



HAL
open science

**Développement de la séquence IRM Magnetization
Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes
(MP2RAGE) pour la quantification du T1 : application
à la détection et à la caractérisation de métastases chez
le petit animal**

Thibaut Faller

► **To cite this version:**

Thibaut Faller. Développement de la séquence IRM Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) pour la quantification du T1 : application à la détection et à la caractérisation de métastases chez le petit animal. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2019. Français. NNT : 2019BORD0284 . tel-02598934v1

HAL Id: tel-02598934

<https://theses.hal.science/tel-02598934v1>

Submitted on 16 May 2020 (v1), last revised 4 Jun 2020 (v2)

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE : Sciences de la Vie et de la Santé

SPÉCIALITÉ : Bioimagerie

Par Thibaut Lucien FALLER

**Développement de la séquence IRM Magnetization
Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes
(MP2RAGE) pour la quantification du T_1 :**
**application à la détection et à la caractérisation de
métastases chez le petit animal**

Sous la direction de : Émeline RIBOT

Soutenue le 2 décembre 2019

Membres du jury :

Mme NIKOLSKI, Macha	CBIB – CNRS – Université de Bordeaux	Présidente
M. KOBER, Franck	CRMBM – CNRS – Aix-Marseille Université	Rapporteur
M. BEUF, Olivier	CREATIS – CNRS – Université de Lyon	Rapporteur
M. KOBER, Tobias	Siemens, Healthcare – EPFL	Examineur
M. MIRAUX, Sylvain	RMSB – CNRS – Université de Bordeaux	Invité
Mme RIBOT, Émeline	RMSB – CNRS – Université de Bordeaux	Directrice de thèse

Développement de la séquence IRM Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) pour la quantification du T_1 : application à la détection et à la caractérisation de métastases chez le petit animal.

Les métastases sont une cause majeure de décès dans le cas du cancer. En effet, ces tumeurs secondaires peuvent se développer dans divers organes, distants de la tumeur primaire, et surviennent à des temps différents au cours de la croissance de la tumeur primaire. De nombreuses techniques d'imagerie biomédicale peuvent être utilisées pour les détecter. Parmi celles-ci, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a l'avantage de ne pas utiliser de rayonnements ionisants et permet de forts contrastes entre des tissus mous différents. Toutefois il est encore nécessaire de développer de nouvelles techniques IRM pour mieux caractériser les tumeurs, obtenir des données quantitatives, et réduire drastiquement les durées d'examen. Parmi les caractéristiques biophysiques mesurables par IRM, le temps de relaxation T_1 semble être un bio-marqueur de l'efficacité d'une thérapie anti-cancéreuse. Cependant, sa mesure est généralement trop chronophage pour être utilisée en imagerie préclinique sur des cohortes d'animaux, ou pour une utilisation en routine clinique.

Cette thèse a porté sur le développement d'une séquence de quantification T_1 fiable et rapide. Elle a été appliquée pour détecter et caractériser des métastases chez la souris avec comme pré-requis de générer des images avec une résolution spatiale élevée, d'être insensible aux mouvements respiratoires et de permettre des mesures reproductibles du T_1 . La séquence Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) à encodage cartésien a donc été choisie pour son fort potentiel de quantification T_1 , sa robustesse aux hétérogénéités de champ magnétique, et pour obtenir rapidement des cartes paramétriques en 3D.

L'influence des paramètres de la séquence a d'abord été évaluée par simulations. Puis la séquence a été modifiée pour être compatible avec une méthode d'accélération appelée acquisition comprimée. Cette méthode a alors été utilisée soit pour réduire le temps d'acquisition des cartes T_1 , soit pour en améliorer la résolution spatiale. Cette nouvelle séquence MP2RAGE a alors été utilisée à 7T pour détecter et caractériser des métastases cérébrales disséminées dans le cerveau de souris. Pour détecter des métastases hépatiques, l'encodage cartésien initial s'est avéré trop sensible aux mouvements respiratoires. Il a donc été remplacé par un encodage radial, nécessitant une adaptation du schéma de reconstruction des cartes T_1 . Ainsi, des cartes T_1 3D de l'abdomen entier de souris ont été obtenues en 9 minutes. Un suivi longitudinal de métastases hépatiques a montré des hétérogénéités de T_1 inter- et intra-métastatiques. Pour une accélération supplémentaire, la séquence a été développée avec un encodage multi-coupe 2D, permettant ainsi d'utiliser les nombreux temps-morts présents dans le chronogramme. Des optimisations des paramètres de la séquence ont permis d'obtenir 6 cartes T_1 en 9 s in vivo sur le cerveau et l'abdomen de souris. De plus, une étude préliminaire a montré qu'elle permettait de réaliser de la thermométrie.

