions corticales après débruitage. En conséquence, un effet de seuil peut y être perçu, et cet aspect peut être à l’origine des faibles corrélations dans les différentes régions, de la faible dispersion des données UTE du corps calleux chez la souris démyélinisée, et de l’absence de

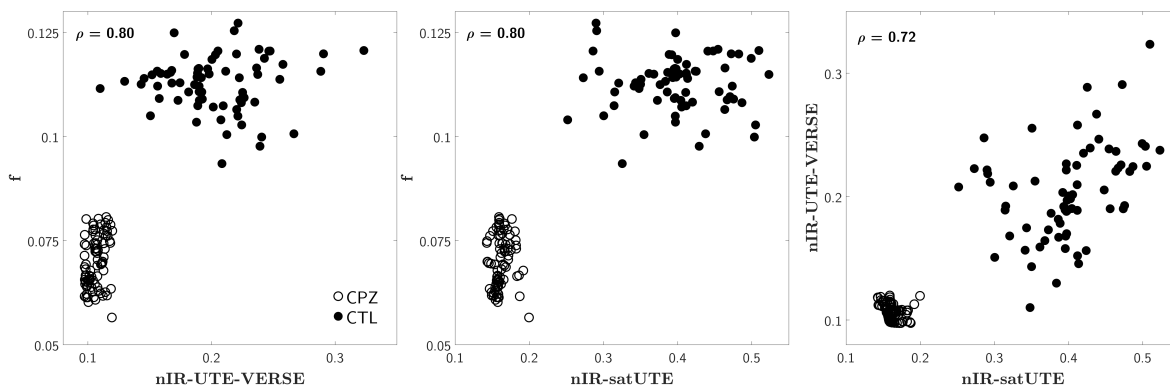


Figure 8.3 – Diagramme de dispersion des métriques f , $nIR-UTE-VERSE$ et $nIR-satUTE$ et coefficients de corrélation de Spearman ($p \ll 0,001$) des espèces jointes (puces pleines : Contrôle ; puces vides : Cuprizone) dans le corps calleux.

différence significative des moyennes et des faibles sensibilités dans le cortex somato-sensoriel des métriques UTE-2D entre les deux souris.

L'épaisseur de coupe dans ce protocole a été définie selon la capacité de l'imageur à supporter l'impulsion de saturation en IR-satUTE ($G_{sel}/G_{max} \approx 85\%$). Cette épaisseur demeure importante, et en dépit d'un RSB favorisé par cet aspect, des effets de volumes partiels sont à prévoir. La conséquence principale est un biais incohérent lors des analyses des différentes régions en contribuant à la dispersion de l'intensité des signaux normalisés. De surcroît, le faible nombre de voxels exploités ne permet pas de compenser cette limitation, et il conviendrait alors d'employer un nombre plus importants de coupes et d'animaux.

En dépit d'une modalité d'acquisition équivalente, les deux modalités UTE-2D présentent une faible corrélation dans l'analyse jointe des deux animaux. Ceci peut prendre origine au travers d'une suppression imparfaite et variable dans les deux séquences. En effet, un TR plus important apporte supposément plus de signal de la part des structures d'intérêt, mais l'allongement conséquent du TI (i.e., en IR-satUTE) ne filtre pas les composantes longues de façon équivalente à un TI modérément court (i.e., en IR-UTE-VERSE). De plus, des artefacts apparaissent de part et d'autre du cortex sur l'image de la souris Contrôle en IR-satUTE. Leur origine demeure à établir, mais cet aspect peut témoigner d'une sélection de coupe non-optimale.

8.3 Évaluation des méthodes IR-UTE et IR-UTE-MS

Protocoles et analyses

Le protocole d'imagerie 3D des différentes modalités et des dépendances est le suivant :

- IR-UTE : taille de matrice $96 \times 96 \times 96$ (taille de voxel $133 \times 133 \times 400 \mu m^3$, 28733 projections), $TR = 50$ ms, $TE = 10 \mu s$, $\alpha = 90^\circ$, $\tau_{RF} = 0,02$ ms, $\tau_{inv} = 8$ ms, $TI = 20,8$ ms

- pour les deux souris, $BW = 150$ kHz, 6 accumulations ($T_{acq} = 243$ min) ;
- IR-UTE-MS : taille de matrice 96x96x96 (taille de voxel 133x133x400 μm^3 , 28733 projections), $TR = 200$ ms, $TE = 10$ μs , $\alpha = 40^\circ$, $\tau_{\text{RF}} = 0,02$ ms, $\tau_{\text{inv}} = 8$ ms, $\tau = 5$ ms, $TI = 74,0$ ms pour la souris Contrôle, $TI = 78,0$ ms pour la souris Cupri-zone, $BW = 150$ kHz, 8 accumulations ($T_{acq} = 253$ min) ;
 - qMT (MT-SPGR) : taille de matrice 128x128x74 (taille de voxel 100x100x400 μm^3), $TR/TE = 70/3$ ms, décalage en fréquence des impulsions = 1/2/4/6/10/30 kHz, impulsion de saturation gaussienne ($\tau_{\text{sat}} = 10,25$ ms) avec $B_1^{\text{pic}} = 5/10/20$ μT , et un angle d'excitation de 22° , 2 accumulations pour MT₀ ($T_{acq} = 327$ min) ;
 - B_0 -mapping (SPGR double écho) : taille de matrice 64x64x90 (taille de voxel 200x200x400 μm^3), acquis avant chaque série de B_1^{pic} du protocole qMT, 4 accumulations ($T_{acq} = 23$ min) ;
 - B_1 -mapping (AFI-SPGR) : taille de matrice 48x48x74 (taille de voxel 266x266x400 μm^3), $TR_1/TR_2/TE = 15/60/2$ ms et angle de bascule = 60° , 4 accumulations, une acquisition précédant le protocole qMT, et une acquisition précédant le protocole T_1 ($T_{acq} = 36$ min) ;
 - T_1 (VFA-SPGR) : taille de matrice 128x128x60 (taille de voxel 100x100x400 μm^3), $TR/TE = 100/2,7$ ms, angles de bascule = 10/25/40/80°, 3 accumulations ($T_{acq} = 154$ min) ;
 - T_2 (MSE) : taille de matrice 128x128x44 (taille de voxel 100x100x400 μm^3), $TR/TE/ESP = 2000/10/10$ ms ($T_{acq} = 187$ min) ;
 - DTI (PGSE) : taille de matrice 128x128x44 (taille de voxel 100x100x400 μm^3), $TR/TE = 750/27$ ms, et 7 directions de diffusion à deux b-valeurs de 18,9 s/mm² et 1000,0 s/mm², $\delta/\Delta = 6/14$ ms ($T_{acq} = 563$ min).

En analyses basées voxel, la moyenne et l'écart-type dans les régions d'intérêt sont estimés à partir de neuf coupes de 400 microns couvrant le corps calleux, repérées dans la zone schématisée en figure 8.4. Les coupes UTE ont été interpolées linéairement sur des grilles 128x128 pour l'analyse. Le coefficient de corrélation de Spearman entre les différents paramètres quantitatifs est estimé dans le corps calleux global (médial et latéral) et dans le cortex, et en concaténant les données de ces régions des deux souris (Contrôle et Cupri-zone). Similairement, les corrélations dans le cortex somato-sensoriel sont estimées. Le critère d'information d'Akaike corrigé est calculé afin d'établir de la contribution informative d'un paramètre par rapport à un autre en termes de discrimination des deux souris concernant l'effet de la démyélinisation.

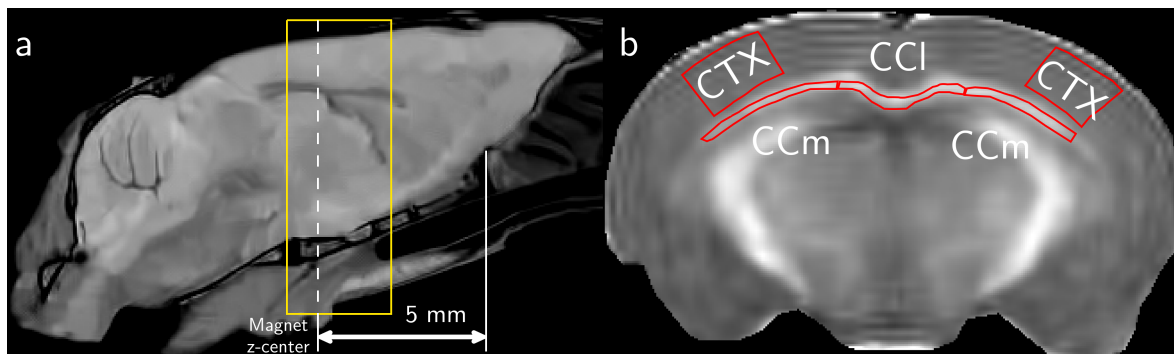


Figure 8.4 – Placement des têtes de souris (a) et régions d'intérêt représentatives du cortex somato-sensoriel (CTX), et du corps calleux médial (CCm) et latéral (CCI) (b). La tête est placée de façon à faire correspondre le centre de l'aimant à 5 mm de la partie inférieure de la scissure entre le bulbe olfactif et les hémisphères cérébraux. Le paquet de coupes jointes étudié pour l'analyse statistique est délimité en jaune.

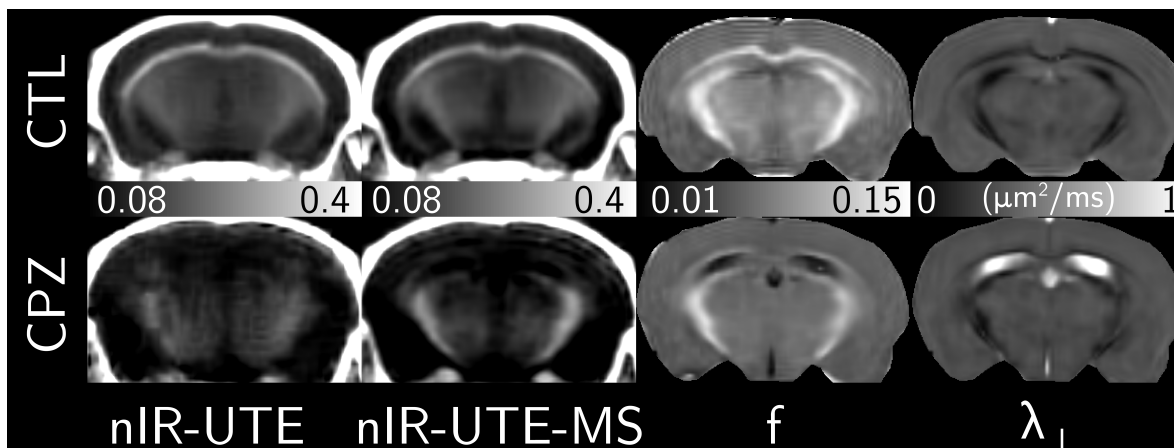


Figure 8.5 – Vues représentatives des cartographies nIR-UTE, nIR-UTE-MS, f et λ_{\perp} de la tête de souris Contrôle (haut) et Cuprizone (bas).

Résultats

Après définitions des ROI, le nombre de voxel pour l'analyse est de $n_{CTL} = 91$ contre $n_{CTL} = 131$ dans le corps calleux médial, $n_{CTL} = 310$ contre $n_{CTL} = 300$ dans le corps calleux latéral, et $n_{CTL} = 1601$ contre $n_{CTL} = 1787$ dans le cortex.

Les vues représentatives de chaque cartographie sont illustrées en figure 8.5.

Les statistiques extraites des métriques nIR-UTE, nIR-UTE-MS, f et λ_{\perp} sont résumées en table 8.4. L'ensemble des métriques démontrent une moyenne significativement différente des distributions ($p < 0,01$) par le test Student ou de Welsch selon le résultat du test d'égalité des variances (test de Fisher). Une diminution de f , nIR-UTE et nIR-UTE-MS est observée dans l'ensemble des régions entre les deux souris, ainsi qu'une augmentation similaire de λ_{\perp} .

Les sensibilités des paramètres à la démyélinisation dans ces mêmes régions sont exposées

Métrique	Corps Calleux médial (CCm)		Corps Calleux latéral (CCI)	
	Contrôle	Cuprizone	Contrôle	Cuprizone
nIR-UTE	0.270 ± 0.034	0.120 ± 0.028	0.299 ± 0.031	0.142 ± 0.021
nIR-UTE-MS	0.272 ± 0.036	0.111 ± 0.029	0.294 ± 0.026	0.135 ± 0.020
f	0.118 ± 0.016	0.065 ± 0.005	0.106 ± 0.010	0.072 ± 0.008
λ_{\perp} ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	0.146 ± 0.077	0.227 ± 0.041	0.175 ± 0.057	0.238 ± 0.051

Métrique	Corps Calleux (CCI ∪ CCm)		Cortex	
	Contrôle	Cuprizone	Contrôle	Cuprizone
nIR-UTE	0.292 ± 0.034	0.136 ± 0.025	0.160 ± 0.022	0.156 ± 0.033
nIR-UTE-MS	0.289 ± 0.030	0.128 ± 0.025	0.146 ± 0.019	0.135 ± 0.040
f	0.109 ± 0.013	0.070 ± 0.008	0.071 ± 0.004	0.064 ± 0.003
λ_{\perp} ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	0.169 ± 0.063	0.235 ± 0.048	0.329 ± 0.014	0.322 ± 0.011

Table 8.4 – Résumé des moyennes et écart-types des métriques IRM (nIR-UTE, nIR-UTE-MS, f et λ_{\perp}). L'ensemble des scores présentent une différence significative ($p < 0,05$) de moyenne entre la souris Contrôle et Cuprizone selon le test de Welsch.

Métrique	CCm	CCI	CCI ∪ CCm	Cortex
	CTL vs. CPZ	CTL vs. CPZ	CTL vs. CPZ	CTL vs. CPZ
nIR-UTE	-58.2%	-55.5%	-56.6%	-2.6%
nIR-UTE-MS	-62.1%	-57.3%	-58.9%	-7.8%
f	-45.0%	-32.4%	-35.6%	-10.2%
λ_{\perp}	+55.4%	+35.7%	+39.1%	+ 2.0%

Table 8.5 – Résumé des sensibilités des métriques IRM dans les régions CCm, CCI, CCm et CCI jointe, et Cortex.

en table 8.5. Les métriques nIR-UTE et nIR-UTE-MS sont les plus sensibles dans le corps calleux (valeurs absolues des écarts relatifs entre les deux souris supérieures à 56% contre environ 35% pour f). A contrario, dans le cortex, les métriques nIR-UTE et λ_{\perp} ne démontrent pas un écart important ($< 3\%$), alors que nIR-UTE-MS et f sont plus sensibles ($> 7,8\%$).

Les corrélations de Spearman dans le corps calleux global et dans le cortex entre les différents paramètres sont fournies en table 8.6, ainsi qu'une sélection de diagrammes de dispersion entre les paramètres UTE et f en figure 8.6. Les plus faibles corrélations dans l'ensemble des régions concernent λ_{\perp} . Les métriques UTE et f corréleront favorablement dans le corps calleux ($\rho > 0,82$), et de façon moins importante dans le cortex ($\rho < 0,50$). nIR-UTE et nIR-UTE-MS démontrent une forte corrélation ($\rho = 0,94$) dans le corps calleux, contre $\rho = 0,64$ dans le cortex. Additionnellement, les coefficients de corrélation de Pearson entre nIR-UTE et nIR-UTE-MS dans le corps calleux et le cortex sont respectivement de 0,98 et 0,66.

Enfin, le critère d'Akaike démontre que la discrimination entre les deux souris au niveau

Métrique	nIR-UTE	nIR-UTE-MS	f	λ_{\perp}
nIR-UTE	—	0.94	0.82	-0.39
nIR-UTE-MS	0.64	—	0.84	-0.41
f	0.37	0.50	—	-0.60
λ_{\perp}	-0.15	-0.07	0.15	—

Table 8.6 – Résumé des coefficients de corrélation de Spearman pour les métriques nIR-UTE, nIR-UTE-MS, f , λ_{\perp} dans le corps calleux global (haut droite) et dans le cortex (bas gauche) des espèces jointes (Contrôle et Cuprizone). L'ensemble des scores présentent une corrélation significative ($p < 0,001$).

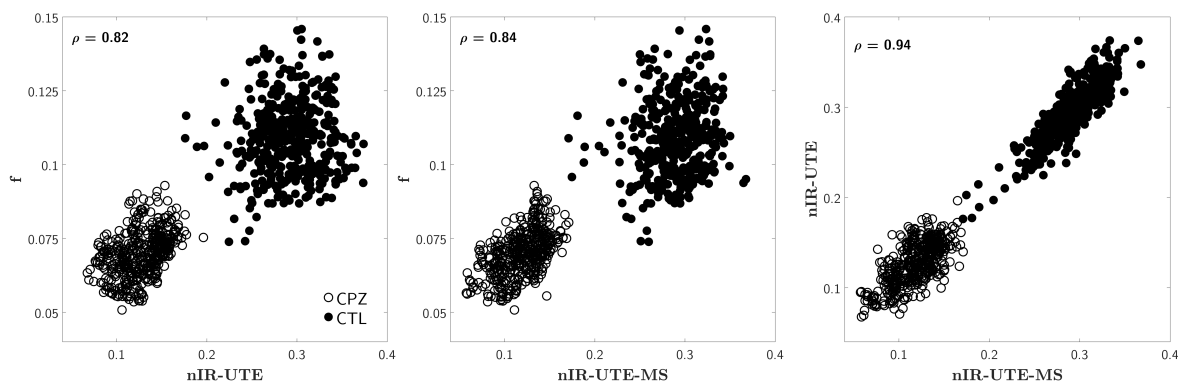


Figure 8.6 – Diagramme de dispersion des métriques f , nIR-UTE et nIR-UTE-MS et coefficients de corrélation de Spearman ($p \ll 0,001$) des espèces jointes (puces pleines : Contrôle ; puces vides : Cuprizone) dans le corps calleux.

des paramètres quantitatifs dans le corps calleux est plus importante par nIR-UTE-MS (AICc = 7,2) et nIR-UTE (AICc = 10,7) que f (AICc = 107,1) et λ_{\perp} (AICc = 909,8).

Discussion

Les métriques nIR-UTE et nIR-UTE-MS présentent une corrélation importante dans le corps calleux, et moindre dans le cortex. Une analyse qualitative dans le cortex permet d'observer une différence notable de qualité d'image entre les acquisitions IR-UTE et IR-UTE-MS (figure 8.5). La raison principale sous-jacente concerne la différence de temps d'inversion entre les deux séquences, occasionnant un RSB faible dans l'acquisition IR-UTE. Ceci résulte d'une part en une inhomogénéité de signal dans le tissu. D'autre part, un TI plus court et une inversion partielle ($Q < 0$) de l'aimantation des protons à l'origine du signal UTE peut biaiser le contenu observable en IR-UTE.

La condition de suppression des composantes longues dans le cortex est supposément atteinte pour les deux souris aux TI considérés dans les séquences UTE dans la mesure où les composantes longues ($T_1^{\text{CTL}} = 965,1 \pm 23,2$ ms et $T_1^{\text{CPZ}} = 997,7 \pm 20,2$ ms dans le cortex) voient leurs aimantations longitudinales théoriques et normalisées négligeables ($M_z/M_0 < 6 \times 10^{-5}$)

dans les deux séquences selon la résolution numérique des équations de Bloch (2.8) en IR-UTE et par approche EPG en IR-UTE-MS.

L'exploration d'une grande partie du corps calleux sur une épaisseur totale de 3,6 mm permet d'évaluer l'effet de la démyélinisation dans la majorité de la structure. À douze semaines de prise de cuprizone, une démyélinisation importante et globale est à prévoir dans le corps calleux [287]. Malgré les éventuelles variations locales d'atteintes dans cette région, l'analyse basée voxel permet de prendre en compte cet aspect.

Les tailles de matrice des volumes UTE à l'acquisition ont été ajustées de façon à augmenter le RSB. L'interpolation linéaire dans le plan de ces volumes modifient intrinsèquement la variance des données, au contraire de leur moyenne. Cette manipulation est indispensable pour l'analyse basée voxel, et un biais consécutif est à prévoir. Cependant, ce dernier demeure limité du fait du faible rapport d'interpolation (1,33).

8.4 Discussion

Les corrélations les plus importantes dans le corps calleux concernent les métriques UTE et la fraction macromoléculaire f . Cependant, ces corrélations diminuent fortement dans le cortex, par nature moins myélinisé. De plus, les sensibilités dans le cortex demeurent faibles pour l'ensemble de ces métriques. Du fait de la complexité de la structure myélinique et environnante cellulaire proche, de la large distribution en T_2 dans cette structure semi-solide, ainsi que des mécanismes responsables du transfert d'aimantation, les corrélations suggèrent une proximité en termes d'origine de source de signal entre les méthodes MT et UTE.

Les protocoles 2D demeurent fortement limités pour l'évaluation des méthodes UTE dans le modèle murin employé. En effet, le faible RSB, les effets de volume partiel et le faible nombre de voxels à exploiter ne permettent pas de conclure sur l'évaluation propre des méthodes pour établir leur sélectivité à l'imagerie de la myéline. Une solution consisterait à tirer parti de matériels plus performants en préclinique (e.g. cryo-sonde) ou d'ordonner un nombre d'accumulation plus important. Les protocoles 3D ont pu démontrer une corrélation plus importante avec f , et permettent une couverture spatiale plus importante. Ainsi, et du fait de sa nature à générer plus de signal en comparaison à l'IR-UTE, l'IR-UTE-MS représente une méthode privilégiée pour l'exploration de la myéline en séquence UTE.

Des contrastes notables ont pu être générés dans les régions myélinisées des deux souris. Outre une démyélinisation importante du corps calleux, les pédoncules cérébraux sont moins atteints par la cuprizone à cinq semaines [288], et ces structures présentent qualitativement une intensité de signal importante en modalité UTE et qMT. Une analyse évaluant un plus grand nombre de régions particulières (fimbria, commissure antérieure, etc.) à corréler avec des données histologiques et des a priori de l'atteinte locale induite par la cuprizone permettrait de conclure plus précisément sur la sélectivité des métriques IRM.

La diffusivité radiale présente des corrélations modérément faibles avec les métriques supposément sensibles au contenu myélinique. La prise continue de cuprizone durant douze semaines induit une forte diminution du nombre d'axones myélinisés, en plus d'une diminution de la densité et du diamètre axonal [149]. La perte de contenu est par ailleurs associée à une hypertrophie astrocytaire compensant la perte de fonctionnalité d'apport nutritionnel aux axones des oligodendrocytes [287]. Ce phénomène profite ainsi à des variations de diffusivité locale non-spécifiques à la présence ou non de myéline. De fait, l'origine de la variation de paramètres de diffusion dans le corps calleux n'est pas rigoureusement similaire aux indicateurs relatifs du contenu myélinique en dépit d'une cause commune.

Le protocole de fixation et la conservation des têtes de souris provoquent un abaissement du T_2 mono-composante ($T_2 \approx 18,1$ ms pour la souris Contrôle, contre $T_2 \approx 19,3$ ms pour la souris Cuprizone dans le corps calleux et selon une estimation par le modèle en équation (3.5)), ainsi qu'une mono-compartmentation dans la substance blanche. De fait, l'analyse mc- T_2 pour la quantification de la MWF est impossible dans ce cas particulier, supportant les résultats de Thiessen et coll. [285].

8.5 Conclusion

Dans ce chapitre, les méthodes UTE basées sur un module d'inversion-récupération ont été évaluées sur une souris saine et une souris démyélinisée par la cuprizone. Ces méthodes présentent une intensité de signal sensible à la démyélinisation, ainsi qu'une corrélation importante avec la fraction macromoléculaire dans le corps calleux. Cependant, cette corrélation est diminuée dans le cortex, et l'origine de cette différence demeure à établir.

La diffusivité radiale ne présente pas une affinité particulièrement élevée avec le signal acquis en IR-UTE. Cet aspect appuie la différence de paramètres évalués : le DTI est relatif à la microstructure, et l'IRM-UTE au contenu macromoléculaire.

Cette étude est la première visant à caractériser la démyélinisation sur modèle animal à partir de signaux acquis en séquence type IR-UTE. Les efforts fournis par Du et coll. [43, 47], Sheth et coll. [229, 231] et Boucneau et coll. [42] pour la caractérisation T_2^* et T_1 dans la substance blanche en conditions cliniques et en séquence UTE apportent des indications vraisemblables du tissu myélinique, mais la faible densité de protons limite fortement l'estimation robuste en chaque voxel [43]. De plus, la distribution en T_2 court de la matrice semi-solide myélinique est étendue et variée [40, 39], et une estimation mono-composante ou bi-composante ne saurait exhaustivement caractériser ce contenu.

Ainsi, parmi les méthodes type IR-UTE étudiées dans ce chapitre, l'IR-UTE-MS se révèle être la plus performante puisqu'elle permet une couverture volumique de la myéline dans le cerveau en condition de suppression adéquate des composantes longues, et présente la possibilité d'accélérer la séquence.

Chapitre 9

Évaluation de la méthode Diff-UTE

Dans ce chapitre, il sera traité la sélectivité à la démyélinisation de la méthode Diff-UTE développée et présentée précédemment. Pour ce faire, une comparaison systématique de la métrique UTE extraite avec d'autres paramètres quantitatifs et sensibles à la myélinisation issus des modalités qMT, DTI et mc- T_2 est effectuée au travers d'une étude de groupe dans le cerveau sur modèle murin ex vivo sain contre démyélinisé par la cuprizone. Une comparaison quantitative de ces paramètres avec un marquage immuno-histologique de la MBP est faite. Une analyse de la sensibilité de l'ensemble des paramètres à la démyélinisation ainsi que de leurs inter-corrélations respectives est effectuée afin de renseigner au mieux sur l'apport de chaque métrique dans la variabilité pathologique induite par l'agent démyélinisant. Les régions anatomiques étudiées sont le corps calleux (scindé en régions médiale (CCm) et latérales (CCl)), ainsi que le cortex somato-sensoriel (couches 2/3 à 6a selon l'atlas Allen¹). Du fait de la forte sensibilité des paramètres f , λ_{\perp} et MWF [16, 149, 285, 286], seuls ces derniers seront confrontés au signal normalisé nDiff-UTE lors des analyses.

9.1 Matériels et méthodes

Deux groupes de souris femelles C57BL/6 (10 en groupe Contrôle contre 10 en groupe Cuprizone) ont été sacrifiées à l'âge de 13 semaines. Les souris du groupe Cuprizone ont suivi un régime comprenant une ingestion de cuprizone mélangée (0,2%) dans la nourriture standard durant les 5 semaines précédant le sacrifice. Les souris ont été perfusées par du PFA 4% (temps nominal : 10 min) sous anesthésie profonde, précédé d'une perfusion au sérum physiologique, et suivi d'une perfusion par une solution de tampon phosphate (PBS) à 0,1 M (temps nominal : 4 min). Les temps de perfusion ont été adaptés en fonction du poids de l'animal du fait d'une différence moyenne significative (t-test ; $p < 0,05$) entre les deux groupes (Contrôle : $21,5 \pm 1,9$ g ; Cuprizone : $16,6 \pm 2,0$ g). Les têtes entières extraites

¹<http://atlas.brain-map.org/>.

dépourvues de revêtement cutané et de mandibule ont par la suite été conservées dans le PBS à 4°C pour une durée comprise entre 15 et 30 jours avant d'être imagées.

Le protocole d'imagerie 3D des différentes modalités et des dépendances est le suivant :

- Diff-UTE : taille de matrice 84x84x84 (taille de voxel 152x152x750 μm^3 , 21938 projections), $TR_1/TR_2 = 5/25$ ms, $TE = 10$ μs , $\alpha_1/\alpha_2 = 90/50^\circ$, $\tau_1/\tau_2 = 1/0,01$ ms, $G\delta = 198,9$ mT/m.ms, $BW = 150$ kHz, 12 accumulations ($T_{acq} = 136$ min) ;
- qMT (MT-SPGR) : taille de matrice 128x128x32 (taille de voxel 100x100x750 μm^3), $TR/TE = 70/3$ ms, décalage en fréquence des impulsions = 1/2/4/6/10/30 kHz, impulsion de saturation gaussienne ($\tau_{\text{sat}} = 10,25$ ms) avec $B_1^{\text{pic}} = 5/10/20$ μT , et un angle d'excitation de 22° , 2 accumulations pour MT_0 ($T_{acq} = 215$ min) ;
- B_0 -mapping (SPGR double écho) : taille de matrice 48x48x48 (taille de voxel 250x250x750 μm^3), acquise avant chaque série de B_1^{pic} du protocole qMT, 2 accumulations ($T_{acq} = 24$ min) ;
- B_1 -mapping (AFI-SPGR) : taille de matrice 48x48x48 (taille de voxel 250x250x750 μm^3), $TR_1/TR_2/TE = 15/60/2$ ms et angle de bascule = 60° , 4 accumulations, un scan précédant le protocole qMT, et un scan précédant le protocole T_1 ($T_{acq} = 22$ min) ;
- T_1 (VFA-SPGR) : taille de matrice 128x128x32 (taille de voxel 100x100x750 μm^3), $TR/TE = 100/2,7$ ms, angles de bascule = 10/25/40/80°, 3 accumulations ($T_{acq} = 82$ min) ;
- mc- T_2 (MSE) : taille de matrice 128x128x24 (taille de voxel 100x100x750 μm^3), $TR/TE/ESP = 2000/10/10$ ms ($T_{acq} = 102$ min) ;
- DTI (PGSE) : taille de matrice 128x128x24 (taille de voxel 100x100x750 μm^3), $TR/TE = 750/27$ ms, et 7 directions de diffusion à deux b-valeurs de 18,9 s/mm² et 1000,0 s/mm², $\delta/\Delta = 6/14$ ms ($T_{acq} = 307$ min).

Les méthodes quantitatives qMT, AFI et VFA étant basées sur une séquence SPGR, un spoiling de gradient important est systématiquement ordonné, ainsi qu'un spoiling RF ($\Phi_0 = 117^\circ$ en qMT et VFA, et $\Phi_0 = 128,6^\circ$ en AFI).

La chaîne de traitement concernant les estimations paramétriques est fournie en annexe D.

Une analyse quantitative par histologie a été menée. Suivant le protocole IRM, les cerveaux de souris ont été extraits, immergés dans le sucrose à 20% durant 24 à 48 h, puis congelés à -20°C . Après décongélation à 4°C, des coupes coronales de 60 μm d'épaisseur ont été effectuées au vibratome, à partir du chiasma optique sur une longueur de 3 mm. Les coupes sont par la suite congelées dans le sucrose à 20%. Après décongélation, deux coupes par cerveau ont été sélectionnées (une rostrale et une caudale, toutes deux contenues dans le volume étudié en IRM illustré en figure 9.1a), et une phase d'immuno-marquage de la MBP a été effectuée selon le protocole suivant :

1. Rinçage des coupes dans le tampon phosphate à 4°C durant 12 h ;
2. Rinçage des coupes dans le PBS Triton 0,1% à température ambiante durant 15 min ;
3. Immersion des coupes dans un premier anticorps souris anti-MBP (facteur de dilution 1/2000) et agitation à température ambiante durant 24 h ;
4. Rinçage des coupes dans le PBS Triton 0,1% à température ambiante durant 15 min ;
5. Immersion des coupes dans un deuxième anticorps anti-souris Alexa594 (Thermo Fisher Scientific ; facteur de dilution 1/500) et agitation à température ambiante durant 24 h ;
6. Rinçage des coupes dans le PBS Triton 0,1% à température ambiante durant 15 min ;
7. Rinçage des coupes dans le PBS à température ambiante durant 15 min.

Enfin, les coupes ont été montées (Dako, Agilent Technologies) sur lames minces, examinées à l'aide d'un microscope à épifluorescence et photographiées (DP70, Olympus, grossissement $\times 2$). Les coupes ont été imagées à paramètres d'illumination et de gain constants, et à un temps d'exposition fixe de 1,1 s. L'intensité du signal de fluorescence moyenne (MFI) dans les régions d'intérêt a été utilisée à une fin quantitative en soustrayant la moyenne d'intensité de régions situées en dehors des coupes afin de compenser la contribution du bruit de fond [286].

Afin de limiter les éventuels effets de volumes partiels lors de la délimitation des ROI, les volumes en IRM ont été linéairement interpolés sur des grilles 384x384x3. Les régions anatomiques étudiées sont repérées en figure 9.1. Les sous-régions (cortex et corps calleux) sont respectivement définies sur chaque coupe à l'aide d'un expert, et les signaux extraits sont moyennés pour chaque animal en vue de l'analyse.

Une analyse basée ROI est définie, et les régions d'intérêt sont supposées homogènes afin de permettre une analyse confrontant les deux groupes. De fait, les moyennes et écart-types des moyennes des régions corticale et du corps calleux sur trois coupes rostrales (illustrées en figure 9.1) sont utilisées pour l'analyse de sensibilité. Un test de Shapiro-Wilk est employé sur chaque groupe et chaque paramètre afin d'établir de la normalité des distributions. Le cas échéant, un test de Student ou de Welsch bilatéral est effectué afin d'établir de la différence des moyennes des distributions, et en fonction d'un test de Fisher permettant d'établir de l'égalité des variances de celles-ci. Additionnellement, le coefficient de corrélation de Spearman entre les différents paramètres quantitatifs (IRM et histologique) est estimé sur les informations de régions moyennées (CCm et CCl) du corps calleux en joignant les distributions des deux groupes.

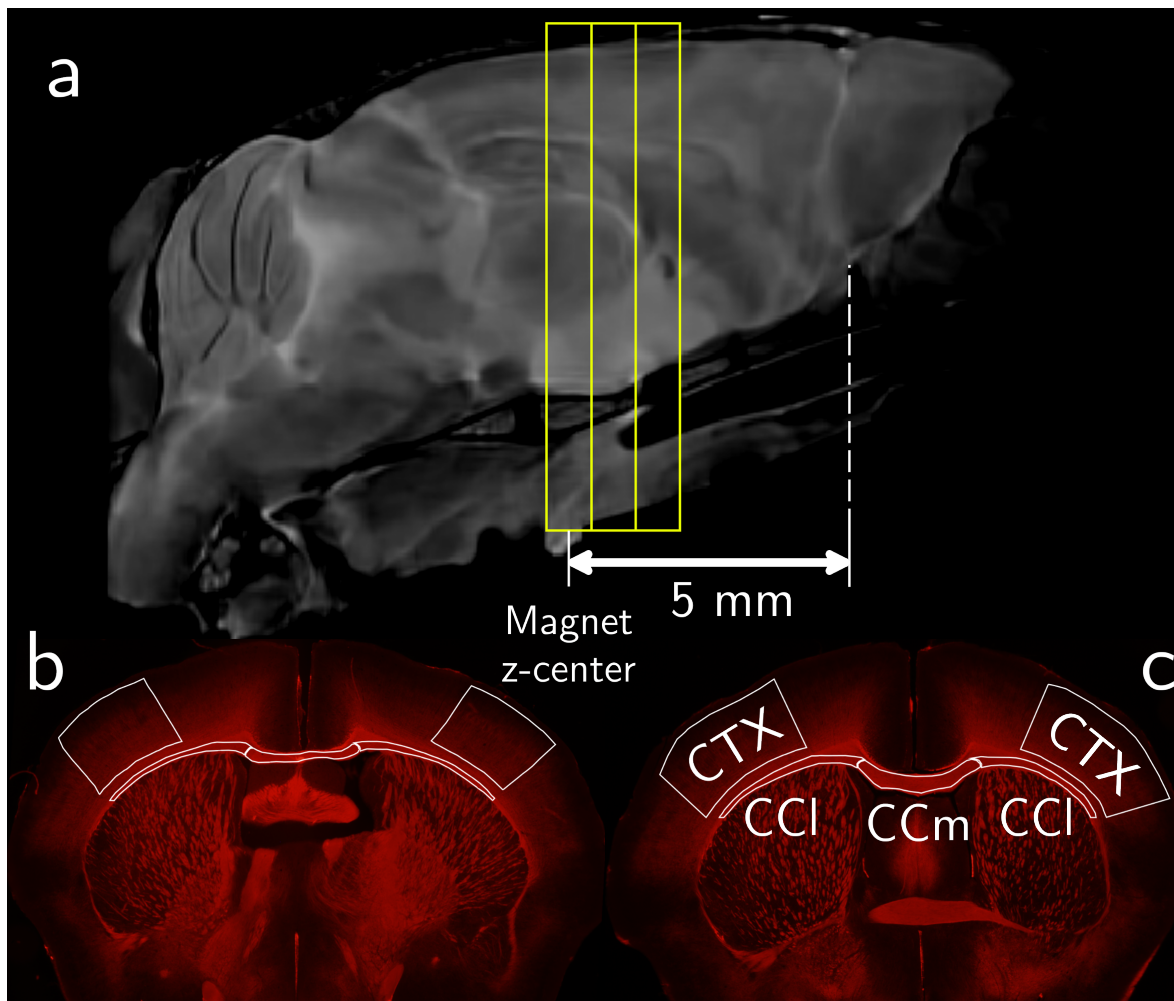


Figure 9.1 – Placement des têtes de souris (a) et régions d'intérêt sur des coupes caudale (b) et rostrale (c) du cortex somato-sensoriel (CTX), et du corps calleux médial (CCm) et latéral (CCI). La tête est placée de façon à faire correspondre le centre de l'aimant à 5 mm de la partie inférieure de la scissure entre le bulbe olfactif et les hémisphères cérébraux. Les trois coupes jointes (jaune) correspondent à celles extraites des volumes 3D pour l'analyse statistique.

9.2 Résultats

Pour l'analyse, deux souris du groupe contrôle et trois du groupe cuprizone ont été retirées de l'étude du fait d'une vraisemblable dégradation bactérienne des cerveaux amenant à une raideur tissulaire insuffisante pour le protocole de coupe histologique.

Les vues représentatives d'une tête de chaque groupe selon les modalités IRM et histologiques sont illustrées en figure 9.2.

Les statistiques extraites des métriques IRM f , λ_{\perp} , MWF et nDiff-UTE sont résumées en table 9.1. L'ensemble des distributions des moyennes de chaque région et de chaque groupe

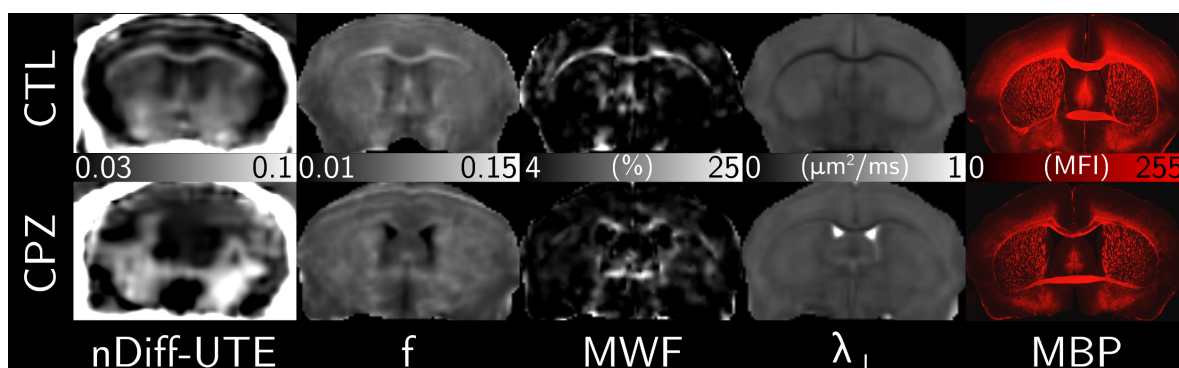


Figure 9.2 – Vues représentatives des cartographies f , MWF, λ_{\perp} , nDiff-UTE et MBP d’une tête de souris du groupe Contrôle (haut) et Cuprizone (bas).

sont normales par le test de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$). Seules les métriques nDiff-UTE, λ_{\perp} et MWF ne démontrent pas une différence de moyenne significative dans le cortex entre les deux groupes. Une différence de moyennes significative ($p < 0,05$) existe entre les régions CCm et CCl pour f dans les groupes Contrôle et Cuprizone, et pour nDiff-UTE et λ_{\perp} dans le groupe Contrôle. Dans le cortex, les métriques f et MBP sont les seules à présenter une différence de moyenne entre les deux groupes.

Les sensibilités des paramètres à la démyélinisation dans les mêmes régions sont présentées en table 9.2. Les métriques IRM démontrent un écart relatif absolu supérieur à 43% dans le corps calleux global entre les groupes Contrôle et Cuprizone, contre $-25,9\%$ pour la MBP. La variation d’information est cependant moindre entre ces deux groupes dans le cortex pour les métriques IRM, alors que l’immuno-marquage de la MBP présente une sensibilité plus importante ($-52,1\%$) en comparaison des autres régions du corps calleux.