Une première perspective de ces travaux consiste à transférer cette séquence sur un aimant de recherche clinique. Une autre perspective serait de développer une séquence multi-coupe 3D radiale, accélérée par acquisition comprimée, applicable sur le petit-animal comme chez l'humain. Cela permettrait d'allier efficacité de la séquence, forte résolution spatiale et robustesse aux mouvements pour un large éventail d'applications.

Mots clés : IRM ; Métastases ; Séquence MP2RAGE ; Imagerie Paramétrique

Development of the Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) MRI Sequence for T₁ quantification: application to the detection and characterization of metastases in small animals

Metastases are a leading cause of death in the case of cancer. Indeed, these secondary tumors can develop in various organs, distant from the primary tumor, and occur at different times during the growth of the primary tumor. Many biomedical imaging techniques can be used to detect them. Among these, Magnetic Resonance Imaging (MRI) has the advantage of not using ionizing radiation and allows strong contrasts between different soft tissues. However, it remains necessary to develop new MRI techniques to better characterize tumors, obtain quantitative data and to drastically reduce exam times. Among the biophysical characteristics measurable by MRI, the T₁ relaxation time seems to be a biomarker of the efficiency of an anti-cancer therapy. However, its measurement is generally too time consuming to be used in preclinical imaging on cohorts of animals, or for routine clinical use.

This thesis therefore had the challenge of developing a reliable and rapid T₁ quantification sequence. It has been applied to detect and characterize metastases in mice with the prerequisites of generating images with high spatial resolution, being insensitive to respiratory movements and allowing reproducible T₁ measurements. The Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes sequence (MP2RAGE) with Cartesian encoding was therefore chosen for its high T₁ quantification potential, its robustness to magnetic field heterogeneities, and its ability to quickly obtain 3D parametric maps.

First, simulations were performed to evaluate the influence of sequence parameters. Then the sequence was modified to be compatible with an acceleration method called Compressed Sensing. This method was then used either to reduce the acquisition time of the T₁ maps, or to improve the spatial resolution. This new MP2RAGE sequence was then applied at 7T to detect and characterize disseminated brain metastases in the mouse. The initial Cartesian encoding proved to be too sensitive to respiratory movements to detect liver metastases. It was therefore replaced by a radial encoding, which required an adaptation of the reconstruction scheme of the T₁ maps. Thus, 3D T₁ maps of the entire abdomen of mice were obtained in 9 minutes. Longitudinal follow-up of hepatic metastases showed inter and intra-metastatic T₁ heterogeneities. For an additional acceleration, the sequence was developed with a 2D multi-slice encoding, thus allowing to use the many dead times present in the chronogram. Optimizations of the parameters of the sequence made it possible to obtain 6 T₁ maps in 9 s *in vivo* on the brain and the abdomen of mice. In addition, a preliminary study showed a possible application for thermometry.

A first perspective of this work is to transfer this sequence to a clinical research MRI system. Another perspective would be to develop a 3D radial multi-slice sequence, accelerated by Compressed Sensing, applicable to small animals as in humans. This would combine sequence efficiency, high spatial resolution and robustness to movements for a wide range of applications.

Keywords : MRI ; Metastases ; Parametric imaging ; MP2RAGE Sequence

A mes parents
A mes grands-parents
A ma marraine
A Nadine
A Jean

Remerciements

Ce manuscrit clôture une expérience scientifique et humaine de trois ans. Je tiens ici à remercier tous ceux qui ont contribué à sa réussite.

Je tiens tout d'abord à remercier tous les membres du jury : Macha Nikolski, Frank Kober, Olivier Beuf et Tobias Kober pour avoir accepté d'étudier mon travail et de s'être déplacé l'évaluer.