Les corrélations de Spearman dans le corps calleux global (concaténation du CCm et du CCl) et dans le cortex des métriques IRM et histologique sont fournies en table 9.3. Enfin, une sélection des corrélations entre les différentes métriques IRM ainsi qu’avec l’histologie sont exposées en figure 9.3 et 9.4. Les corrélations les plus importantes sont repérées dans le corps calleux. La fraction macromoléculaire et le signal en Diff-UTE présentent des corrélations respectives de 0,88 et 0,81 avec le marquage immuno-histologique MBP dans le corps calleux, suggérant un lien avec le contenu myélinique des deux métriques. De plus, f et nDiff-UTE présentent une corrélation importante dans le corps calleux ($\rho = 0,86$), estimation allant dans le sens d’une sensibilité conjointe au contenu macromoléculaire. Cependant, nDiff-UTE montre une corrélation modérément faible dans le cortex ($\rho = 0,52$) avec le paramètre MBP, au contraire de f ($\rho = 0,89$). Dans cette même région, la corrélation entre f et nDiff-UTE est faible ($\rho = 0,30$). λ_{\perp} corrèle modérément avec les marqueurs du contenu macromoléculaire ($|\rho| < 0,71$) dans le corps calleux, et présente une affinité avec la MWF dans le cortex ($\rho = -0,59$).

Métrique	Corps Calleux médial (CCm)		Corps Calleux latéral (CCI)	
	Contrôle	Cuprizone	Contrôle	Cuprizone
nDiff-UTE	0.052 ± 0.008 ^x	0.027 ± 0.006	0.061 ± 0.010	0.033 ± 0.011
f	0.081 ± 0.008 ^x	0.041 ± 0.006 ^x	0.092 ± 0.007	0.055 ± 0.010
λ_{\perp} ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	0.140 ± 0.014 ^{α, χ}	0.227 ± 0.033	0.157 ± 0.012	0.240 ± 0.023
MWF (%)	12.72 ± 3.09	5.20 ± 2.86	14.55 ± 2.09	5.83 ± 2.94
MBP (MFI)	186.8 ± 4.1 ^{α}	131.1 ± 33.7	180.3 ± 8.6 ^{α}	138.1 ± 25.0

Métrique	Corps Calleux (CCI \cup CCm)		Cortex	
	Contrôle	Cuprizone	Contrôle	Cuprizone
nDiff-UTE	0.058 ± 0.009	0.030 ± 0.006	0.050 ± 0.009 [†]	0.042 ± 0.011
f	0.088 ± 0.007	0.050 ± 0.009	0.069 ± 0.005	0.056 ± 0.003
λ_{\perp} ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	0.150 ± 0.011 ^{α}	0.235 ± 0.026	0.288 ± 0.013 [†]	0.308 ± 0.024
MWF (%)	13.73 ± 2.32	5.54 ± 2.83	2.32 ± 1.13 [†]	1.58 ± 1.21
MBP (MFI)	182.5 ± 7.0 ^{α}	135.2 ± 18.5	93.7 ± 9.5	45.5 ± 9.6

Table 9.1 – Résumé des moyennes et écart-types des métriques IRM (nDiff-UTE, f , λ_{\perp} et MWF), et histologique (MBP). Les métriques de chaque groupe et de chaque région suivent une distribution normale ($p > 0,05$). Les scores repérés par [†] ne montrent pas une différence significative ($p > 0,05$) de moyennes entre les groupes Contrôle et Cuprizone selon le test de Student ou de Welsch. Les scores repérés par ^x montrent une différence de moyenne significative ($p < 0,05$) d’une métrique entre le CCm et le CCI en comparant le même groupe (Contrôle vs. Contrôle et Cuprizone vs. Cuprizone) selon ce même test. Les scores repérés par ^{α} correspondent aux tests de Student où l’égalité des variances n’est pas supposée entre les deux groupes selon le test de Fisher.

Métrique	CCm	CCI	CCI \cup CCm	Cortex
	CTL vs. CPZ	CTL vs. CPZ	CTL vs. CPZ	CTL vs. CPZ
nDiff-UTE	−48.7%	−46.7%	−48.2%	−15.2%
f	−49.2%	−40.6%	−43.2%	−18.5%
λ_{\perp}	+62.5%	+53.9%	+57.3%	+ 7.3%
MWF	−59.1%	−60.3%	−59.7%	−31.8%
MBP	−30.1%	−23.6%	−25.9%	−52.1%

Table 9.2 – Résumé des sensibilités des métriques IRM et histologique dans les régions CCm, CCI, CCm et CCI jointe, et Cortex.

Métrique	nDiff-UTE	f	λ_{\perp}	MWF	MBP
nDiff-UTE	—	0.86	-0.71	0.72	0.81
f	0.30 [†]	—	-0.64	0.83	0.88
λ_{\perp}	-0.09 [†]	-0.33 [†]	—	-0.76	-0.64
MWF	0.07 [†]	0.31 [†]	-0.59	—	0.74
MBP	0.52	0.89	-0.21 [†]	0.20 [†]	—

Table 9.3 – Résumé des coefficients de corrélation de Spearman pour les métriques nDiff-UTE, f , λ_{\perp} , MWF et MBP dans le corps calleux global (haut droite) et dans le cortex (bas gauche). Les scores repérés par [†] ne démontrent pas une corrélation significative ($p > 0,05$).

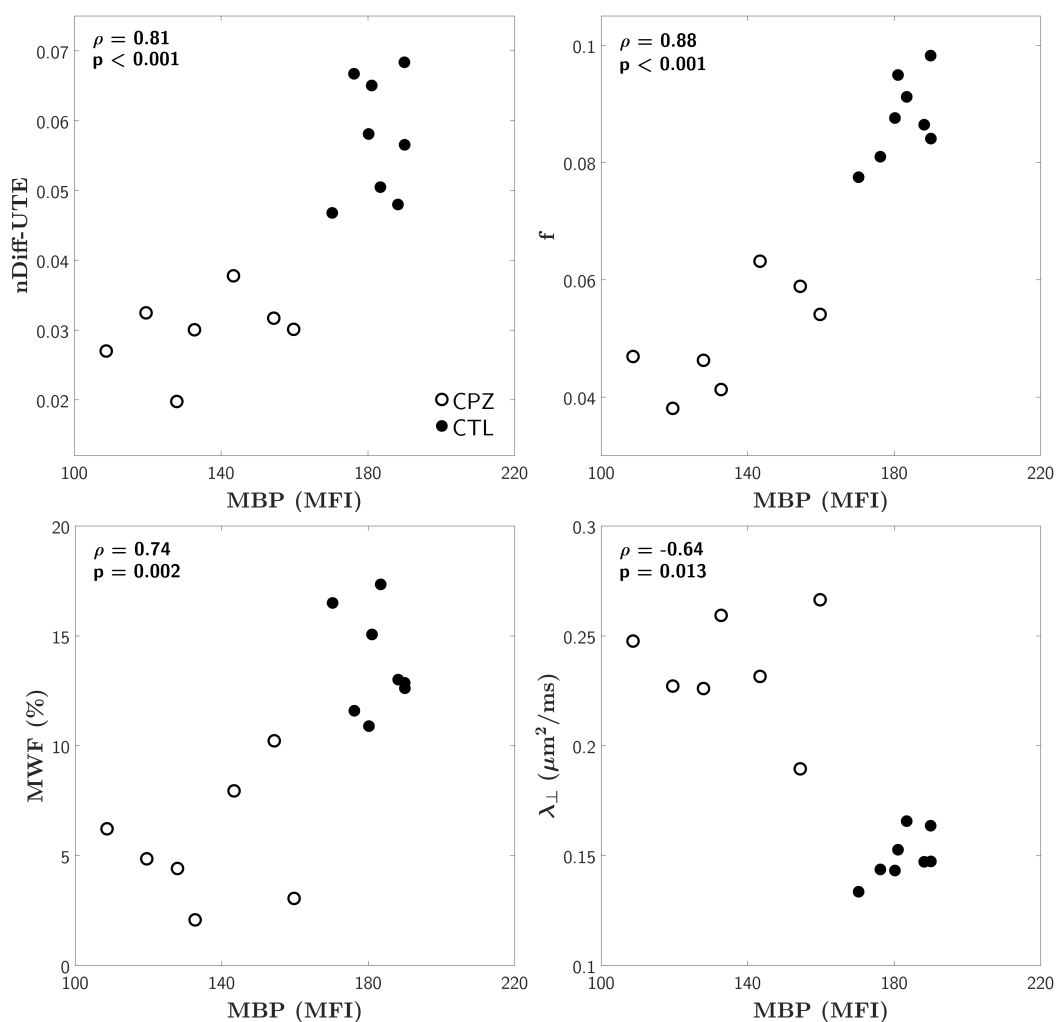


Figure 9.3 – Diagramme de dispersion des métriques f , MWF, λ_{\perp} et nDiff-UTE contre MBP dans la région du corps calleux global. Les coefficients de corrélations et leurs p -valeurs respectives sont estimés à partir des groupes Contrôle (puces pleines) et Cuprizone conjoint (puces vides).

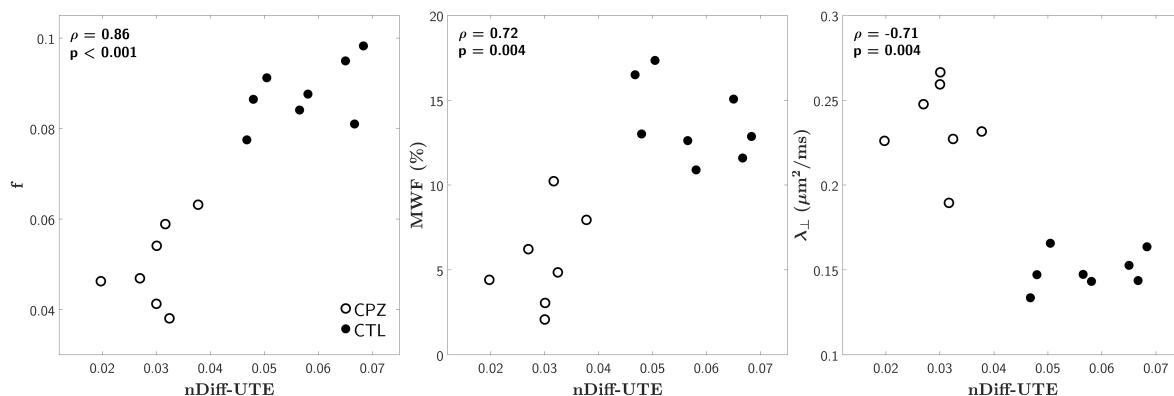


Figure 9.4 – Diagramme de dispersion des métriques f , MWF et λ_{\perp} contre nDiff-UTE. Les coefficients de corrélations et leurs p -valeurs respectives sont estimés à partir des groupes Contrôle (puces pleines) et Cuprizone conjoint (puces vides).

9.3 Discussion

Le signal normalisé en Diff-UTE a démontré une sensibilité à la démyélinisation, ainsi qu'une corrélation élevée avec l'intensité de fluorescence du marquage MBP et à la fraction macromoléculaire en qMT. Cette observation supporte grandement l'hypothèse de l'acquisition de signaux issus de la matrice semi-solide des tissus. Les différences de corrélation de f et de nDiff-UTE avec la MBP dans le corps calleux et le cortex supporte l'hypothèse d'une distinction de source de protons acquis : f serait alors plus proche des macromolécules de type protéine, et nDiff-UTE des macromolécules de type protéine et phospholipide. Les deux métriques peuvent de plus s'avérer complémentaires : sous l'hypothèse que $T_{2,r} \approx 10 \mu\text{s}$, le signal acquis en Diff-UTE selon les paramètres de séquence ($TE/\tau_2 = 10/10 \mu\text{s}$) ne présenterait qu'une contribution mineure de la part du contenu macromoléculaire responsable du phénomène de transfert d'aimantation. Par conséquent, le signal majoritaire acquis en séquence Diff-UTE tire son origine d'une partie du spectre macromoléculaire relaxant plus lentement [39, 40]. Sa composition exacte dans la substance blanche dans le cadre de la démyélinisation par la cuprizone demeure cependant à établir. En effet, le contenu macromoléculaire est altéré par le mécanisme de démyélinisation, et la substance blanche peut comprendre un mélange de débris de myéline, de microglie, d'astrocytes et de macrophages en proportions variables selon l'atteinte locale à cinq semaines de prise de cuprizone [20]. L'altération du contenu et de la structure de la substance blanche se répercute sur les effets d'interactions dipolaires se voyant diminués. Une modification du spectre T_2 de la matrice semi-solide de la myéline peut être à prévoir, avec un déplacement des composantes ultra-courtes vers des valeurs plus élevées. Cependant, l'estimation de ce spectre est particulièrement complexe en séquences UTE du fait du faible RSB dans les structures myélinisées, et une accumulation plus importante allongerait de façon conséquente la durée du protocole.

Une exploration exacte du contenu biologique au travers de différents bio-marqueurs (IRM, microscopie électronique, marquages spécifiques d'autres protéines membranaires (e.g. PLP, MAG et MOG pour la myéline, CAII pour le corps cellulaire des oligodendrocytes matures et immatures, GFAP pour les astrocytes, Iba1 pour la microglie, etc. [289, 290])) permettrait par ailleurs de mieux caractériser la microstructure et l'état de la myéline.

En dépit d'une corrélation importante envers les marqueurs du contenu macromoléculaire (MBP et f) dans le corps calleux, la Diff-UTE ne démontre qu'une corrélation modérée avec ces deux paramètres dans le cortex. Ceci peut aussi être attribué au choix de la ROI dans cette région : du fait d'une abondance de densité de protons en comparaison du contenu macromoléculaire dans le cortex, des effets de Gibbs et d'une bande passante relativement faible (i.e., occasionnant un effet de flou dans les structures à T_2 court), le signal de l'os cortical peut contaminer le signal estimé en Diff-UTE. Ainsi, l'exploration du signal en modalité Diff-UTE dans le cortex demeure discutable, et une méthode permettant d'atténuer le signal contaminant de l'os serait alors indispensable.

La géométrie des volumes Diff-UTE a été ajustée afin de maximiser le RSB, avec un volume de voxel 2,25 fois plus important que ceux des autres protocoles quantitatifs qMT, DTI et mc- T_2 . Malgré une interpolation linéaire dans le plan pour l'analyse et une définition soignée des ROI dans les différentes structures, un effet de volume partiel est attendu pouvant biaiser les estimations. L'emploi de matériel plus performant en réception et une accumulation plus importante à géométrie identique aux autres protocoles permettrait de compenser ces effets.

De façon similaire aux conclusions des études visant à l'exploration de la myéline en modalité qMT sur modèle murin [286, 285], la fraction macromoléculaire présente une sensibilité importante à la démyélinisation dans le corps calleux. La métrique montre une corrélation élevée avec l'intensité de fluorescence de l'immuno-marquage de la protéine MBP, allant dans le sens du modèle de transfert d'aimantation dans la mesure où cette protéine constitue un des moyens du phénomène.

Les études de Thiessen et coll. [285] et Turati et coll. [286] emploient le modèle de Ramani pour l'estimation paramétrique en qMT. Il a été démontré par Cercignani et coll. [34] que cette méthode aboutit à une sous-estimation de la fraction macromoléculaire, contrairement au modèle RP de Sled et Pike [34], mais demeure plus robuste en cas de RSB faible. Cependant, le modèle est sensible à l'angle de bascule pour l'excitation en MT-SPGR impliquant une contrainte ($\alpha < 10^\circ$) se répercutant sur le RSB, ainsi qu'au rapport τ_{sat}/TR . Dans cette étude ex vivo, le RSB important a permis d'employer un modèle plus complet en qMT, et l'inclusion de corrections B_0 et B_1 permet une estimation paramétrique théoriquement plus précise et robuste. Néanmoins, la valeur moyenne de f dans le corps calleux entier du groupe Contrôle de l'étude présentée est inférieure à une valeur nominale d'environ 0,10 [285, 291] chez l'homme et le petit animal, mais similaire à l'étude de Ou et coll. ($f \approx 0,09$) [292]. Khodanovich et coll. [293] ont pu estimer une valeur plus élevée ($f \approx 0,13$) dans le corps

calleux dans le même modèle murin de démyélinisation, mais selon une estimation de f basée sur l'imagerie synthétique [294].

L'inclusion d'un profil spatial estimé de B_1 a semblé indispensable malgré l'emploi d'une antenne volumique en émission. En effet, dans des expériences passées, il est apparu que la routine du constructeur pour la calibration de l'amplitude nominale RF n'aboutissait pas systématiquement à l'idéal $B_1^{\text{rel}} = 1,00$. Par exemple, l'antenne 23-mm présente en moyenne un $B_1^{\text{rel}} \approx 0,96$ dans la coupe centrale coronale ($z = 0$) après calibration à paramètres par défaut de la routine, contre $B_1^{\text{rel}} \approx 1,02$ pour l'antenne volumique 72-mm employée dans les expériences du chapitre 6. Il convient alors de tenir compte de l'éventuelle dérive de B_1 afin d'homogénéiser l'estimation en qMT.

La fraction d'eau piégée dans les couches de myéline demeure une métrique largement utilisée pour l'évaluation de la substance blanche [117, 16, 295, 296]. Cependant, la fixation tissulaire modifie le comportement multi-compartimental du tissu cérébral : en conditions de fixation par le PFA 2% et glutaraldéhyde 2%, la SB ne présente qu'un unique compartiment majoritaire à $T_2 < 40$ ms à 7 T [285]. Wood et coll. [297] ont pu estimer une fraction d'eau piégée dans les couches de myéline dans un protocole de fixation et de conservation similaire à celui de l'expérience présentée en Diff-UTE, et au travers de la méthode mcDESPOT [298]. L'étude présentée ici est la première à quantifier la MWF en séquence MSE selon une méthode NNLS dans un modèle cuprizonne sur petit animal. Les valeurs de MWF obtenues dans le corps calleux sont cohérentes avec les valeurs de la littérature sur sujet humain [108], mais demeurent inférieures à celles sur modèle murin par la méthode mcDESPOT dans l'étude de Wood et coll. [297] (MWF $\approx 20\%$). Cependant, la différence entre les estimations par les méthodes NNLS et mcDESPOT est la prise en compte des échanges aqueux entre les compartiments (eau myélinique et intra/extra-cellulaire) : cet aspect reflète la dynamique dans la microstructure, jusqu'ici négligée dans le modèle NNLS supposant un état statique du tissu myélinisé lors de son imagerie [299]. En ce sens, les valeurs de MWF estimées varient en fonction du modèle, de l'état tissulaire et de sa température.

Leprince et coll. [90] ont pu observer une variation du T_2 mono-composante en fonction du temps de conservation post-fixation. Ainsi, le choix de la fixation et de la conservation influence vraisemblablement le contenu tissulaire observable en RMN, et par conséquent l'estimation de la MWF. Dans notre étude, le choix de la gamme de T_2 pour l'estimation de la MWF a été qualitativement définie au travers de l'analyse du spectre moyen dans le CCm estimé dans une souris du groupe Contrôle. La valeur haute à 35 ms de cette gamme correspond à la valeur permettant de discriminer les distributions des compartiments d'eau myélinique et d'eau intra/extra-cellulaire. Une étude approfondie de l'effet de la fixation sur le comportement multi-composante dans le tissu cérébral apporterait plus d'informations sur les gammes optimales de T_2 à considérer sur modèle murin ex vivo.

De par la nature du phénomène provoquant l'abaissement du T_2 dans le compartiment

d'eau liée à la myéline, la métrique MWF est sensible à l'aspect structural de la myéline. Ainsi, les corrélations modestement élevées avec λ_{\perp} dans le corps calleux et le cortex supportent cette relation entre les deux métriques.

L'analyse de sensibilité entre les deux groupes démontre la différence en moyennes des métriques suivant la démyélinisation. En ce sens, l'hypothèse soutenue consiste à considérer une homogénéité dans les groupes respectifs. Malheureusement, les estimations démontrent une dispersion dépendant de l'état du cerveau au moment de l'acquisition (e.g. conservation et atteinte par la cuprizone) et de l'estimation paramétrique. Cette analyse de sensibilité est donc modérément informative sur l'établissement d'une supériorité d'une métrique par rapport à une autre. Un plus grand nombre de sujets et une variabilité intra-groupe moindre permettraient de préciser les résultats.

Dans cette étude, l'analyse a été effectuée en comparant la moyenne des voxels contenus dans des régions d'intérêt de chaque souris. En dépit d'une attention particulière, les variabilités inter-animales dans la définition des ROI peuvent biaiser ces estimations. Afin de réduire cette variabilité, un atlas pourrait être constitué pour chaque groupe, permettant alors une étude basée voxel théoriquement plus rigoureuse [300, 301]. Cependant la constitution d'un atlas demeure complexe du fait de la variabilité anatomique des animaux (d'origine pathologique ou consécutive à la souche de souris) et de la forte anisotropie des voxels dans l'étude présentée, par ailleurs favorisant les effets de volumes partiels. De plus, le contraste particulier généré dans les méthodes UTE avec suppression des composantes longues limitent l'estimation des transformations vers un atlas de ces images.

Dans cette étude basée ROI, le critère d'information d'Akaike n'a malheureusement pas pu être estimé du fait d'une divergence lors de la régression logistique. Ce constat est attribué à une modélisation insuffisamment robuste et au faible nombre d'échantillons.

Le choix de traitement de la moyenne d'intensités dans des régions contenues dans un volume couvrant le corps calleux a été déterminé par la distribution de la démyélinisation suivant l'atteinte de la cuprizone. En effet, durant un régime de cinq semaines, cette atteinte est globalement distribuée dans la zone étudiée (délimitée en figure 9.1) [302]. Néanmoins, une variabilité spatiale est à prévoir entre les différentes régions du corps calleux, et l'effet global est alors préférentiellement abordé au travers d'une analyse basée ROI.

Une unique protéine a été marquée en histologie, et son intensité en fluorescence a démontré une corrélation importante avec les métriques IRM supposément indicatives du contenu macromoléculaire (f et nDiff-UTE). Idéalement, l'exploration des tissus en microscopie électronique apporterait plus d'informations sur la structure et le contenu myélinique, comme démontré dans l'étude de Thiessen et coll. [285]. Cependant, le protocole de fixation et de conservation (glutaraldéhyde et PFA) nécessaire pour cette modalité mène à un abaissement significatif de la valeur de T_2 , ainsi qu'un effet de mono-compartmentation dans le tissu cérébral, rendant alors impossible l'estimation de la MWF [285]. De plus, il a été démontré

qu'un abaissement trop important du T_2 mono-composante réduisait l'efficacité de la suppression du signal de l'eau dans la séquence Diff-UTE [279], occasionnant la superposition de signaux à T_2 longs et courts lors de l'acquisition.

9.4 Conclusion

Une comparaison des métriques quantitatives conventionnelles avec le signal généré en modalité Diff-UTE en conditions de suppression des composantes longues a été proposée en confrontant deux groupes d'animaux *ex vivo*, sains et démyélinisés par la cuprizone. Des corrélations élevées ont été estimées entre le signal UTE et f , les deux métriques présentant une sensibilité supposément importante au contenu macromoléculaire. De façon similaire aux résultats obtenus en modalité IR-UTE (chapitre 8), les corrélations et sensibilités dans le cortex sont moins importantes. L'origine du signal dans les modalités qMT et UTE relevant du réservoir macromoléculaire, il serait alors intéressant de discriminer les modèles en s'appuyant de marquages immuno-histologiques afin de déterminer les sources exactes du contraste généré.

La méthode Diff-UTE présente des corrélations moins importantes avec la fraction d'eau piégée dans les couches de myéline et la diffusivité radiale. Ces métriques étant plus proches de la microstructure locale que du contenu de myéline, elles pourraient néanmoins s'avérer complémentaires dans l'évaluation de la myélinisation, similairement aux études de Stikov et coll. [303] reliant les métriques f et FA pour l'évaluation du g-ratio. À cette fin, une modélisation plus avancée du tissu myélinisé et des métriques IRM associées est indispensable.

Conclusions et perspectives

D'un point de vue RMN, la myéline est une structure complexe composée majoritairement de protons contenus dans les protéines et les phospholipides. L'évaluation de cette structure est conventionnellement effectuée au travers de méthodes indirectes modélisant le comportement propre des protons aqueux environnants possédant des propriétés remarquables (diffusion, transfert d'aimantation, multi-compartimentation T_2). L'acquisition directe de signaux issus de la matrice semi-solide de la myéline s'avère être une technique efficace pour l'évaluation du contenu myélinique. Cependant, les protons de cette structure présentent un spectre T_2 dont les valeurs sont majoritairement inférieures à 1 ms, les rendant difficilement observables en séquences IRM conventionnelles basées sur l'acquisition d'échos. L'objectif du travail présenté dans ce manuscrit visait à développer et à optimiser des séquences UTE permettant de générer des contrastes positifs et sélectifs de la myéline dans la substance blanche.

Deux familles de méthodes pour la suppression de signaux à T_2 long contaminant ont été présentées, à savoir une première employant un module d'inversion-récupération régulièrement utilisée dans la littérature, et une seconde, originale, tirant parti des effets de diffusion dans une séquence préparée et à temps de répétition modérément court. Un module d'acquisition UTE 2D ou 3D permet par la suite de faire l'acquisition de signaux issus de protons contenus dans des matrices semi-solides. Ainsi, les travaux ont été orientés dans un premier temps vers l'implémentation de méthodes UTE sur système IRM préclinique permettant des temps d'échos minimum (IR-UTE-VERSE, IR-satUTE et IR-UTE), puis vers des méthodes permettant de générer une quantité de signal des composantes d'intérêts plus importante (IR-UTE-MS et Diff-UTE).

La technique IR-UTE-VERSE demeure la plus utilisée dans la littérature pour l'exploration de la myéline en modalité 2D. Celle-ci consiste à modifier conjointement une demi-impulsion radiofréquence sélective adaptée et des gradients de sélection de coupe associés (VERSE) afin de permettre un temps d'écho minimum, typiquement limité aux capacités de l'imageur. La principale difficulté technique consiste à garantir une simultanéité de fin des événements d'impulsion radiofréquence et de gradient. La durée d'impulsion d'excitation devant par ailleurs être la plus courte possible afin de maximiser l'efficacité de la bascule de l'aimantation d'espèces à T_2 court, une première proposition d'amélioration de la méthode VERSE existante

a été proposée au travers de la méthode MT-VERSE. Cette méthode est équivalente à la méthode VERSE, mais tire parti des capacités de l'imageur pour contracter l'impulsion d'excitation en durée. En dépit de résultats préliminaires et de l'adaptation d'un module d'inversion-récupération, la méthode n'a pas permis la quantification T_2^* sur fantôme du fait d'un comportement incohérent avec l'élongation de TE .

En réponse à cette limitation, une technique récente (satUTE) a été implémentée. Celle-ci consiste en la combinaison de deux espaces de Fourier encodés en 2D avec une excitation de lecture non-sélective garantissant un temps d'écho minimum et une bascule des aimantations efficace. Ces deux plans sont acquis consécutivement et, respectivement, avec et sans impulsion de saturation sélective précédant le module d'acquisition UTE. L'élément central de la séquence repose sur cette impulsion dont l'efficacité conditionne la manipulation de l'aimantation des composantes à T_2 court. Originellement, une impulsion de saturation gaussienne peu efficace était employée. L'observation du comportement remarquable d'impulsions modulées en fréquence sur les composantes courtes a orienté une proposition d'intégration de celles-ci dans la séquence satUTE pour la saturation. Les impulsions sélectives de la classe QP-SLR s'avèrent particulièrement efficaces dans ce contexte, et leur supériorité a été évaluée au travers d'une étude confrontant une impulsion de ce type contre des impulsions conventionnelles. La séquence satUTE a été par la suite accommodée d'un module d'inversion-récupération, permettant alors la quantification T_2^* courte de la substance blanche d'une souris saine ex vivo en condition de suppression des composantes longues. Malgré l'efficacité de cette séquence, sa principale limitation concerne la nature de la combinaison des plans de Fourier (soustraction) aboutissant à un rapport signal-à-bruit pénalisé et à un temps d'acquisition doublé pour l'obtention d'une unique coupe.

La méthode 3D IR-UTE-MS consiste à tirer parti de l'effet de moyennage de l'espace de Fourier en acquisition radiale en ordonnant l'acquisition de plusieurs projections au sein d'une unique répétition. Cette méthode permet donc une accélération de la séquence IR-UTE, mais s'avère par ailleurs plus efficace que cette dernière en termes de génération de signal des composantes à T_2 court à un temps d'acquisition égal. L'effet des angles de bascule successifs dans le train d'impulsions sur l'aimantation d'une composante courte a été évalué sur fantôme en condition de suppression d'une composante longue. Un schéma d'angles adaptés (AFA) est optimal dans le premier aspect, mais la quantité d'a priori nécessaires pour l'établissement de ce schéma est pénalisant. De plus, un schéma à angles constants s'avère plus simple d'implémentation malgré une efficacité légèrement plus faible. Enfin, de par le développement des équations de Bloch dans cette séquence, une méthode pour la quantification T_1 d'un échantillon d'os cortical en condition de suppression d'une composante longue a été proposée, appuyant la possibilité d'applications dans le cadre de l'exploration de la myéline suivant cette métrique.

La méthode Diff-UTE est une séquence composée d'une préparation non-sélective, et

d'un module de lecture 3D-UTE. L'originalité de cette séquence concerne la méthode de suppression des composantes longues : les méthodes IR-UTE voient cette condition générée au travers d'un module, alors que la technique Diff-UTE accomplit la suppression à la suite de l'impulsion de lecture, et suivant la manipulation des états transverses en régime stationnaire dans une séquence à TR court. La séquence Diff-UTE permet de s'affranchir de l'emploi d'une impulsion d'inversion adiabatique contraignante en termes de durée et de déposition d'énergie. De plus, une quantité plus importante de signal issu de composantes à T_2 court est générée en comparaison de la séquence IR-UTE à temps d'acquisition égal. Finalement, une quantification T_2^* a pu être effectuée dans le corps calleux d'une souris ex vivo saine.

L'ensemble des méthodes, en conditions optimales de suppression de composantes à T_2 long, présentent une sensibilité à la démyélinisation. Cet aspect a été montré sur modèle murin ex vivo en confrontant des animaux sains contre démyélinisés par l'agent cuprizone. Une première étude évaluant les méthodes UTE basées sur l'emploi d'un module d'inversion-récupération a permis de démontrer une corrélation importante avec la fraction macromoléculaire dans le corps calleux, et ceci en confrontant un animal sain et un animal démyélinisé par ingestion de cuprizone durant douze semaines. Une seconde étude de groupe entre animaux sains et animaux démyélinisés par ingestion de cuprizone durant cinq semaines a permis de démontrer une corrélation équivalente, appuyée d'une comparaison avec un marquage immunohistologique de la MBP, une protéine majeure de la myéline. La corrélation avec d'autres marqueurs quantitatifs (diffusivité radiale et fraction d'eau piégée dans la myéline) n'est pas aussi importante dans le corps calleux. Il en résulte que les méthodes UTE présentent une plus forte affinité au contenu myélinique qu'à la microstructure auxquelles sont sensibles les métriques issues du DTI et de l'analyse mc- T_2 .

Les études sur modèle murin offrent de premiers indices sur la sélectivité du signal UTE en condition de suppression des composantes aqueuses dans la substance blanche. La validation complète est peu aisée du fait des contraintes de ce type d'imagerie, et nécessite l'emploi d'études plus avancées telles que la caractérisation de la démyélinisation in vivo dans un nombre de régions plus important le long du régime de prise de cuprizone, ou encore de la myélinisation physiologique. Ces études peuvent être appuyées par des examens en microscopie électronique permettant l'analyse de l'épaisseur de la gaine de myéline. Cependant, les acquisitions demeurent longues dans le but de pourvoir des rapports signal-à-bruit suffisants, et l'utilisation de matériels performants en réception s'impose.

Du fait de la forte corrélation du signal UTE avec la fraction macromoléculaire, l'établissement d'un modèle biologique prenant en compte ces paramètres permettraient une description plus complète du tissu myélinisé en imagerie par RMN. Pour ce faire, les phénomènes régissant le transfert d'aimantation et l'abaissement de T_2 dans la matrice semi-solide de la myéline doivent être évalués précisément et relativement aux deux modèles. Le défi de cette perspective relève du tissu d'intérêt : du fait de la variabilité biologique et du support par-

ticulier de la myéline, le contrôle du degré de myélinisation est difficile. De plus, la confection d'un fantôme synthétique et représentatif de la myéline est tout aussi complexe dans la mesure où il s'agirait de reproduire un système biologique *in vitro*.

Le développement, l'implémentation et l'évaluation des méthodes (dont les caractéristiques sont résumées en table 9.4) sur système préclinique et un modèle murin *ex vivo* ont permis l'établissement de résultats préliminaires pour la compréhension du mécanisme de la démyélinisation selon un modèle toxique (cuprizone). Cependant, ces analyses sur modèle animal ne sont qu'une étape vers l'évaluation de l'atteinte de la myéline dans les maladies démyélinisantes chez l'homme. Par conséquent, un transfert des méthodes sur système clinique demeure indispensable en vue de la validation de celles-ci. Ce travail de thèse ouvre des perspectives intéressantes, notamment au sujet de la source exacte des signaux à T_2 court dans la myéline en modalité UTE, de leurs variabilités dans le mécanisme de démyélinisation propre aux pathologies, et du rapport intrinsèque avec le phénomène de transfert d'aimantation.

Critères	Séquences				
	IR-UTE-VERSE	IR-satUTE	IR-UTE	IR-UTE-MS	Diff-UTE
Couverture	2D	2D	3D	3D	3D
Quantité signal T_2 courts	✓✓	✓	✓✓	✓✓✓	✓✓✓
Robustesse inhomogénéités de champ B_1/B_0	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓
Application très haut champ	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓✓	✓✓
SAR	✓	✓	✓	✓✓	✓✓✓
Flexibilité d'emploi	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓
Facilité d'implémentation	✓	✓✓	✓✓✓	✓✓	✓✓✓

Table 9.4 – Résumé des caractéristiques des méthodes UTE présentées.

Contributions et publications

Brevet

Une demande de dépôt de brevet a été effectuée sur la méthode Diff-UTE en avril 2017 à l'Office européen des brevets, et est en cours d'examen.

Publications

2017

Soustelle L, Lamy J, Rousseau F, Armspach J-P, Loureiro de Sousa P, A diffusion-based method for long- T_2 suppression in steady state sequences: Validation and application for 3D-UTE imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2018;80:548-559.

Conférences

2018

Soustelle L, Caldas de Araujo E, Rousseau F, Armspach J-P, Carlier P, Loureiro de Sousa P, On the use of frequency modulated pulses in sat-UTE. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Paris, France, 2018.

Soustelle L, Caldas de Araujo E, Rousseau F, Armspach J-P, Carlier P, Loureiro de Sousa P, Inversion-Recovery sat-UTE sequence for short- T_2 structures positive contrast generation and quantification. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Paris, France, 2018.

Soustelle L, Antal MC, Lamy J, Rousseau F, Armspach J-P, Loureiro de Sousa P, A comparison of magnetization transfer, diffusion tensor imaging and ultrashort TE measurements in a murine model of demyelination. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Paris, France, 2018 (oral).

Soustelle L, Lamy J, Rousseau F, Armspach J-P, Loureiro de Sousa P, Inversion-Recovery UTE multispoke sequence: comparison of two excitation schemes. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Paris, France, 2018.

2017

Soustelle L, Lamy J, Loureiro de Sousa P, Rousseau F, Armspach J-P, Long-T2 suppression based on saturation and diffusion in a steady-state 3D-UTE sequence. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Honolulu, Hawaii, 2017.

Soustelle L, Loureiro de Sousa P, Lamy J, Santin M, Rousseau F, Armspach J-P, Myelin and cortical bone short-T2 quantification using saturation and diffusion-based long-T2 suppression in steady-state 3D-UTE sequence. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Honolulu, Hawaii, 2017.

Soustelle L, Lamy J, Loureiro de Sousa P, Rousseau F, Armspach J-P, Inversion-non-Recovery (InoR) method for long-T2 suppression in a steady-state 3D-UTE sequence for short-T2 imaging. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Honolulu, Hawaii, 2017.

Soustelle L, Lamy J, Loureiro de Sousa P, Rousseau F, Armspach J-P, Méthode de suppression de la composante T2-longue basée sur la saturation et la diffusion en état stationnaire dans une séquence UTE-3D. *In Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM)*, Bordeaux, France, 2017.

Soustelle L, Loureiro de Sousa P, Lamy J, Santin M, Rousseau F, Armspach J-P, Quantification de la composante T2-courte de la myéline et de l'os cortical avec suppression du signal T2-long basée sur la diffusion en séquence UTE-3D. *In Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM)*, Bordeaux, France, 2017 (oral).

Soustelle L, Lamy J, Loureiro de Sousa P, Rousseau F, Armspach J-P, Méthode Inversion-non-Recovery (InoR) pour la suppression de la composante T2-longue en séquence UTE-3D pour l'imagerie T2-courte. *In Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM)*, Bordeaux, France, 2017.

2016

Soustelle L, Loureiro de Sousa P, Koehler S, Po C, Rousseau F, Armspach J-P, Minimum-Time VERSE Pulse Correction for Slice Selectivity Improvement in 2D-UTE Imaging. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Singapore, Singapore, 2016.

2015

Soustelle L, Commowick O, Bannier E, Barillot C, Quantification of Myelin Degeneration in Multiple Sclerosis within Clinical Scan Times. *In International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, Toronto, Canada, 2015.

Soustelle L, Commowick O, Bannier E, Barillot C, Quantification de la fraction d'eau piégée dans la myéline - Faisabilité et évaluation clinique en SEP. *In Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM)*, Grenoble, France, 2015.

Annexes

Annexe A

Cartographie B_1

Du fait de la sensibilité de nombreuses méthodes quantitatives (e.g., en relaxométrie T_1 par Variable Flip Angle [304], relaxométrie T_1 et T_2 par DESPOT [305], relaxométrie T_2 en séquence multi-echo spin-echo [115, 306], ou encore en qMTI [159, 161]) à l'intensité locale du champ RF (B_1) dans le volume étudié, une caractérisation de celui-ci s'avère indispensable. De nombreux efforts pour la cartographie B_1 ont été produits afin de rendre celle-ci robuste et rapide à acquérir, et l'on peut citer la méthode Double-Angle [307], Bloch-Siegert [308], XFL [309], ou encore Actual Flip Angle (AFI) [310]. Une comparaison unifiée de différentes techniques 2D et 3D est fournie en référence [311].

Sur systèmes précliniques, il est de mise de tirer parti des intensités importantes des gradients dans des séquences rapides en état stationnaire. Le choix de la méthode implémentée sur le système Bruker a donc été orienté vers l'AFI, dont le schéma de séquence est illustré en figure A.1.