Je voudrais ensuite dire un immense « MERCI » à Émeline qui m'a guidé pendant ces trois années de thèses. Merci pour ta disponibilité, tes encouragements, ton soutien. Tu as su mettre un cadre quand il le fallait tout en étant toujours à l'écoute de nouvelles idées et propositions. Merci pour ta bienveillance.

Merci à Sylvain qui a été présent tout au long de ma thèse : qu'il s'agisse de relire un article, le manuscrit, de donner des pistes d'améliorations pour une présentation... Merci pour les belles figures d'articles que tu as élaborées ; pour tes encouragements.

Un grand « Merci » à William aussi qui a toujours été présent. Merci pour tes encouragements, tes pointes d'humour. Ça a toujours été une joie de discuter avec toi, lors de tes visites régulières du matin ou du soir dans notre Thesarium. Merci pour ton grand travail de relecture de ma thèse, parfois à des heures bien tardives ; pour ton aide dans la préparation de ma présentation. Tu m'as donné un sacré coup de pouce !

Merci beaucoup à Aurélien, qui m'a bien facilité la prise en main de l'environnement ParaVision et de la reconstruction d'image par MATLAB. J'ai pu m'appuyer sur le gros travail de débroussaillage que tu as fait en amont, sur les bases que tu as posées pour l'encodage radial et pour la reconstruction. Merci pour ta disponibilité, pour ton ouverture et l'expertise que tu partages volontiers.

Merci à Charles, mon prédécesseur dans la cartographie T_1 , merci pour ton humour qui en a fait rire plus d'un !

Merci à Jean-Michel et Eric, toujours disponibles pour répondre à mes interrogations d'ordre scientifique.

Merci à Élodie qui m'a soutenu dans mes recherches d'emploi, en vue d'exercer un métier en adéquation avec mes convictions.

Merci à Aimé, collègue de bureau pendant ces trois années de thèse. Tu as toujours montré beaucoup de considération pour les questions de physique (ou autre) que je te posais, et m'as donné de nombreux conseils. J'ai beaucoup apprécié nos différentes discussions : philosophiques, culturelles, etc.

Merci Colleen pour la bonne humeur que tu apportes au bureau, ton sens du service et de l'organisation. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi, tout comme gravir (et dévaler !) les crêtes du pays basque ou visiter le jardin botanique de Montréal.

Stéphane, tu m'as motivé pour courir et m'a fait découvrir une merveilleuse course : merci beaucoup !! J'ai été heureux de partager ton bureau. J'apprécie beaucoup ton sens du service... et ton côté bricoleur !

Je tiens aussi à mentionner le plaisir que j'ai eu à mettre en place des expériences de thermométrie avec Alice, et celui d'observer la joie rayonnante de Carlos.

Laurence, merci pour ta joie de vivre ! Merci aussi pour ton implication conséquente dans les réunions Doc-Post-doc.

Je tiens aussi à saluer tous les doctorants du premier étage. Je garde d'excellents souvenirs de ces discussions, parfois bien philosophiques, avec Samuel, de cette dernière ligne droite avec Angélique vers nos soutenances jumelles, de ces discussions avec Jordy en allant au Resto U, de l'humour d'Ursule (qui mène à la réflexion...), de ces échanges sympathiques avec Coraline et Natacha.

A toutes les gestionnaires du labo : Sabine, Marie-Hélène, Fabienne, Marie-Christine, Cindy, Véronique, merci pour votre accueil chaleureux. À Sabine, je dédie ces mots d'Antoine de Saint-Exupéry : *L'essentiel est invisible pour les yeux.*

Petit clin d'œil à la clique du 14 mai (Éric, Véronique et Laurence) !

Merci à Marc, Philippe, Henri et Karine, toujours présents en cas de pépin. Merci à Stéphane pour le soin, l'attention qu'il porte à tous les pensionnaires de l'animalerie.

Je tiens à saluer toutes les personnes avec qui j'ai partagé le foyer pendant ces trois années de thèse : Luc, Calixte, Axel, Loïc, François, Nadine, Xavier, Johanna, Mamadou, Nathan, Eva, Clément.