Développement des équations

L'objectif est d'exploiter deux signaux S_1 et S_2 acquis successivement après deux excitations de même angle de bascule de commande α , et acquis dans des intervalles de temps respectifs TR_1 et TR_2 . Ces signaux idéalement spoilés à l'état stationnaire peuvent être décrits, comme développé en Annexe B, par :

$$S_1(\hat{\alpha}; t) = S_0 \frac{1 - E_{1,2} + (1 - E_{1,1})E_{1,2} \cos(\hat{\alpha})}{1 - E_{1,1}E_{1,2} \cos^2(\hat{\alpha})} \sin(\hat{\alpha}) e^{-t/T_2^*}, \quad (\text{A.1})$$

$$S_2(\hat{\alpha}; t) = S_0 \frac{1 - E_{1,1} + (1 - E_{1,2})E_{1,1} \cos(\hat{\alpha})}{1 - E_{1,1}E_{1,2} \cos^2(\hat{\alpha})} \sin(\hat{\alpha}) e^{-t/T_2^*}, \quad (\text{A.2})$$

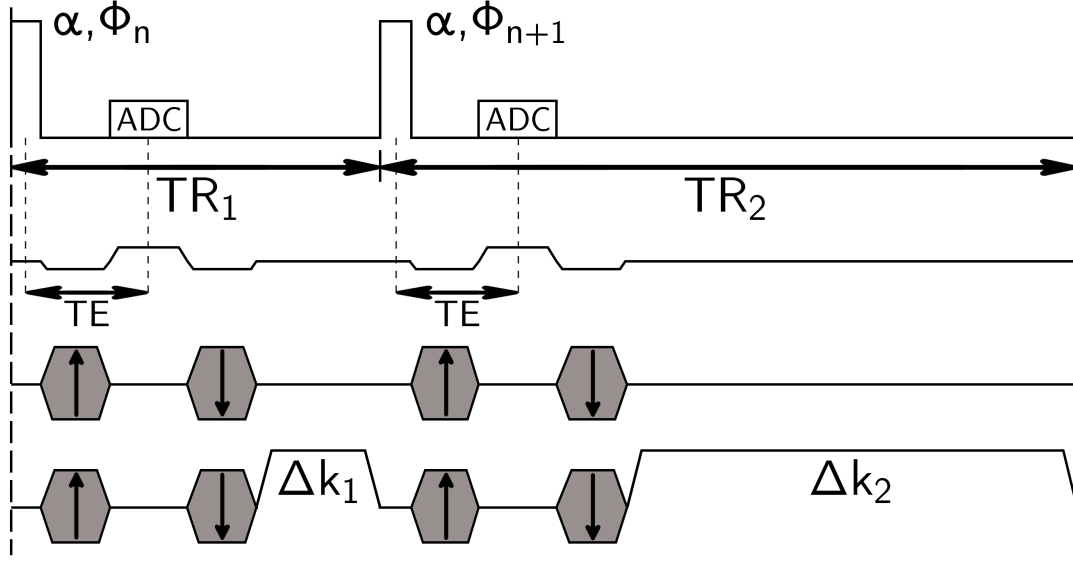


Figure A.1 – Schéma de la séquence Actual Flip Angle. Les signaux S_1 et S_2 sont acquis (ADC) dans les segments TR_1 et TR_2 à des TE identiques, et suivant respectivement des impulsions identiques en durée et en angle de bascule.

où $\hat{\alpha}$ est l'angle de bascule réellement appliqué, $E_{1,1} = e^{-TR_1/T_1}$, et $E_{1,2} = e^{-TR_2/T_1}$. Ainsi, le rapport r de ces deux signaux est donné par :

$$r = \frac{S_2}{S_1} = \frac{1 - E_{1,1} + (1 - E_{1,2})E_{1,1} \cos(\hat{\alpha})}{1 - E_{1,2} + (1 - E_{1,1})E_{1,2} \cos(\hat{\alpha})}, \quad (\text{A.3})$$

aboutissant, sous l'hypothèse $T_1 \gg \{TR_2; TR_1\}$, à l'approximation :

$$r = \frac{1 + n \cos(\hat{\alpha})}{n + \cos(\hat{\alpha})}, \quad (\text{A.4})$$

où $n = TR_2/TR_1$. Par conséquent, l'angle de bascule estimé est donné par :

$$\hat{\alpha} = \cos^{-1} \left(\frac{rn - 1}{n - r} \right), \quad (\text{A.5})$$

laissant alors l'estimation de l'intensité relative du champ RF :

$$B_1^{\text{rel}} = \frac{\hat{\alpha}}{\alpha}. \quad (\text{A.6})$$

Accumulation de phase

Une attention particulière est à apporter au schéma employé pour le spoiling RF. En effet, l'article d'origine par Yarnykh [310] emploie un schéma identique à celui d'une séquence GRE, et un article suivant du même auteur [68] a appuyé cette approche en étudiant l'effet de la

diffusion sur l'état stationnaire. Lors d'une étude similaire par Nerhke [281], il a été montré que cet état stationnaire était impossible à générer avec ce schéma, simplement du fait que l'accumulation de phase n'est pas constante d'une répétition ($TR_1 + TR_2$) à une autre.

Ainsi, le schéma approprié consiste à faire varier la phase, en considérant un rapport $TR_2/TR_1 = n$ entier, de la façon suivante :

$$\Phi_i = \Phi_{i-1} + \frac{in(n+1) + n(1-n)}{2} \Phi_0 \quad \text{pour } i \text{ impair,} \quad (\text{A.7})$$

$$\Phi_i = \Phi_{i-1} + \frac{1-n+i(n+1)}{2} \Phi_0 \quad \text{pour } i \text{ pair,} \quad (\text{A.8})$$

où Φ_0 est l'incrément de phase.

Enfin, il est à noter que les variations de champ statique (ΔB_0 — supposé constant pour la durée de l'acquisition) locales peuvent exister. L'accumulation de phase liée à cette imperfection est donnée par :

$$\Delta\phi_{B_0} = \gamma\Delta B_0\Delta t, \quad (\text{A.9})$$

où Δt désigne l'intervalle de temps considéré pour l'accumulation. Ces accumulations dans les segments respectifs vont se superposer aux autres événements d'accumulation (gradients et RF). Néanmoins, ces phases sont constantes, et leur effet se limite à la démultiplication du nombre d'états de configuration, et pouvant potentiellement laisser placer à des échos indésirés de façon intempestive. La solution la plus simple consiste à contraindre le rapport d'accumulation de phase par les gradients de spoil $\Delta k_2/\Delta k_1 = n$. Ainsi, l'accumulation de phase totale dans chaque segment ($\Delta\Phi_1$ et $\Delta\Phi_2$) et dans un voxel à la distance r sera toujours multiple de n , soit :

$$\Delta k_2 r + \gamma\Delta B_0 TR_2 = n(\Delta k_1 r + \gamma\Delta B_0 TR_1) \equiv \Delta\Phi_2(r) = n\Delta\Phi_1(r). \quad (\text{A.10})$$

Annexe B

Développement des équations de Bloch en séquence préparée

Dans le cas d'une séquence type écho de gradient avec une unique impulsion de préparation, il est possible de suivre l'évolution de l'aimantation longitudinale d'une composante T_2 -courte par le biais des équations de Bloch. À titre d'illustration, nous prendrons un schéma de séquence générale en figure B.1.

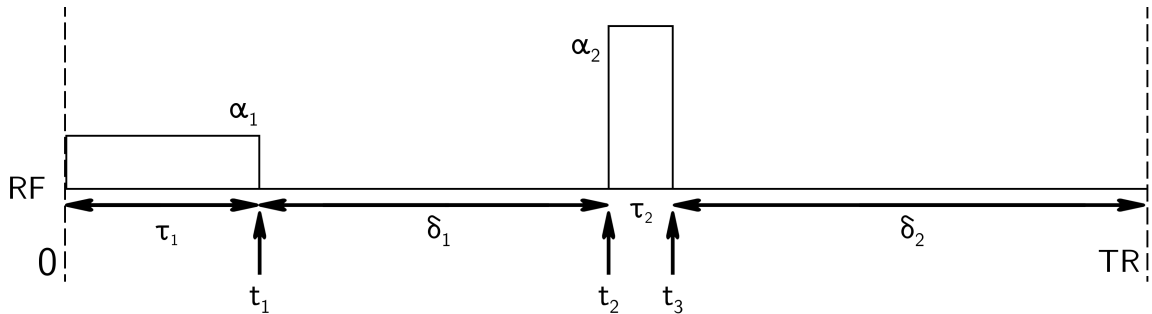


Figure B.1 – Schéma d'une séquence préparée. Des gradients de spoil (non montrés) sont appliqués avant chaque excitation de façon à détruire les aimantations transverses résiduelles.

En prenant comme référence temporelle la fin de l'impulsion $\{\alpha_2/\tau_2\}$ et sous l'hypothèse que $T_2 \ll \{\delta_1; \delta_2\}$, l'aimantation évolue de la façon suivante :

$$\begin{cases} M_z(t_2) &= M_0 - (M_0 - M_z(t_1)) \times e^{-\delta_1/T_1} \\ M_z(t_3) &= M_z(t_2) \times f_2(\alpha_2, \tau_2, T_2) \\ M_z(TR) &= M_0 - (M_0 - M_z(t_2)) \times e^{-\delta_2/T_1} \\ M_z(t_1) &= M_z(TR) \times f_1(\alpha_1, \tau_1, T_2) \end{cases}$$

avec τ_1/τ_2 durées des impulsions, et elles-mêmes respectivement suivi des temps δ_1/δ_2 . Les im-

pulsions pouvant varier (modulation en amplitude et/ou en phase), leur effet sur l'aimantation de l'espèce excitée est dénotée par les fonctions f_1 et f_2 .

L'aimantation d'intérêt étant localisée le plus souvent après l'impulsion de lecture, il est possible de développer les aimantations successives afin d'isoler $M(t_2)$, comme suit :

$$\begin{cases} M_z(t_2) &= M_0 - (M_0 - M_z(t_1))e^{-\delta_1/T_1} \\ M_z(t_2) &= M_0 - (M_0 - M_z(TR^-))f_1(\alpha_1, \tau_1, T_2)e^{-\delta_1/T_1} \\ M_z(t_2) &= M_0 - (M_0 - (M_0 - (M_0 - M_z(t_3^-))e^{-\delta_2/T_1})f_1(\alpha_1, \tau_1, T_2))e^{-\delta_1/T_1} \\ M_z(t_2) &= M_0 - \left(M_0 - \left(M_0 - (M_0 - M_z(t_2^-))f_2(\alpha_1, \tau_1, T_2) \right) e^{-\delta_2/T_1} \right) f_1(\alpha_1, \tau_1, T_2) \right) e^{-\delta_1/T_1} \end{cases}$$

Ainsi, sous la condition d'état stationnaire, soit $M(t_2) = M(t_2^-)$, il est possible d'écrire l'aimantation longitudinale :

$$M_z(t_2) = \frac{(1 - e^{-\delta_1/T_1}) + e^{-\delta_1/T_1}(1 - e^{-\delta_2/T_1})f_1(\alpha_1, \tau_1, T_2)}{1 - f_1(\alpha_1, \tau_1, T_2)f_2(\alpha_1, \tau_1, T_2)e^{-\delta_1/T_1}e^{-\delta_2/T_1}}. \quad (\text{B.1})$$

Il est à noter que la contribution de la relaxation transversale lors des phases de relaxation (délais δ_1 et δ_2) a été éliminée par l'hypothèse $T_2 \ll \{\delta_1; \delta_2\}$. En toute rigueur, l'équation (B.1) est toujours valide pour une espèce relaxant à T_2 plus long (de l'ordre de $\{\delta_1; \delta_2\}$ ou supérieur) en cas de spoiling idéal. Dans le cas contraire, l'expression analytique est bien plus complexe, et il s'agit alors de reprendre les équations de Bloch en tenant compte de l'ensemble des effets de relaxation, comme décrit en références [312, 83].

Annexe C

Développement des équations en IR-UTE Multishot

En séquence IR-UTE-MS (figure 6.1), l'aimantation longitudinale à la n -ième répétition et avant peut être quantifiée avant les évènements successifs correspondants par :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 M_{z,1}^{n,+} = M_{z,1}^{n,-} \times f_{z,1} \\
 M_{z,2}^{n,-} = M_0(1 - E_\tau) + M_{z,1}^{n,+} \times E_\tau = M_0(1 - E_\tau) + M_{z,1}^{n,-} \times f_{z,1} \times E_\tau \\
 M_{z,2}^{n,+} = M_0(1 - E_\tau) \times f_{z,2} + M_{z,1}^{n,-} \times f_{z,1} f_{z,2} E_\tau \\
 M_{z,3}^{n,-} = M_0(1 - E_\tau) + M_0 E_\tau (1 - E_\tau) f_{z,2} + M_{z,1}^{n,-} f_{z,1} f_{z,2} E_\tau^2 \\
 M_{z,3}^{n,+} = M_0(1 - E_\tau) f_{z,3} + M_0 E_\tau (1 - E_\tau) f_{z,2} f_{z,3} + M_{z,1}^{n,-} f_{z,1} f_{z,2} f_{z,3} E_\tau^2 \\
 \vdots \\
 M_{z,i}^{n,-} = M_{z,1}^{n,-} E_\tau^{i-1} \prod_{p=1}^{i-1} f_{z,p} + M_0(1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{i-1} E_\tau^{k-1} \prod_{p=i+1-k}^{i-1} f_{z,p} \\
 M_{z,i}^{n,+} = M_{z,1}^{n,-} E_\tau^{i-1} \prod_{p=1}^i f_{z,p} + M_0(1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{i-1} E_\tau^{k-1} \prod_{p=i+1-k}^i f_{z,p} \\
 \vdots \\
 M_{z,Q}^{n+1,-} = M_0(1 - E_R) + M_{z,1}^{n,-} E_R E_\tau^{N-1} \prod_{p=1}^N f_{z,p} + E_R M_0(1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{N-1} E_\tau^{k-1} \prod_{p=N+1-k}^N f_{z,p} \\
 M_{z,Q}^{n+1,+} = M_0(1 - E_R) Q + M_{z,1}^{n,-} Q E_R E_\tau^{N-1} \prod_{p=1}^N f_{z,p} \\
 \quad + Q E_R M_0(1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{N-1} E_\tau^{k-1} \prod_{p=N+1-k}^N f_{z,p} \\
 M_{z,1}^{n+1,-} = M_0(1 - E_I) + M_0 E_I (1 - E_R) Q + M_{z,1}^{n,-} Q E_I E_R E_\tau^{N-1} \prod_{p=1}^N f_{z,p} \\
 \quad + Q E_I E_R M_0(1 - E_\tau) \sum_{k=1}^{N-1} E_\tau^{k-1} \prod_{p=N+1-k}^N f_{z,p}
 \end{array} \right. \quad (C.1)$$

où $M_{z,i}^{n,-}$ et $M_{z,i}^{n,+}$ sont respectivement les aimantations longitudinales avant et après la k -ième excitation, et $M_{z,Q}^{n+1,-}$ et $M_{z,Q}^{n+1,+}$ les aimantations longitudinales avant et après l'impulsion d'inversion de la $(n+1)$ -ième répétition.

La condition d'état stationnaire est définie par :

$$M_{z,1}^{n+1,-} = M_{z,1}^{n,-} \equiv M_{z,1}^{-}. \quad (\text{C.2})$$

Ainsi, le développement des équations aboutit à une expression de l'aimantation longitudinale de la i -ième excitation :

$$M_{z,i}^{-} = M_{z,1}^{-} E_{\tau}^{i-1} \prod_{p=1}^{i-1} f_{z,p} + M_0 (1 - E_{\tau}) \sum_{k=1}^{i-1} E_{\tau}^{k-1} A_k, \quad (\text{C.3})$$

avec :

$$M_{z,1}^{-} = M_0 \times \frac{(1 - E_I) + E_I(1 - E_R E_{\tau})Q + Q E_I E_R (1 - E_{\tau}) \sum_{k=1}^{N-1} E_{\tau}^k \prod_{p=N+1-k}^N f_{z,p}}{1 - Q E_I E_R E_{\tau}^N \prod_{p=1}^N f_{z,p}}, \quad (\text{C.4})$$

et :

$$\begin{cases} A_1 = 1, \\ A_k = \prod_{p=i+1-k}^{i-1} f_{z,p} \quad \text{si } k \geq 1. \end{cases} \quad (\text{C.5})$$

Annexe D

Chaîne de traitements pour la quantification en imagerie quantitative

Matériel

Le même imageur décrit en chapitre 4.2 est utilisé, et en utilisant une antenne volumique en émission-réception 23-mm (Bruker, Ettlingen). Afin de conserver une hydratation tissulaire et de prévenir des artefacts de susceptibilité, les têtes sont immergées dans un tube contenant du PFPE (Galden, Solvay) et immobilisées à l'aide d'un échantillon de gomme placé en position rostrale.

Pré-traitements, débruitage et recalage

Une chaîne de traitement visant à permettre les analyses basées voxel et basées ROI des paramètres quantitatifs est mise en place, et résumée dans le logigramme D.1. Après conversion et concaténation appropriée des images brutes par Dicomifier¹, une étape de débruitage est effectuée respectivement selon la modalité 2D ou 3D par l'algorithme BM3D ou BM4D [313]. Dans le cas de coupes 2D, l'écart-type du bruit supposé ricien est estimé par :

$$\sigma = \frac{\sigma_G}{\sqrt{2 - \pi/2}}, \quad (\text{D.1})$$

où σ_G est l'écart-type du bruit supposé gaussien estimé dans une région d'intérêt hors du tissu biologique, et sur chaque coupe en fonction de la modalité. Dans le cas de BM4D, une estimation automatique et adaptative du bruit est privilégiée afin de limiter d'éventuelles contributions d'artefacts lors de la définition de la région assimilée au bruit. Dans le cas particulier des modalités UTE, le bruit est estimé de façon similaire aux coupes 2D.

¹<https://github.com/lamyj/dicomifier>.

Par la suite et afin de tenir compte d'éventuelles dérives du champ B_0 , l'ensemble des images par animal est recalé par ANTs [314, 301] de façon rigide sur le volume ou la coupe sans pondération de diffusion du protocole DTI, du fait que celle-ci présente le RSB le plus élevé. Dans la mesure où le contraste des modalités UTE est peu similaire (présence de l'os cortical du crâne et du morceau de gomme) à celles des modalités présentant un signal majoritaire dans les tissus mous, les images UTE sont recalées manuellement par le module proposé par ITK-Snap² sur les images de FA fortement contrastées.

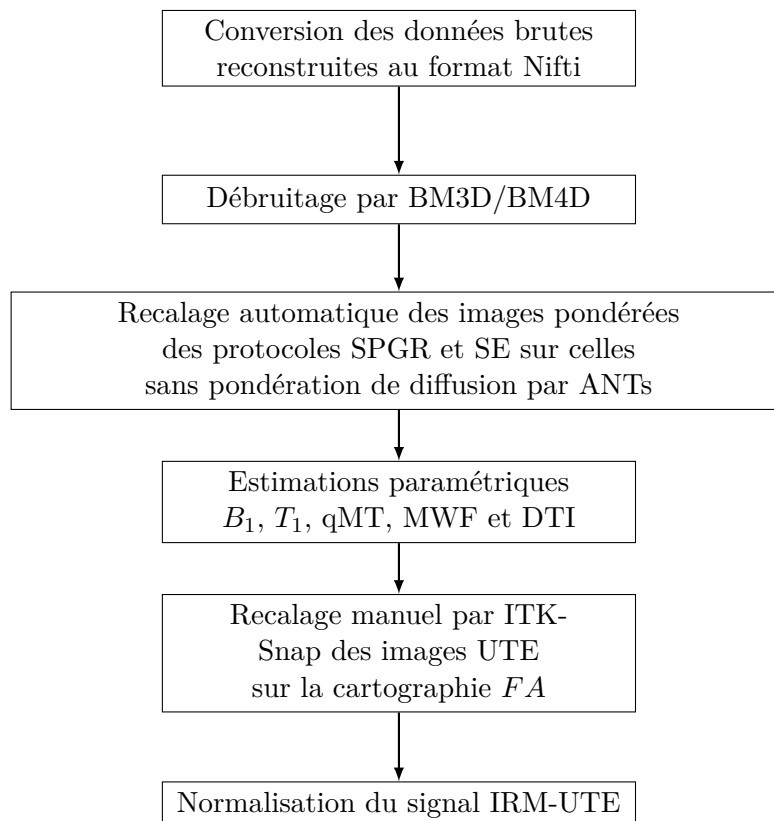


Figure D.1 – Logigramme de la chaîne de traitement pour la comparaison des paramètres quantitatifs avec l'IRM-UTE.

Estimations paramétriques

Afin d'extraire les paramètres sensibles à la démyélinisation et compte tenu de l'influence variable de la cuprizonne sur le tissu cérébral, plusieurs modalités quantitatives sont explorées et confrontées entre elles. Les estimations paramétriques sont en adéquation avec les méthodes présentées en chapitre 3 :

- qMT : suivant le modèle RP de Sled & Pike [33], une correction B_1 (par AFI-SPGR ;

²<http://www.itknap.org/pmwiki/pmwiki.php>.

estimé par l'équation (A.6)) et B_0 (par SPGR double écho ; extrait des cartographies estimées par le constructeur) est effectuée, et une estimation de $T_{1,f}$ est apportée par un protocole VFA. Les paramètres fixés pour l'estimation sont $T_{1,r} = 1000$ ms et $T_{2,r} = 10$ μ s. Les paramètres estimés sont alors f , k et $T_{2,f}$ selon l'équation (3.56).

- T_1 : suivant le modèle VFA en équation (3.1). Une correction B_1 est effectuée de la même façon qu'en qMT.
- DTI : les tenseurs de diffusion sont estimés selon l'équation (3.35), puis corrigés par décomposition de Cholesky afin d'assurer la positivité des coefficients du tenseur. Les paramètres λ_{\perp} et FA sont estimés par la suite.
- mc- T_2 : le spectre est estimé selon le modèle (3.10) avec correction par EPG, et avec régularisation de type srNNLS où le facteur de régularisation est contraint selon l'équation (3.12). La déviation B_1 est estimée au préalable de l'optimisation régularisée de façon à minimiser l'erreur quadratique en optimisation NNLS selon une table de 55 valeurs de B_1^{rel} de 0,7 à 1,0 [116]. T_1 n'ayant pas d'impact notable sous l'hypothèse que $T_1 \gg ESP$, celui-ci est fixé à 1500 ms [116]. Le segment de T_2 estimé consiste en 40 valeurs discrètes espacées de façon logarithmique de 15 à 1000 ms, et le paramètre MWF est fixé à la somme des pondérations des valeurs de T_2 allant de 15 à 35 ms.
- UTE : les paramètres nDiff-UTE (en Diff-UTE), nIR-UTE (en IR-UTE) et nIR-UTE-MS (en IR-UTE-MS) sont estimés à partir du volume UTE acquis normalisé par le signal d'un morceau de gomme spatialement identiquement placé dans l'ensemble des protocoles. Les paramètres nIR-satUTE (en IR-satUTE) et nIR-UTE-VERSE (en IR-UTE-VERSE) sont estimés à partir de la coupe UTE acquise normalisée par le signal de l'os cortical crânien de la souris contrôle dans chaque modalité.

Bibliographie

1. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2007;17:10S–15S.
2. Fu L. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:103–113.
3. Filippi M, Rocca MA, Rovaris M. Clinical trials and clinical practice in multiple sclerosis: Conventional and emerging magnetic resonance imaging technologies. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2002;2:267–276.
4. White A, Lee J, Light A, Light K. Brain activation in multiple sclerosis: a BOLD fMRI study of the effects of fatiguing hand exercise. *Multiple Sclerosis Journal* 2009;15:580–586.
5. Nelson F, Akhtar MA, Zúñiga E, Perez CA, Hasan KM, Wilken J, Wolinsky JS, Narayana PA, Steinberg JL. Novel fMRI working memory paradigm accurately detects cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017;23:836–847.
6. Hesseltine SM, Law M, Babb J, Rad M, Lopez S, Ge Y, Johnson G, Grossman RI. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: assessment of regional differences in the axial plane within normal-appearing cervical spinal cord. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2006;27:1189–93.
7. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1626–32.
8. Ropele S, Fazekas F. Magnetization Transfer MR Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America* 2009;19:27–36.
9. Mackay A, Whittall K, Adler J, Li D, Paty D, Graeb D. In vivo visualization of myelin water in brain by magnetic resonance. *Magnetic Resonance in Medicine* 1994;31:673–677.
10. Stikov N, Campbell JS, Stroh T, Lavelée M, Frey S, Novek J, Nuara S, Ho MK, Bedell BJ, Dougherty RF, Leppert IR, Boudreau M, Narayanan S, Duval T, Cohen-Adad J, Picard P,

- Gasecka A, Côté D, Bruce Pike G. In vivo histology of the myelin g-ratio with magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2015;118:397–405.
11. Hildebrand C, Mohseni S. The Structure of Myelinated Axons in the CNS. in *Multiple Sclerosis As A Neuronal Disease*, pp. 1–28. Elsevier, 2005.
 12. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Research* 1992;598:143–153.
 13. Saab AS, Tzvetanova ID, Nave KA. The role of myelin and oligodendrocytes in axonal energy metabolism. *Current Opinion in Neurobiology* 2013;23:1065–1072.
 14. Horch RA, Gore JC, Does MD. Origins of the ultrashort-T2 1H NMR signals in myelinated nerve: A direct measure of myelin content? *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;66:24–31.
 15. Baumann N, Danieli PD. Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the Mammalian Central Nervous System. in *Physiological Reviews*, Vol. 81, pp. 871–927. oct 2001.
 16. Laule C, Vavasour IM, Kolind SH, Li DKB, Traboulsee TL, Moore GRW, MacKay AL. Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007;4:460–84.
 17. Filley C, “The Behavioral Neurology of White Matter”. 2001.
 18. Skripuletz T, Gudi V, Hackstette D, Stangel M. De- and remyelination in the CNS white and grey matter induced by cuprizone: The old, the new, and the unexpected. *Histology and Histopathology* 2011;26:1585–1597.
 19. Torkildsen Ø, Brunborg LA, Myhr KM, Bø L. The cuprizone model for demyelination. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008;117:72–76.
 20. Matsushima GK, Morell P. The Neurotoxicant, Cuprizone, as a Model to Study Demyelination and Remyelination in the Central Nervous System. *Brain Pathology* 2006;11:107–116.
 21. Mason JL, Langaman C, Morell P, Suzuki K, Matsushima GK. Episodic demyelination and subsequent remyelination within the murine central nervous system: changes in axonal calibre. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2001;27:50–58.
 22. Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, Henkelman RM. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine* 2005;54:507–512.

23. Whittall KP, Mackay AL, Graeb Da, Nugent Ra, Li DKB, Paty DW. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 1997;37:34–43.
24. Webb S, Munro CA, Midha R, Stanisz GJ. Is multicomponent T2 a good measure of myelin content in peripheral nerve? *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49:638–645.
25. Laule C, Leung E, Li DK, Traboulsee aL, Paty DW, MacKay aL, Moore GR. Myelin water imaging in multiple sclerosis: quantitative correlations with histopathology. *Multiple Sclerosis* 2006;12:747–753.
26. Laule C, Kozlowski P, Leung E, Li DK, MacKay AL, Moore GW. Myelin water imaging of multiple sclerosis at 7 T: Correlations with histopathology. *NeuroImage* 2008;40:1575–1580.
27. Deoni SCL, Rutt BK, Arun T, Pierpaoli C, Jones DK. Gleaning multicomponent T1 and T2 information from steady-state imaging data. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008;60:1372–1387.
28. Novikov DS, Jespersen SN, Kiselev VG, Fieremans E. Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation. *Cornell University Library* 2016;pp. 1–38.
29. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. *NMR in Biomedicine* 2002;15:435–455.
30. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. *Journal of Molecular Neuroscience* 2008;34:51–61.
31. Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR in biomedicine* 2001;14:57–64.
32. Stanisz G, Kecojevic A, Bronskill M, Henkelman R. Characterizing white matter with magnetization transfer and T2. *Magnetic Resonance in Medicine* 1999;42:1128–1136.
33. Sled JG, Pike GB. Quantitative imaging of magnetization transfer exchange and relaxation properties in vivo using MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001;46:923–931.
34. Cercignani M, Barker GJ. A comparison between equations describing in vivo MT: The effects of noise and sequence parameters. *Journal of Magnetic Resonance* 2008;191:171–183.
35. Levesque IR. “Quantitative magnetic resonance imaging of magnetization transfer and T2 relaxation in human white matter pathology”. PhD thesis, 2009.

36. Menon RS, Allen PS. Application of continuous relaxation time distributions to the fitting of data from model systems and excised tissue. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;20:214–227.
37. Stewart WA, Mackay AL, Whittall KP, Moore GRW, Paty DW. Spin-spin relaxation in experimental allergic Encephalomyelitis. Analysis of CPMG data using a non-linear least squares method and linear inverse theory. *Magnetic Resonance in Medicine* 1993;29:767–775.
38. Fischer HW, Rinck PA, van Haverbeke Y, Muller RN. Nuclear relaxation of human brain gray and white matter: Analysis of field dependence and implications for MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 1990;16:317–334.
39. Horch RA, Nyman JS, Gochberg DF, Dortch RD, Does MD. Characterization of ¹H NMR signal in human cortical bone for magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;64:680–687.
40. Wilhelm MJ, Ong HH, Wehrli SL, Li C, Tsai PH, Hackney DB, Wehrli FW. Direct magnetic resonance detection of myelin and prospects for quantitative imaging of myelin density. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012;109:9605–9610.
41. Boucneau T, Tang S, Han M, Henry RG, Xu D, Larson PE. In Vivo Characterization of Brain Ultrashort-T₂ Components. in *Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM, Singapore, Singapore, 2016.* p. 330.
42. Boucneau T, Cao P, Tang S, Han M, Xu D, Henry RG, Larson PEZ. In vivo characterization of brain ultrashort-T₂ components. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;00:1–10.
43. Du J, Ma G, Li S, Carl M, Szeverenyi NM, VandenBerg S, CoreyBloom J, Bydder GM. Ultrashort echo time (UTE) magnetic resonance imaging of the short T₂ components in white matter of the brain using a clinical 3T scanner. *NeuroImage* 2014;87:32–41.
44. Nayak KS, Pauly JM, Gold GE, Nishimura DG. Imaging Ultra-short T₂ Species in the Brain. in *Proceedings of the 8th Annual Meeting of SMRM, Denver, CO, USA, 2000.* p. 509.
45. Fan SJ, Ma Y, Chang EY, Bydder GM, Du J. Inversion recovery ultrashort echo time imaging of ultrashort T₂ tissue components in ovine brain at 3 T: a sequential D₂O exchange study. *NMR in Biomedicine* 2017;p. e3767.
46. Ercan E, Peter B, Webb A, Ronen I. Whole-Brain Tissue-Based Assessment of the Ultrashort T₂ Component Using 3D UTE MRI Relaxometry. in *Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM, Melbourne, Australia, 2012.* p. 4279.

47. Du J, Sheth V, He Q, Carl M, Chen J, CoreyBloom J, Bydder GM. Measurement of T1 of the Ultrashort T2* Components in White Matter of the Brain at 3T. PLoS ONE 2014;9:e103296.
48. Bernstein MA, King KE, Zhou XJ, Fong W. Handbook of MRI Pulse Sequences. Medical Physics 2005;32:1452.
49. Haacke M, Brown R, “Magnetic Resonance Imaging”. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, apr 2014.
50. Mansfield P, Morris P, “NMR Imaging in Biomedicine”. 1982.
51. Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear Induction. Physical Review 1946;69:127–127.
52. Pauly J, Le Roux P, Nishimura D, Macovski A. Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm (NMR imaging). IEEE Transactions on Medical Imaging 1991;10:53–65.
53. Abragam A, “The Principles of Nuclear Magnetism”. London, press, oxf ed., 1961.
54. Hahn E. Spin Echoes. Physical Review 1950;80:580–594.
55. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. Nature 1973;242:190–191.
56. Pauly J, Nishimura D, Macovski A. A k-space analysis of small-tip-angle excitation. Journal of Magnetic Resonance (1969) 1989;81:43–56.
57. Hutchinson JMS, Sutherland RJ, Mallard JR. NMR imaging: image recovery under magnetic fields with large non-uniformities. Journal of Physics E: Scientific Instruments 1978;11:217–222.
58. Fang Z, Hoepfel D, Winter K. Application of single point imaging (SPI) to solid state materials. Magnetic Resonance Imaging 2001;19:501–503.
59. Goldstein H, “Classical mechanics”. 1980.
60. Papoulis A, “Signal analysis”. 1977.
61. Moore J, Jankiewicz M, Zeng H, Anderson AW, Gore JC. Composite RF pulses for B1-insensitive volume excitation at 7Tesla. Journal of Magnetic Resonance 2010;205:50–62.
62. Boulant N, Bihan DL, Amadon A. Strongly modulating pulses for counteracting RF inhomogeneity at high fields. Magnetic Resonance in Medicine 2008;60:701–708.
63. Tannús A, Garwood M. Adiabatic pulses. NMR in Biomedicine 1997;10:423–434.

64. Garwood M, Ke Y. Symmetric pulses to induce arbitrary flip angles with compensation for rf inhomogeneity and resonance offsets. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1991;94:511–525.
65. Silver M, Joseph R, Hoult D. Highly selective and π pulse generation. *Journal of Magnetic Resonance* 1984;59:347–351.
66. Larson PEZ, Conolly SM, Pauly JM, Nishimura DG. Using adiabatic inversion pulses for long-T2 suppression in ultrashort echo time (UTE) imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2007;58:952–961.
67. Gowland PA, Leach MO. Fast and accurate measurements of T1 using a multi-readout single inversion-recovery sequence. *Magnetic Resonance in Medicine* 1992;26:79–88.
68. Yarnykh VL. Optimal radiofrequency and gradient spoiling for improved accuracy of T1 and B1 measurements using fast steady-state techniques. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;63:1610–1626.
69. Gudbjartsson H, Patz S. Simultaneous calculation of flow and diffusion sensitivity in steady-state free precession imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1995;34:567–579.
70. Scheffler K. A pictorial description of steady-states in rapid magnetic resonance imaging. *Concepts in Magnetic Resonance* 1999;11:291–304.
71. Hennig J. Echoes—how to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences. Part I: Fundamental and not so fundamental properties of spin echoes. *Concepts in Magnetic Resonance* 1991;3:125–143.
72. Weigel M. Extended phase graphs: Dephasing, RF pulses, and echoes - pure and simple. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015;41:266–295.
73. Weigel M, Schwenk S, Kiselev V, Scheffler K, Hennig J. Extended phase graphs with anisotropic diffusion. *Journal of Magnetic Resonance* 2010;205:276–285.
74. Sveinsson B, Chaudhari A, Gold G, Hargreaves B. A simple analytic method for estimating T2 in the knee from DESS. *Magnetic Resonance Imaging* 2017;38:63–70.
75. Woessner DE. Effects of Diffusion in Nuclear Magnetic Resonance Spin-Echo Experiments. *The Journal of Chemical Physics* 1961;34:2057.
76. Zur Y, Wood ML, Neuringer LJ. Spoiling of transverse magnetization in steady-state sequences. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;21:251–263.
77. Chaudhari AS, Black MS, Eijgenraam S, Wirth W, Maschek S, Sveinsson B, Eckstein F, Oei EH, Gold GE, Hargreaves BA. Five-minute knee MRI for simultaneous morphometry

- and T₂ relaxometry of cartilage and meniscus and for semiquantitative radiological assessment using double-echo in steady-state at 3T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;.
78. Bieri O, Ganter C, Scheffler K. On the fluid-tissue contrast behavior of high-resolution steady-state sequences. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68:1586–1592.
 79. Bieri O, Ganter C, Scheffler K. Quantitative in vivo diffusion imaging of cartilage using double echo steady-state free precession. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68:720–729.
 80. Heule R, Ganter C, Bieri O. Triple echo steady-state (TESS) relaxometry. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71:230–237.
 81. Heule R, Bär P, Mirkes C, Scheffler K, Trattng S, Bieri O. Triple-echo steady-state T₂ relaxometry of the human brain at high to ultra-high fields. *NMR in Biomedicine* 2014;27:1037–1045.
 82. Malik SJ, Teixeira RPA, Hajnal JV. Extended phase graph formalism for systems with magnetization transfer and exchange. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;00.
 83. Ernst RR, Anderson WA. Application of fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Review of Scientific Instruments* 1966;37:93–102.
 84. Vavasour IM, Laule C, Li DKB, Traboulsee AL, MacKay AL. Is the magnetization transfer ratio a marker for myelin in multiple sclerosis? *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;33:713–718.
 85. Koenig SH. Cholesterol of myelin is the determinant of gray-white contrast in MRI of brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;20:285–291.
 86. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Dandamudi VS, Batt CE, Guss ZD, AlSabbagh A, Bakshi R. T₁- and T₂-Based MRI Measures of Diffuse Gray Matter and White Matter Damage in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2007;17:16S–21S.
 87. Hopkins AL, Yeung HN, Bratton CB. Multiple field strength in vivo T₁ and T₂ for cerebrospinal fluid protons. *Magnetic Resonance in Medicine* 1986;3:303–311.
 88. Rooney WD, Johnson G, Li X, Cohen ER, Kim SG, Ugurbil K, Springer CS. Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal ¹H₂O relaxation in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* 2007;57:308–318.
 89. Guilfoyle DN, Dyakin VV, O'Shea J, Pell GS, Helpert JA. Quantitative measurements of proton spin-lattice (T₁) and spin-spin (T₂) relaxation times in the mouse brain at 7.0 T. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49:576–580.

90. Leprince Y, Schmitt B, Chaillou É, Destrieux C, Barantin L, Vignaud A, Rivière D, Poupon C. Optimization of sample preparation for MRI of formaldehyde-fixed brains. in 23rd Annual Meeting of ISMRM, 2015, p. 2283.
91. Does MD, Gore JC. Compartmental study of T1 and T2 in rat brain and trigeminal nerve in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47:274–283.
92. Carr HY, Purcell EM. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Physical Review* 1954;94:630–638.
93. Meiboom S, Gill D. Modified Spin Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times. *Review of Scientific Instruments* 1958;29:688–691.
94. Whittall KP, MacKay AL. Quantitative interpretation of NMR relaxation data. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1989;84:134–152.
95. Rumbach L, Armspach JP, Gounot D, Namer IJ, Chambron J, Warter JM, Collard M. Nuclear magnetic resonance T2 relaxation times in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 1991;104:176–81.
96. Miller AJ, Joseph PM. The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images. *Magnetic Resonance Imaging* 1993;11:1051–1056.
97. Bouhrara M, Reiter DA, Spencer RG. Bayesian analysis of transverse signal decay with application to human brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;74:785–802.
98. Raya JG, Dietrich O, Horng A, Weber J, Reiser MF, Glaser C. T2 measurement in articular cartilage: Impact of the fitting method on accuracy and precision at low SNR. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;63:181–193.
99. Layton KJ, Morelande M, Wright D, Farrell PM, Moran B, Johnston La. Modelling and Estimation of Multicomponent T2 Distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2013;32:1423–1434.
100. Yoo Y, Tam R. Non-local spatial regularization of MRI T2 relaxation images for myelin water quantification. in *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI*, Vol. 16, jan 2013, pp. 614–21.
101. Laule C, Vavasour IM, Moore GRW, Oger J, Li DKB, Paty DW, MacKay aL. Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis. A T2 relaxation study. *Journal of neurology* 2004;251:284–93.
102. Hwang D, Du YP. Improved myelin water quantification using spatially regularized non-negative least squares algorithm. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2009;30:203–208.

103. Soustelle L, Commowick O, Bannier E, Barillot C. Quantification of Myelin Degeneration in Multiple Sclerosis within Clinical Scan Times. in Proceedings of the 23th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada, 2015. p. 3280.
104. Shen X, Nguyen TD, Gauthier Sa, Raj A. Robust myelin quantitative imaging from multi-echo T2 MRI using edge preserving spatial priors. Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention 2013;16:622–30.
105. MacKay A, Laule C, Vavasour I, Bjarnason T, Kolind S, Madler B. Insights into brain microstructure from the T2 distribution. Magnetic Resonance Imaging 2006;24:515–525.
106. Kolind SH, Maedler B, Li D, MacKay AL. Imaging myelin in vivo ; comparison of the T2 distribution at 1.5T and 3.0T. in Proceedings 14th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2006, p. 3121.
107. Birkl C, Langkammer C, GolobSchwarzl N, Leoni M, Haybaeck J, Goessler W, Fazekas F, Ropele S. Effects of formalin fixation and temperature on MR relaxation times in the human brain. NMR in Biomedicine 2016;29:458–465.
108. Oh J, Han ET, Lee MC, Nelson SJ, Pelletier D. Multislice Brain Myelin Water Fractions at 3T in Multiple Sclerosis. Journal of Neuroimaging 2007;17:156–163.
109. Laule C, Vavasour IM, Mädler B, Kolind SH, Sirrs SM, Brief EE, Traboulsee AL, Moore GW, Li DK, MacKay AL. MR evidence of long T2 water in pathological white matter. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2007;26:1117–1121.
110. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2015;42:23–41.
111. Cahill LS, Laliberté CL, Ellegood J, Spring S, Gleave Ja, van Eede MC, Lerch JP, Henkelman RM. Preparation of fixed mouse brains for MRI. NeuroImage 2012;60:933–939.
112. Dula AN, Gochberg DF, Valentine HL, Valentine WM, Does MD. Multiexponential T2 , magnetization transfer, and quantitative histology in white matter tracts of rat spinal cord. Magnetic Resonance in Medicine 2010;63:902–909.
113. Harkins KD, Dula AN, Does MD. Effect of intercompartmental water exchange on the apparent myelin water fraction in multiexponential T2 measurements of rat spinal cord. Magnetic Resonance in Medicine 2012;67:793–800.