Calixte, merci pour ces belles discussions, pour m'aider à tourner mes yeux vers le ciel.

Merci Nadine pour le temps et l'énergie que tu m'as consacrés, pour ces personnes que tu m'as fait découvrir. Tu m'as aidé à garder les pieds sur terre. Tu m'as montré que les actes valaient bien plus que les belles paroles.

Axel, tu m'as accueilli comme un frère : merci. Merci pour ces bons moments passés ensemble, *transportés* par Golfinette !

Merci Xavier pour ton écoute, ta patience. Tu as été un réconfort dans un moment difficile.

Clément, merci pour ces beaux échanges que nous avons eus, pour cette culture que tu m'as fait découvrir. J'admire ton analyse du monde qui nous entoure.

Merci à tous les amis sur Bordeaux et les environs, en particulier à Aziz pour ces discussions, pour ces soirées passées ensemble, à Lormont ou dans les rues de Bordeaux. Merci Guillaume de m'avoir honoré de ta présence le jour de ma soutenance.

Merci Armane pour ces échanges très intéressants, à Bordeaux ou Montréal. C'était une joie de pouvoir fêter mon anniversaire avec toi ! Merci Tahéré et Atabak pour votre dévouement au Bouscat, votre accueil dans votre maison : votre porte était toujours ouverte ; aux parents de Atabak pour leur accueil chaleureux. Merci Patricia pour ta présence, ton accueil toujours chaleureux, ta bienveillance. Merci Aziz, Passy et Fari pour votre accueil chaleureux, ces bons moments chez vous à Andernos ou Gradignan. Merci à tous les amis du groupement de Bordeaux ; merci à Bassim pour son réconfort, ses encouragements.

Je remercie toute ma famille pour son soutien, tout particulièrement à mes parents, grands-parents, marraine et parrain, toujours présents, qui m'ont donné le goût des sciences, m'ont toujours soutenu et encouragé dans mes études sans quoi je ne serais jamais arrivé là. Papa, tu m'as donné goût à la physique ; merci pour ces bons moments que tu m'as accordés pour travailler sur ma thèse. Maman, tu m'as plus sensibilisé à la biologie, la santé ; merci pour ton soutien sans faille. Pépé, Mémé, Mamie, chez vous j'ai toujours trouvé une oreille attentive, de bons conseils ; Marraine, tu es toujours là dans les moments importants, tu me guides sur le chemin : merci ! Alice et Sylvain, merci pour votre amour, votre joie de vivre, en rire et en musique.

Enfin, convaincu que derrière chaque maître il y a un Maître, je tiens à rendre hommage à tous les hommes et femmes qui ont offert leur vie pour le progrès de l'humanité, et rendre gloire à Celui/Celle qui les a inspirés.

Table des matières

Table des matières.....	1
Table des figures.....	4
Liste des abréviations	6
Introduction générale	9
1 Principes de l’Imagerie par Résonance Magnétique	19
1.1 Physique de l’IRM.....	19
1.1.1 Création et perturbation de l’aimantation.....	19
1.1.2 Temps de relaxation T_1 , T_2 et T_2^*	19
1.2 Encodage de l’espace de Fourier	20
1.2.1 Encodage cartésien	21
1.2.2 Critère de Nyquist	24
1.3 Encodage non-cartésien.....	25
1.3.1 Encodage radial 2D.....	25
1.3.2 Encodage radial 3D.....	27
1.3.3 Reconstruction de l’image.....	29
1.3.4 Critère de Nyquist	30
1.3.5 Robustesse au mouvement de l’encodage radial	32
1.3.6 Encodage par rayon	33
1.3.7 Autres encodages non-cartésiens.....	34
1.4 Paramètres de séquence et contraste de l’image.....	35
1.5 Techniques de cartographie du temps de relaxation longitudinal T_1 ..	36
.....	
1.5.1 La séquence d’Inversion-Récupération	36
1.5.2 La séquence Look-Locker	38
1.5.3 La séquence Variable Flip Angle (VFA, DESPOT1)	40
1.6 Cartographie T_1 pour la caractérisation de métastases.....	42
1.7 Références.....	43