114. Deichmann R, Adolf H, Kuchenbrod E, Nöth U, Schwarzbauer C, Haase A. Compensation of Diffusion Effects in T2 Measurements. *Magnetic Resonance in Medicine* 1995;33:113–115.
115. Prasloski T, Mädler B, Xiang QS, MacKay A, Jones C. Applications of stimulated echo correction to multicomponent T2 analysis. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;67:1803–1814.
116. McPhee KC, Wilman AH. Transverse relaxation and flip angle mapping: Evaluation of simultaneous and independent methods using multiple spin echoes. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;77:2057–2065.
117. Jones CK, Whittall KP, MacKay AL. Robust myelin water quantification: Averaging vs. spatial filtering. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;50:206–209.
118. Bjarnason TA, McCreary CR, Dunn JF, Mitchell JR. Quantitative T2 analysis: The effects of noise, regularization, and multivoxel approaches. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;63:212–217.
119. Graham SJ, Stanchev PL, Bronskill MJ. Criteria for analysis of multicomponent tissue T2 relaxation data. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996;35:370–378.
120. Gareau PJ, Rutt BK, Karlik SJ, Mitchell JR. Magnetization transfer and multicomponent T2 relaxation measurements with histopathologic correlation in an experimental model of MS. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2000;11:586–595.
121. Warntjes M, Engström M, Tisell A, Lundberg P. Modeling the Presence of Myelin and Edema in the Brain Based on Multi-Parametric Quantitative MRI. *Frontiers in Neurology* 2016;7:1–15.
122. Fick A, “Concerns diffusion and concentration gradient”. 1855.
123. Einstein A. Investigations on the theory of the Brownian movement. *Ann. der Physik* 1905;.
124. Mwangi I, Hanna RF, Kased N, Malek P, Shieh-morteza M, Wolfson T, Gamst A, Sirlin C. Apparent Diffusion Coefficient of Fibrosis and Regenerative Nodules in the Cirrhotic Liver at MRI. *American Journal of Roentgenology* 2010;194:1515–1522.
125. Torrey HC. Bloch Equations with Diffusion Terms. *Physical Review* 1956;104:563–565.
126. Mattiello J, Basser PJ, Bihan DL. Matrix in Diffusion Tensor Echo-Planar Imaging. *Methods* 1996;37:292–300.

127. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* 1965;42:288–292.
128. Basser P, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 1994;103:247–254.
129. Koay CG, Chang LC, Carew JD, Pierpaoli C, Basser PJ. A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance* 2006;182:115–125.
130. Koay CG, Carew JD, Alexander AL, Basser PJ, Meyerand ME. Investigation of anomalous estimates of tensor-derived quantities in diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2006;55:930–936.
131. Batchelor PG, Atkinson D, Hill DLG, Calamante F, Connelly A. Anisotropic noise propagation in diffusion tensor MRI sampling schemes. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49:1143–1151.
132. Skare S, Hedehus M, Moseley ME, Li TQ. Condition Number as a Measure of Noise Performance of Diffusion Tensor Data Acquisition Schemes with MRI. *Journal of Magnetic Resonance* 2000;147:340–352.
133. Jones DK. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: A Monte Carlo study. *Magnetic Resonance in Medicine* 2004;51:807–815.
134. Hasan KM, Parker DL, Alexander AL. Comparison of gradient encoding schemes for diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;13:769–780.
135. Jones DK, Cercignani M. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR in Biomedicine* 2010;23:803–820.
136. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic resonance in medicine* 1996;36:893–906.
137. Beaulieu C, “The biological basis of diffusion anisotropy”. Elsevier Inc., 2009.
138. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637–648.
139. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark Ca, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;13:534–546.
140. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *NeuroImage* 2002;17:1429–1436.

141. Neil J, Miller J, Mukherjee P, Hüppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR in Biomedicine* 2002;15:543–552.
142. Sundgren PC, Dong Q, GómezHassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: Review of clinical applications. *Neuroradiology* 2004;46:339–350.
143. Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. *NMR in Biomedicine* 2002;15:570–577.
144. Hasan KM, Gupta RK, Santos RM, Wolinsky JS, Narayana PA. Diffusion tensor fractional anisotropy of the normal-appearing seven segments of the corpus callosum in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2005;21:735–743.
145. Nair G, Tanahashi Y, Low HP, BillingsGagliardi S, Schwartz WJ, Duong TQ. Myelination and long diffusion times alter diffusion-tensor-imaging contrast in myelin-deficient shiverer mice. *NeuroImage* 2005;28:165–174.
146. Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song SK. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magnetic Resonance in Medicine* 2006;55:302–308.
147. Zhang J, Jones MV, McMahon MT, Mori S, Calabresi PA. In vivo and ex vivo diffusion tensor imaging of cuprizone-induced demyelination in the mouse corpus callosum. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;67:750–759.
148. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR in Biomedicine* 2002;15:456–467.
149. Harsan LA, Steibel J, Zaremba A, Agin A, Sapin R, Poulet P, Guignard B, Parizel N, Grucker D, Boehm N, Miller RH, Ghandour MS. Recovery from Chronic Demyelination by Thyroid Hormone Therapy: Myelinogenesis Induction and Assessment by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience* 2008;28:14189–14201.
150. DeBoy CA, Zhang J, Dike S, Shats I, Jones M, Reich DS, Mori S, Nguyen T, Rothstein B, Miller RH, Griffin JT, Kerr DA, Calabresi PA. High resolution diffusion tensor imaging of axonal damage in focal inflammatory and demyelinating lesions in rat spinal cord. *Brain* 2007;130:2199–2210.
151. Caan MWA, Khedoe HG, Poot DHJ, den Dekker AJ, Olabarriaga SD, Grimbergen KA, van Vliet LJ, Vos FM. Estimation of Diffusion Properties in Crossing Fiber Bundles. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2010;29:1504–1515.

152. Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, van Lookeren Campagne M, Nicolay K. Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: Implications for diffusion-weighted imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996;36:847–857.
153. Alexander D, Barker G, Arridge S. Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;48:331–340.
154. Kwong KK, McKinstry RC, Chien D, Crawley AP, Pearlman JD, Rosen BR. CSF-suppressed quantitative single-shot diffusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;21:157–163.
155. Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, Tsuruda JS, Parker DL. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001;45:770–780.
156. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* 1989;10:135–144.
157. Fralix TA, Ceckler TL, Wolff SD, Simon SA, Balaban RS. Lipid bilayer and water proton magnetization transfer: Effect of cholesterol. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;18:214–223.
158. McConnell HM. Reaction Rates by Nuclear Magnetic Resonance. *The Journal of Chemical Physics* 1958;28:430–431.
159. Henkelman RM, Huang X, Xiang QS, Stanisz GJ, Swanson SD, Bronskill MJ. Quantitative interpretation of magnetization transfer. *Magnetic Resonance in Medicine* 1993;29:759–766.
160. Morrison C, Stanisz G, Henkelman R. Modeling Magnetization Transfer for Biological-like Systems Using a Semi-solid Pool with a Super-Lorentzian Lineshape and Dipolar Reservoir. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 1995;108:103–113.
161. Sled JG, Pike G. Quantitative Interpretation of Magnetization Transfer in Spoiled Gradient Echo MRI Sequences. *Journal of Magnetic Resonance* 2000;145:24–36.
162. Yarnykh VL, Yuan C. Cross-relaxation imaging reveals detailed anatomy of white matter fiber tracts in the human brain. *NeuroImage* 2004;23:409–424.
163. Ramani A, Dalton C, Miller D, Tofts P, Barker G. Precise estimate of fundamental in-vivo MT parameters in human brain in clinically feasible times. *Magnetic Resonance Imaging* 2002;20:721–731.

164. Dortch RD, Li K, Gochberg DF, Welch EB, Dula AN, Tamhane AA, Gore JC, Smith SA. Quantitative magnetization transfer imaging in human brain at 3 T via selective inversion recovery. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;66:1346–1352.
165. Sled J, Levesque I, Santos A, Francis S, Narayanan S, Brass S, Arnold D, Pike G. Regional variations in normal brain shown by quantitative magnetization transfer imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2004;51:299–303.
166. Tozer D, Ramani A, Barker G, Davies G, Miller D, Tofts P. Quantitative magnetization transfer mapping of bound protons in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;50:83–91.
167. Graham SJ, Henkelman RM. Pulsed Magnetization Transfer Imaging: Evaluation of Technique. *Radiology* 1999;212:903–910.
168. Davies E, Huang Y, Harper JB, Hook JM, Thomas DS, Burgar IM, Lillford PJ. Dynamics of water in agar gels studied using low and high resolution ^1H NMR spectroscopy. *International Journal of Food Science and Technology* 2010;45:2502–2507.
169. Schmierer K, WheelerKingshott CA, Tozer DJ, Boulby PA, Parkes HG, Yousry TA, Scaravilli F, Barker GJ, Tofts PS, Miller DH. Quantitative magnetic resonance of post-mortem multiple sclerosis brain before and after fixation. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008;59:268–277.
170. Yarnykh VL. Pulsed Z-spectroscopic imaging of cross-relaxation parameters in tissues for human MRI: Theory and clinical applications. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47:929–939.
171. Underhill HR, Rostomily RC, Mikheev AM, Yuan C, Yarnykh VL. Fast bound pool fraction imaging of the in vivo rat brain: Association with myelin content and validation in the C6 glioma model. *NeuroImage* 2011;54:2052–2065.
172. Ou X, Sun SW, Liang HF, Song SK, Gochberg DF. Quantitative magnetization transfer measured pool-size ratio reflects optic nerve myelin content in ex vivo mice. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;61:364–371.
173. Portnoy S, Stanisz GJ. Modeling pulsed magnetization transfer. *Magnetic Resonance in Medicine* 2007;58:144–155.
174. Varma G, Duhamel G, de Bazelaire C, Alsop DC. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines: A potential marker for myelin. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;73:614–622.

175. Varma G, Girard O, Prevost V, Grant A, Duhamel G, Alsop D. Interpretation of magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT) in tissues as a dipolar order effect within motion restricted molecules. *Journal of Magnetic Resonance* 2015;260:67–76.
176. Guidotti G. Membrane Proteins. *Annual Review of Biochemistry* 1972;41:731–752.
177. Siegel G, Agranoff B, Albers R, “Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects”. 6th editio ed., 1999.
178. Fan SJ, Ma Y, Zhu Y, Searleman A, Szeverenyi NM, Bydder GM, Du J. Yet more evidence that myelin protons can be directly imaged with UTE sequences on a clinical 3T scanner: Bicomponent T2* analysis of native and deuterated ovine brain specimens. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;00.
179. Soustelle L, Caldas E, Rousseau F, Armspach J, Carlier PG, Loureiro de Sousa P. On the use of frequency modulated pulses in sat-UTE. in *Proceedings of the 26th Annual Meeting of ISMRM, Paris, France, 2018.* p. 31.
180. Sussman MS, Pauly JM, Wright GA. Design of practical T2-selective RF excitation (TELEX) pulses. *Magnetic Resonance in Medicine* 1998;40:890–899.
181. Carl M, Bydder GM, Du J. UTE imaging with simultaneous water and fat signal suppression using a time-efficient multispoke inversion recovery pulse sequence. *Magnetic Resonance in Medicine* 2016;76:577–582.
182. Wansapura JP, Daniel BL, Pauly J, Butts K. Temperature mapping of frozen tissue using eddy current compensated half excitation RF pulses. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001;46:985–992.
183. Nielsen HTC, Gold GE, Olcott EW, Pauly JM, Nishimura DG. Ultra-short echo-time 2D time-of-flight MR angiography using a half-pulse excitation. *Magnetic Resonance in Medicine* 1999;41:591–599.
184. Wu Y, Ackerman JL, Chesler DA, Graham L, Wang Y, Glimcher MJ. Density of organic matrix of native mineralized bone measured by water- and fat-suppressed proton projection MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;50:59–68.
185. Grodzki DM, Jakob PM, Heismann B. Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;67:510–518.
186. Li C, Magland JF, Zhao X, Seifert AC, Wehrli FW. Selective in vivo bone imaging with long-T2 suppressed PETRA MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;77:989–997.

187. Weiger M, Pruessmann KP, Hennel F. MRI with zero echo time: Hard versus sweep pulse excitation. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;66:379–389.
188. Weiger M, Wu M, Wurnig MC, Kenkel D, Boss A, Andreisek G, Pruessmann KP. ZTE imaging with long- T₂ suppression. *NMR in Biomedicine* 2015;28:247–254.
189. Li C, Magland JF, Seifert AC, Wehrli FW. Correction of excitation profile in Zero Echo Time (ZTE) imaging using quadratic phase-modulated RF pulse excitation and iterative reconstruction. *IEEE transactions on medical imaging* 2014;33:961–9.
190. Rahmer J, Börnert P, Groen J, Bos C. Three-dimensional radial ultrashort echo-time imaging with T₂ adapted sampling. *Magnetic Resonance in Medicine* 2006;55:1075–1082.
191. Robson MD, Gatehouse PD, Bydder M, Bydder GM. Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging. *Journal of computer assisted tomography* 2003;27:825–46.
192. Callaghan P, Eccles C. Sensitivity and resolution in NMR imaging. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1987;445:426–445.
193. Johnson KM, Lum DP, Turski Pa, Block WF, Mistretta Ca, Wieben O. Improved 3D phase contrast MRI with off-resonance corrected dual echo VIPR. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008;60:1329–1336.
194. Block KT. “Advanced Methods for Radial Data Sampling in Magnetic Resonance Imaging”. PhD thesis, 2008.
195. Herrmann Kh, Krämer M, Reichenbach JR. Time Efficient 3D Radial UTE Sampling with Fully Automatic Delay Compensation on a Clinical 3T MR Scanner. *PLOS ONE* 2016;11:e0150371.
196. Lazarus C, Weiss P, Chauffert N, Mauconduit F, Bottlaender M, Vignaud A, Ciuciu P. SPARKLING: Novel Non-Cartesian Sampling Schemes for Accelerated 2D Anatomical Imaging at 7T Using Compressed Sensing. in *Proceedings of the 25th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, Hawaii, USA, 2017*. p. 1529.
197. Nagel AM, Laun FB, Weber MA, Matthies C, Semmler W, Schad LR. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;62:1565–1573.
198. Zhang Y, Hetherington HP, Stokely EM, Mason GF, Twieg DB. A novel k-space trajectory measurement technique. *Magnetic Resonance in Medicine* 1998;39:999–1004.

199. Duyn JH, Yang Y, Frank JA, van der Veen JW. Simple correction method for k-space trajectory deviations in MRI. *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)* 1998;132:150–3.
200. Brodsky EK, Klaers JL, Samsonov AA, Kijowski R, Block WF. Rapid measurement and correction of phase errors from B0 eddy currents: Impact on image quality for non-cartesian imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;69:509–515.
201. Bornert P, Schomberg H, Aldefeld B, Groen J. Improvements in spiral MR imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 1999;9:29–41.
202. Pauly JM. Gridding & the NUFFT for Non-Cartesian Image Reconstruction. *ISMRM Educational Course on Image Reconstruction* 2012;20:4–6.
203. Jackson JI, Meyer CH, Nishimura DG, Macovski A. Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1991;10:473–478.
204. Ramachandran GN, Lakshminarayanan AV. Three-dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs: application of convolutions instead of Fourier transforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1971;68:2236–40.
205. Fessler Ja. On NUFFT-based gridding for non-Cartesian MRI. *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)* 2007;188:191–5.
206. Fessler J, Sutton B. Nonuniform fast fourier transforms using min-max interpolation. *IEEE Transactions on Signal Processing* 2003;51:560–574.
207. Lustig M, Donoho D, Santos J, Pauly J. Compressed Sensing MRI. *IEEE Signal Processing Magazine* 2008;25:72–82.
208. Li C, Magland J, Wehrli F. Compressed Sensing 3D Ultrashort Echo Time (COMPUTE) Imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2012;58:1402.
209. Baron CA, Dwork N, Pauly JM, Nishimura DG. Rapid compressed sensing reconstruction of 3D non-Cartesian MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;00.
210. Du J, Bydder M, Takahashi AM, Carl M, Chung CB, Bydder GM. Short T2 contrast with three-dimensional ultrashort echo time imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 2011;29:470–482.
211. Larson PEZ, Gurney PT, Nayak K, Gold GE, Pauly JM, Nishimura DG. Designing long-T2 suppression pulses for ultrashort echo time imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2006;56:94–103.

212. Lee YH, Kim S, Song HT, Kim I, Suh JS. Weighted subtraction in 3D ultrashort echo time (UTE) imaging for visualization of short T2 tissues of the knee. *Acta Radiologica* 2014;55:454–461.
213. Waldman a, Rees JH, Brock CS, Robson MD, Gatehouse PD, Bydder GM. MRI of the brain with ultra-short echo-time pulse sequences. *Neuroradiology* 2003;45:887–92.
214. Du J, Carl M, Bydder M, Takahashi A, Chung CB, Bydder GM. Qualitative and quantitative ultrashort echo time (UTE) imaging of cortical bone. *Journal of Magnetic Resonance* 2010;207:304–311.
215. Chen J, Chang EY, Carl M, Ma Y, Shao H, Chen B, Wu Z, Du J. Measurement of bound and pore water T1 relaxation times in cortical bone using three-dimensional ultrashort echo time cones sequences. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;77:2136–2145.
216. Chen J, Carl M, Ma Y, Shao H, Lu X, Chen B, Chang EY, Wu Z, Du J. Fast volumetric imaging of bound and pore water in cortical bone using three-dimensional ultrashort-TE (UTE) and inversion recovery UTE sequences. *NMR in Biomedicine* 2016;29:1373–1380.
217. Johnson EM, Vyas U, Ghanouni P, Pauly KB, Pauly JM. Improved cortical bone specificity in UTE MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;77:684–695.
218. Wiesinger F, Sacolick LI, Menini A, Kaushik SS, Ahn S, VeitHaibach P, Delso G, Shanbhag DD. Zero TE MR bone imaging in the head. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;114:107–114.
219. Nebelung S, Tingart M, Pufe T, Kuhl C, Jahr H, Truhn D. Ex vivo quantitative multiparametric MRI mapping of human meniscus degeneration. *Skeletal Radiology* 2016;45:1649–1660.
220. Williams A, Qian Y, Golla S, Chu CR. UTE-T2* mapping detects sub-clinical meniscus injury after anterior cruciate ligament tear. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012;20:486–494.
221. Chang EY, Du J, Iwasaki K, Biswas R, Statum S, He Q, Bae WC, Chung CB. Single- and Bi-component T2* analysis of tendon before and during tensile loading, using UTE sequences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015;42:114–120.
222. Ma YJ, Shao H, Du J, Chang EY. Ultrashort echo time magnetization transfer (UTE-MT) imaging and modeling: magic angle independent biomarkers of tissue properties. *NMR in Biomedicine* 2016;29:1546–1552.
223. Du J, Pak BC, Znamirowski R, Statum S, Takahashi A, Chung CB, Bydder GM. Magic angle effect in magnetic resonance imaging of the Achilles tendon and enthesis. *Magnetic Resonance Imaging* 2009;27:557–564.

224. Wright P, Jellus V, McGonagle D, Robson M, Ridgeway J, Hodgson R. Comparison of two ultrashort echo time sequences for the quantification of T₁ within phantom and human Achilles tendon at 3 T. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68:1279–1284.
225. Johnson KM, Fain SB, Schiebler ML, Nagle S. Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;70:1241–1250.
226. Tibiletti M, Bianchi A, Stiller D, Rasche V. Pulmonary perfusion quantification with flow-sensitive inversion recovery (FAIR) UTE MRI in small animal imaging. *NMR in Biomedicine* 2016;29:1791–1799.
227. Gai ND, Malayeri AA, Bluemke DA. Three-dimensional T₁ and T₂* mapping of human lung parenchyma using interleaved saturation recovery with dual echo ultrashort echo time imaging (ITSR-DUTE). *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;45:1097–1104.
228. Du J, Bydder M, Takahashi AM, Chung CB. Two-dimensional ultrashort echo time imaging using a spiral trajectory. *Magnetic Resonance Imaging* 2008;26:304–312.
229. Sheth V, Shao H, Chen J, Vandenberg S, CoreyBloom J, Bydder GM, Du J. Magnetic resonance imaging of myelin using ultrashort Echo time (UTE) pulse sequences: Phantom, specimen, volunteer and multiple sclerosis patient studies. *NeuroImage* 2016;136:37–44.
230. Walsh AJ, Lebel RM, Eissa A, Blevins G, Catz I, Lu JQ, Resch L, Johnson ES, Emery DJ, Warren KG, Wilman AH. Multiple sclerosis: validation of MR imaging for quantification and detection of iron. *Radiology* 2013;267:531–42.
231. Sheth VR, Fan S, He Q, Ma Y, Annese J, Switzer R, CoreyBloom J, Bydder GM, Du J. Inversion recovery ultrashort echo time magnetic resonance imaging: A method for simultaneous direct detection of myelin and high signal demonstration of iron deposition in the brain – A feasibility study. *Magnetic Resonance Imaging* 2017;38:87–94.
232. He Q, Ma Y, Fan S, Shao H, Sheth V, Bydder GM, Du J. Direct magnitude and phase imaging of myelin using ultrashort echo time (UTE) pulse sequences: A feasibility study. *Magnetic Resonance Imaging* 2017;39:194–199.
233. Norton WT, Autilio LA. THE LIPID COMPOSITION OF PURIFIED BOVINE BRAIN MYELIN. *Journal of Neurochemistry* 1966;13:213–222.
234. Norton WT, Autilio LA. THE CHEMICAL COMPOSITION OF BOVINE CNS MYELIN. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1965;122:77–85.

235. Conolly S, Nishimura D, Macovski A, Glover G. Variable-rate selective excitation. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1988;78:440–458.
236. Pauly J, Conolly SM. Slice-selective excitation for very short T2 species. in *Proceedings of the 8th Annual Meeting of SMRM, Amsterdam, The Netherlands, 1989.* p. 28.
237. Pauly JM. Selective Excitation for Ultrashort Echo Time Imaging. in “*Encyclopedia of Magnetic Resonance*” (EMagRes, Ed.), Vol. 1, pp. 1–7. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, jun 2012.
238. Konstandin S, Schad LR. Two-dimensional radial sodium heart MRI using variable-rate selective excitation and retrospective electrocardiogram gating with golden angle increments. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;70:791–799.
239. Fabich HT, Benning M, Sederman AJ, Holland DJ. Ultrashort echo time (UTE) imaging using gradient pre-equalization and compressed sensing. *Journal of magnetic resonance* (San Diego, Calif. : 1997) 2014;245:116–24.
240. Takizawa M, Hanada H, Oka K, Takahashi T, Yamamoto E, Fujii M. A Robust Ultrashort TE (UTE) imaging method with corrected k-space trajectory by using parametric multiple function model of gradient waveform. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2013;32:306–316.
241. Sheth V, Shao H, Chen J, CoreyBloom J, Bydder GM, Du J. Ultrashort Echo Time (UTE) Imaging of Myelin: T2* Analysis. in *Proceedings of the ISMRM, Toronto, 2015.* p. 511.
242. Hargreaves Ba, Cunningham CH, Nishimura DG, Conolly SM. Variable-rate selective excitation for rapid MRI sequences. *Magnetic Resonance in Medicine* 2004;52:590–597.
243. Soustelle L, Loureiro de Sousa P, Koehler S, Po C, Rousseau F, Armspach J. Minimum-Time VERSE Pulse Correction for Slice Selectivity Improvement in 2D-UTE Imaging. in *Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM, Singapore, Singapore, 2016.* p. 1888.
244. Warnking JM, Pike GB. Bandwidth-modulated adiabatic RF pulses for uniform selective saturation and inversion. *Magnetic Resonance in Medicine* 2004;52:1190–1199.
245. Lee D, Lustig M, Grissom Wa, Pauly JM. Time-optimal design for multidimensional and parallel transmit variable-rate selective excitation. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;61:1471–1479.
246. Lee D, Grissom Wa, Lustig M, Kerr AB, Stang PP, Pauly JM. VERSE-guided numerical RF pulse design: A fast method for peak RF power control. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;67:353–362.

247. Gibbons EK, Le Roux P, Pauly JM, Kerr AB. Slice profile effects on nCPMG SS-FSE. *Magnetic Resonance in Medicine* 2018;79:430–438.
248. Hardy CJ, Cline HE. Broadband nuclear magnetic resonance pulses with two-dimensional spatial selectivity. *Journal of Applied Physics* 1989;66:1513–1516.
249. Brittain J, Shankaranarayanan A. Ultra-Short TE Imaging with Single-Digit (8 μ s) TE. in *Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM*, 2004, p. 629.
250. Pauly JM. Design of Large-Flip-Angle Half Pulses. in *Proceedings 14th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2006, p. 2997.
251. Lee D, Grissom WA, Lustig M, Pauly JM. VERSE-Guided Numerical RF Pulse Design. in *Proceedings 18th Annual Meeting of ISMRM*, 2010, p. 4924.
252. Lustig M, Kim SJKSJ, Pauly J. A Fast Method for Designing Time-Optimal Gradient Waveforms for Arbitrary k-Space Trajectories. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2008;27:866–873.
253. Harkins KD, Does MD, Grissom Wa. Iterative method for predistortion of MRI gradient waveforms. *IEEE transactions on medical imaging* 2014;33:1641–7.
254. Harkins KD, Manhard K, Grissom WA, Does MD. Automatic Gradient Predistortion Applied to Clinical 2D-UTE. in *Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM*, Singapore, Singapore, 2016. p. 4289.
255. Codd S, Mallett M, Halse M, Strange J, Vennart W, Doorn T. A Three-Dimensional NMR Imaging Scheme Utilizing Doubly Resonant Gradient Coils. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 1996;113:214–221.
256. Josan S, Kaye E, Pauly JM, Daniel BL, Pauly KB. Improved half RF slice selectivity in the presence of eddy currents with out-of-slice saturation. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;61:1090–1095.
257. Schulte RF, Tsao J, Boesiger P, Pruessmann KP. Equi-ripple design of quadratic-phase RF pulses. *Journal of Magnetic Resonance* 2004;166:111–122.
258. Josan S, Pauly JM, Daniel BL, Pauly KB. Double half RF pulses for reduced sensitivity to eddy currents in UTE imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;61:1083–1089.
259. Harkins KD, Horch RA, Does MD. Simple and robust saturation-based slice selection for ultrashort echo time MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;73:2204–2211.

260. Soustelle L, Caldas E, Rousseau F, Armspach J, Carlier PG, Loureiro de Sousa P. Inversion-Recovery sat-UTE sequence for short-T2 structures positive contrast generation and quantification. in Proceedings of the 26th Annual Meeting of ISMRM, Paris, France, 2018. p. 33.
261. Carl M, Du J, Bydder GM. Bone Imaging Using An Inversion Recovery Prepared UTE Sequence. in Proceedings of the ISMRM, Vol. 23, 2015, p. 2015.
262. Balchandani P, Pauly J, Spielman D. Designing adiabatic radio frequency pulses using the Shinnar-Le Roux algorithm. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;64:843–851.
263. Robson MD, Gatehouse PD. Consequences of T2 relaxation during half-pulse slice selection for ultrashort TE imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;64:610–615.
264. Horch RA, Gochberg DF, Nyman JS, Does MD. Clinically compatible MRI strategies for discriminating bound and pore water in cortical bone. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68:1774–1784.
265. Ma YJ, Zhu Y, Lu X, Carl M, Chang EY, Du J. Short T2 imaging using a 3D double adiabatic inversion recovery prepared ultrashort echo time cones (3D DIR-UTE-Cones) sequence. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;00:1–9.
266. Block KT, Uecker M, Frahm J. Undersampled radial MRI with multiple coils. Iterative image reconstruction using a total variation constraint. *Magnetic Resonance in Medicine* 2007;57:1086–1098.
267. Knoll F, Bredies K, Pock T, Stollberger R. Second order total generalized variation (TGV) for MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;65:480–491.
268. Manhard MK, Horch RA, Harkins KD, Gochberg DF, Nyman JS, Does MD. Validation of quantitative bound- and pore-water imaging in cortical bone. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71:2166–2171.
269. Soustelle L, Lamy J, Rousseau F, Armspach J, Loureiro de Sousa P. Inversion-Recovery UTE multispoke sequence: comparison of two excitation schemes. in Proceedings of the 26th Annual Meeting of ISMRM2, Paris, France, 2018. p. 4071.
270. Ma YJ, Chang EY, Carl M, Du J. Quantitative magnetization transfer ultrashort echo time imaging using a time-efficient 3D multispoke Cones sequence. *Magnetic Resonance in Medicine* 2018;79:692–700.
271. Manhard MK, Horch RA, Gochberg DF, Nyman JS, Does MD. In Vivo Quantitative MR Imaging of Bound and Pore Water in Cortical Bone. *Radiology* 2015;277:221–229.

272. Han M, Larson PE, Krug R. Actual Flip Angle Imaging to Improve T1 Measurement for Short T2 Tissues. in Proceedings of the 23th Annual Meeting of ISMRM, 2015, p. 501.
273. Han M, Rieke V, Scott SJ, Ozhinsky E, Salgaonkar VA, Jones PD, Larson PEZ, Diederich CJ, Krug R. Quantifying temperature-dependent T1 changes in cortical bone using ultrashort echo-time MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;74:1548–1555.
274. Seifert AC, Wehrli SL, Wehrli FW. Bi-component T2* analysis of bound and pore bone water fractions fails at high field strengths. *NMR in Biomedicine* 2015;28:861–872.
275. Li S, Ma L, Chang EY, Shao H, Chen J, Chung CB, Bydder GM, Du J. Effects of inversion time on inversion recovery prepared ultrashort echo time (IR-UTE) imaging of bound and pore water in cortical bone. *NMR in Biomedicine* 2014;pp. 70–78.
276. Carl M, Ma Y, Du J. Theoretical analysis and optimization of ultrashort echo time (UTE) imaging contrast with off-resonance saturation. *Magnetic Resonance Imaging* 2018;50:12–16.
277. Manhard MK, Harkins KD, Gochberg DF, Nyman JS, Does MD. 30-Second bound and pore water concentration mapping of cortical bone using 2D UTE with optimized half-pulses. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017;77:945–950.
278. Harkins KD, Uppuganti S, Nyman JS, Does MD. Robust Pore Water Suppression in Cortical Bone with Multiple Adiabatic Inversion Recovery. in Proceedings 25th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2017, p. 1588.
279. Soustelle L, Lamy J, Rousseau F, Armspach JP, Loureiro de Sousa P. A diffusion-based method for long- T 2 suppression in steady state sequences: Validation and application for 3D-UTE imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2018;80:548–559.
280. Soustelle L, Loureiro de Sousa P, Lamy J, Santin DM, Rousseau F, Armspach J. Myelin and Cortical Bone Short-T2 Quantification Using Saturation and Diffusion-Based Long-T2 Suppression in a Steady-State 3D-UTE Sequence. in Proceedings of the 25th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, Hawaii, USA, 2017. p. 4030.
281. Nehrke K. On the steady-state properties of actual flip angle imaging (AFI). *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;61:84–92.
282. Bojorquez JZ, Bricq S, Acquitter C, Brunotte F, Walker PM, Lalande A. What are normal relaxation times of tissues at 3 T? *Magnetic Resonance Imaging* 2017;35:69–80.
283. Idiyatullin D, Corum C, Moeller S, Garwood M. Gapped pulses for frequency-swept MRI. *Journal of Magnetic Resonance* 2008;193:267–273.

284. Shrager RI, Weiss GH, Spencer RGS. Optimal time spacings for T2 measurements: monoexponential and biexponential systems. *NMR in Biomedicine* 1998;11:297–305.
285. Thiessen JD, Zhang Y, Zhang H, Wang L, Buist R, Del Bigio MR, Kong J, Li XM, Martin M. Quantitative MRI and ultrastructural examination of the cuprizone mouse model of demyelination. *NMR in Biomedicine* 2013;26:1562–1581.
286. Turati L, Moscatelli M, Mastropietro A, Dowell NG, Zucca I, Erbetta A, Cordiglieri C, Brenna G, Bianchi B, Mantegazza R, Cercignani M, Baggi F, Minati L. In vivo quantitative magnetization transfer imaging correlates with histology during de- and remyelination in cuprizone-treated mice. *NMR in Biomedicine* 2015;28:327–337.
287. Praet J, Guglielmetti C, Berneman Z, Van der Linden A, Ponsaerts P. Cellular and molecular neuropathology of the cuprizone mouse model: Clinical relevance for multiple sclerosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2014;47:485–505.
288. Goldberg J, Clarner T, Beyer C, Kipp M. Anatomical Distribution of Cuprizone-Induced Lesions in C57BL6 Mice. *Journal of Molecular Neuroscience* 2015;57:166–175.
289. Bradl M, Lassmann H. Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica* 2010;119:37–53.
290. Barateiro A, Fernandes A. Temporal oligodendrocyte lineage progression: In vitro models of proliferation, differentiation and myelination. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2014;1843:1917–1929.
291. Levesque IR, Giacomini PS, Narayanan S, Ribeiro LT, Sled JG, Arnold DL, Pike GB. Quantitative magnetization transfer and myelin water imaging of the evolution of acute multiple sclerosis lesions. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;63:633–640.
292. Ou X, Sun SW, Liang HF, Song SK, Gochberg DF. The MT pool size ratio and the DTI radial diffusivity may reflect the myelination in shiverer and control mice. *NMR in Biomedicine* 2009;22:480–487.
293. Khodanovich MY, Sorokina IV, Glazacheva VY, Akulov AE, NemirovichDanchenko NM, Romashchenko AV, Tolstikova TG, Mustafina LR, Yarnykh VL. Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. *Scientific Reports* 2017;7:46686.
294. Yarnykh VL. Time-efficient, high-resolution, whole brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping. *Magnetic Resonance in Medicine* 2016;75:2100–2106.
295. Chen HSM, Holmes N, Liu J, Tetzlaff W, Kozlowski P. Validating myelin water imaging with transmission electron microscopy in a rat spinal cord injury model. *NeuroImage* 2017;153:122–130.

296. AlonsoOrtiz E, Levesque IR, Paquin R, Pike GB. Field inhomogeneity correction for gradient echo myelin water fraction imaging. *Magnetic resonance in medicine* 2017;78:49–57.
297. Wood TC, Simmons C, Hurley SA, Vernon AC, Torres J, Dell’Acqua F, Williams SC, Cash D. Whole-brain ex-vivo quantitative MRI of the cuprizone mouse model. *PeerJ* 2016;4:e2632.
298. Deoni SCL, Matthews L, Kolind SH. One component? Two components? Three? The effect of including a nonexchanging “free” water component in multicomponent driven equilibrium single pulse observation of T 1 and T 2. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;70:147–154.
299. Does MD. Inferring brain tissue composition and microstructure via MR relaxometry. *NeuroImage* 2018;pp. 1–13.
300. Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Miyati T, Takao H, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K. Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra provides reduced effect of scanner for cortex volumetry with atlas-based method in healthy subjects. *Neuroradiology* 2013;55:869–875.
301. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage* 2011;54:2033–2044.
302. Stidworthy MF, Genoud S, Suter U, Mantei N, Franklin RJM. Quantifying the Early Stages of Remyelination Following Cuprizone-induced Demyelination. *Brain Pathology* 2006;13:329–339.
303. Stikov N, Perry LM, Mezer A, Rykhlevskaia E, Wandell Ba, Pauly JM, Dougherty RF. Bound pool fractions complement diffusion measures to describe white matter micro and macrostructure. *NeuroImage* 2011;54:1112–21.
304. Fram EK, Herfkens RJ, Johnson G, Glover GH, Karis JP, Shimakawa A, Perkins TG, Pelc NJ. Rapid calculation of T1 using variable flip angle gradient refocused imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 1987;5:201–208.
305. Deoni SCL, Rutt BK, Peters TM. Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49:515–526.

306. Hennig J, Weigel M, Scheffler K. Calculation of flip angles for echo trains with predefined amplitudes with the extended phase graph (EPG)-algorithm: Principles and applications to hyperecho and TRAPS sequences. *Magnetic Resonance in Medicine* 2004;51:68–80.
307. Insko E, Bolinger L. Mapping of the Radiofrequency Field. *Journal of Magnetic Resonance, Series A* 1993;103:82–85.
308. Sacolick LI, Wiesinger F, Hancu I, Vogel MW. B1 mapping by Bloch-Siegert shift. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;63:1315–1322.
309. Amadon A, Cloos MA, Boulant N, Hang MF, Wiggins CJ, Fautz HP. Validation of a very fast B1-mapping sequence for parallel transmission on a human brain at 7T. in *Proceedings 20th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2012, p. 3358.
310. Yarnykh VL. 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* 2007;57:192–200.
311. Pohmann R, Scheffler K. A theoretical and experimental comparison of different techniques for B1 mapping at very high fields. *NMR in Biomedicine* 2013;26:265–275.
312. Freeman R, Hill H. Phase and intensity anomalies in fourier transform NMR. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1971;4:366–383.
313. Maggioni M, Katkovnik V, Egiazarian K, Foi A. Nonlocal Transform-Domain Filter for Volumetric Data Denoising and Reconstruction. *IEEE Transactions on Image Processing* 2013;22:119–133.
314. Avants BB, Tustison NJ, Wu J, Cook PA, Gee JC. An Open Source Multivariate Framework for n-Tissue Segmentation with Evaluation on Public Data. *Neuroinformatics* 2011;9:381–400.

Abréviations

• ADC	—	Analogic-to-Digital Converter	• RF	—	Radiofréquence
• AFA	—	Adapted Flip Angles	• ROI	—	Région d'intérêt
• CFA	—	Constant Flip Angles	• RSB	—	Rapport signal-à-bruit
• DTI	—	Diffusion Tensor Imaging	• SAR	—	Specific Absorption Rate
• EPG	—	Extended Phase Graph	• SEP	—	Sclérose en plaques
• FA	—	Fraction d'anisotropie	• SB	—	Substance Blanche
• FWHM	—	Full Width at Half-Maximum	• SG	—	Substance Grise
• HS1	—	Hyperbolic-Secant du 1 ^{er} ordre	• Sinc	—	Sinus cardinal
• IR	—	Inversion-récupération	• SLR	—	Shinnar-Le Roux
• MS	—	Multi-shot	• SNC	—	Système Nerveux Central
• LCS	—	Liquide Cérébro-Spinal	• SPGR	—	Spoiled gradient recalled
• MSE	—	Multi-Spin Echo	• ST	—	Épaisseur de coupe
• MTR	—	Magnetization Transfer Ratio	• TE	—	Temps d'écho
• mc- T_2	—	multicomponent- T_2	• TF	—	Transformée de Fourier
• MBP	—	Protéine basique de la myéline	• TR	—	Temps de répétition
• PGSE	—	Pulsed Gradient Spin Echo	• UTE	—	Ultrashort Echo Time
• qMTI	—	quantitative Magnetization	• VERSE	—	Variable Rate Selective
		Transfer Imaging			Excitation
• QP-SLR	—	Quadratic-Phase Shinnar-Le Roux	• VFA	—	Variable Flip Angle

Imagerie de la myéline par IRM à temps d'écho ultracourt

Résumé

L'évaluation non-invasive de la myéline dans la substance blanche du système nerveux central est fondamentale pour le suivi de pathologies telles que la sclérose en plaques. La myéline est majoritairement constituée de lipides et de protéines : du fait des nombreuses interactions dans ces macromolécules, les temps de relaxation transversale sont très courts ($T_2 < 1$ ms), rendant indétectables ces signaux par des séquences conventionnelles.

Les méthodes standards d'imagerie par RMN pour la caractérisation de la myéline reposent sur la modélisation des interactions entre les protons aqueux et la structure myélinisée. Néanmoins, la sélectivité et la robustesse de ces méthodes indirectes peuvent être remises en cause.

Les séquences à temps d'écho ultracourt (UTE – $TE < 1$ ms) permettraient de faire l'acquisition directe des signaux issus de la matrice semi-solide de la myéline. Le développement de telles méthodes pour la mise en contraste positif et sélectif de la myéline sur système préclinique est l'objet de cette thèse. La validation de chacune des méthodes a été menée sur modèle murin ex vivo en confrontant des animaux sains et démyélinisés. Les résultats à partir des méthodes UTE montrent une sélectivité significative à la démyélinisation, suggérant l'adéquation de la technique pour l'évaluation de la myéline dans la substance blanche.

IRM ; Myéline ; UTE ; IRM Quantitative

Résumé en anglais

Non-invasive evaluation of white matter myelin in the central nervous system is essential for the monitoring of pathologies such as multiple sclerosis. Myelin is essentially composed of lipids and proteins: because of the numerous interactions between these macromolecules, the transverse relaxation times are very short ($T_2 < 1$ ms), and their signals are undetectable using conventional sequences.

Standard MRI methods for the characterization of myelin rely on the modeling of the interactions of aqueous protons with myelinated structures. Nonetheless, the selectivity and robustness of such indirect methods are questionable.

Ultrashort echo time sequences (UTE – $TE < 1$ ms) may allow to directly detect the signals arising from the semi-solid spin pool of myelin. The main objective of this thesis consists in developing such methods in order to generate a positive and selective contrast of myelin using a preclinical imaging system. Validation of each method was carried out using an ex vivo murine model by confronting healthy and demyelinated animals. Results show a significant selectivity of the UTE methods to demyelination, suggesting that the technique is promising for white matter myelin monitoring.

MRI ; Myelin ; UTE ; Quantitative MRI