2	La séquence MP2RAGE cartésienne	47
2.1	La séquence MP2RAGE	47
2.1.1	Présentation de la séquence	47
2.1.2	Evolution du signal MP2RAGE en fonction du T_1	50
2.1.3	Rapport contraste/bruit de l'image MP2RAGE.....	52
2.1.4	Précision de la carte T_1 pour différents paramètres.....	54
2.1.5	Conclusion des simulation.....	55
2.2	Accélération de la séquence par Compressed Sensing (CS)	56
2.2.1	Accélération de la séquence MP2RAGE cartésienne	56
2.2.2	Résultats	61
2.2.3	Discussion	63
2.3	Références.....	64
2.4	Article.....	65
3	La séquence MP2RAGE radiale 3D	79
3.1	Introduction.....	79
3.2	Développement de la séquence	80
3.2.1	Encodage radial	80
3.2.2	Modification du contraste MP2RAGE.....	81
3.3	Résultats.....	83
3.3.1	Évaluation de la justesse <i>in vitro</i>	83
3.3.2	Comparaison des séquence MP2RAGE <i>in vivo</i>	84
3.3.3	Reproductibilité de la séquence	85
3.3.4	Suivi longitudinal de métastases.....	85
3.3.5	Sous-échantillonnage.....	87
3.3.6	Imagerie des poumons.....	88
3.4	Conclusion	92
3.5	Références.....	94

4	La séquence MP2RAGE radiale 2D multi-coupes	99
4.1	Introduction.....	99
4.2	Développement de séquence	100
4.2.1	Développement de la séquence MP2RAGE 2D radiale.....	100
4.2.2	Développement de la séquence MS-MP2RAGE : Accélération par une acquisition multi-coupe	104
4.3	Résultats.....	105
4.3.1	Résultats <i>in vitro</i>	105
4.3.2	Résultats <i>in vivo</i>	111
4.3.3	Preuve de concept de thermométrie <i>in vitro</i>	114
4.4	Conclusion	117
4.5	Références.....	119
5	Conclusions et Perspectives.....	123
5.1	Conclusions.....	123
5.2	Travaux en cours basés sur les développements réalisés pendant la thèse.....	124
5.2.1	Accélération supplémentaire de la séquence MP2RAGE 3D	124
5.2.2	Vers une séquence multiparamétrique quantitative	125
5.2.3	Estimation de l'efficacité d'inversion	126
5.2.4	Vers une application universelle	127
5.3	Références.....	128

Table des figures

Figure 1.1: Séquence d'écho de gradient 2D cartésienne.....	23
Figure 1.2 : Séquence d'écho de gradient 3D cartésienne.....	24
Figure 1.3 : Effet du mouvement en encodage cartésien ou radiale.....	25
Figure 1.4: Séquence d'écho de gradient 2D radiale.	26
Figure 1.5: Séquences d'écho de gradient radiale 3D.....	28
Figure 1.6 : Remplissage uniforme d'une boule dans l'espace de Fourier	29
Figure 1.7 : Schéma de la méthode de remaillage.....	30
Figure 1.8: Effet du sous-échantillonnage pour un encodage radial à l'angle d'or	32
Figure 1.9 : Encodage UTE 2D de l'espace de Fourier.....	34
Figure 1.10: Exemple d'autres encodages non-cartésiens	35
Figure 1.11 : Pondération des images IRM.....	36
Figure 1.12 : Schéma de la séquence d'Inversion Récupération.	37
Figure 1.13 : Repousse de l'aimantation suite à l'impulsion d'inversion	38
Figure 1.14: Schéma de la séquence Look-Locker	39
Figure 1.15: Schéma de la séquence VFA	41
Figure 2.1: Simulation de l'évolution de l'aimantation longitudinale au cours de la séquence MP2RAGE.....	48
Figure 2.2 : Évolution du signal de la séquence MP2RAGE en fonction du T_1	50
Figure 2.3 : Estimation du rapport contraste/bruit sur la carte T_1	52
Figure 2.4 : Évolution du signal MP2RAGE et du contraste T_1 en fonction du T_1	54
Figure 2.5: Acquisition MP2RAGE cartésienne de tête de souris.....	56
Figure 2.6: Effets du sous-échantillonnage	58
Figure 2.7: Adaptation de l'échantillonnage à la méthode CS.....	59
Figure 2.8: Échantillonnage de l'espace de Fourier pour trois facteurs d'accélération	60
Figure 2.9 : Effet de l'accélération de la séquence par CS sur la détection et la caractérisation T_1 des métastases.....	61
Figure 2.10: PSF de la séquence MP2RAGE.....	62
Figure 2.11 : Amélioration de la résolution spatiale par CS	62
Figure 3.1 : Distribution des projections au cours de la séquence MP2RAGE 3D radiale. .	80
Figure 3.2 : Effet de l'encodage radial sur le contraste MP2RAGE.....	82
Figure 3.3: Adaptation de la courbe de correspondance à l'encodage radial.....	83
Figure 3.4 : Validation in vitro de la séquence MP2RAGE 3D radiale.....	83

Figure 3.5: Effet de l'encodage radial sur la résolution spatiale des images MP2RAGE	84
Figure 3.6 : Évaluation in vivo de la répétabilité de la séquence in vivo	85
Figure 3.7 : Suivi longitudinal d'une métastase hépatique	86
Figure 3.8 : Influence du sous-échantillonnage	87
Figure 3.9 : Coupe axiale d'un poumon de souris en encodage radial ou UTE	89
Figure 3.10: Détection des cycles respiratoires par auto-synchronisation	91
Figure 3.11: Carte de déplacement des poumons de souris comportant une métastase au cours de la respiration	92
Figure 4.1 : Cartographie MP2RAGE radiale utilisant une distribution uniforme ou un angle d'or	101
Figure 4.2 : Profil fréquentiel d'une impulsion créneau	102
Figure 4.3 : Etude de la qualité de sélection de coupe en fonction de l'impulsion RF choisie	103
Figure 4.4: Chronogramme de la séquence MS-MP2RAGE	105
Figure 4.5 : Effet de l'utilisation du profil fréquentiel des impulsions pour corriger les cartes T_1 MP2RAGE	106
Figure 4.6: Sélectivité de l'impulsion d'inversion	107
Figure 4.7 : Effet de l'épaisseur d'inversion sur la mesure du T_1	108
Figure 4.8: Effet de l'écart inter-coupes sur les mesures de T_1	109
Figure 4.9 : Évolution des valeurs de T_1 obtenues au cours des trois premières répétitions de la séquence MP2RAGE 2D	110
Figure 4.10 : Evolution du T_1 mesuré par la séquence MS-MP2RAGE 2D au cours de 30 minutes d'acquisition sur le cerveau et l'abdomen de souris	112
Figure 4.11 : Coupe axiale 2D de cerveau de souris enregistrée avec la séquence MS-MP2RAGE 2D au cours de 200 répétitions (30 minutes)	113
Figure 4.12: Schéma du dispositif de chauffage	114
Figure 4.13: Relation linéaire entre le T_1 et la température	115
Figure 4.14 : Estimation de la température à partir des mesures de T_1	116
Figure 4.15: Relation de proportionnalité entre la pente $\Delta T/\Delta T^\circ$ et le T_1	116
Figure 4.16 : Etude du remplissage d'un disque en acquisition 2D radial en fonction de l'angle utilisé entre 2 projections successives	119
Figure 5.1 : Schéma d'encodage 3D multi-coupe	124
Figure 5.2: Cartographie T_1 de ma tête sur un appareil 3T clinique	125
Figure 5.3 : Rosette à cinq pétales	126

Liste des abréviations

bSSFP	<i>balanced Steady State Free Precession</i>
CNR	Rapport Contraste sur Bruit (<i>Contrast to Noise Ratio</i>)
CNR_{T_1}	CNR relatif au T_1 , par unité de temps
CS	<i>Compressed Sensing</i> (Acquisition comprimée)
FOV	Champ de Vue (<i>Field Of View</i>)
GRE	Echo de gradient (<i>Gradient Echo</i>)
IR	Inversion-Récupération
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MP2RAGE	<i>Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes</i>
$MP2RAGE_{TR}$	Temps de Répétition de la séquence MP2RAGE
MS-MP2RAGE	MP2RAGE Multi-Coupe (<i>Multi-Slice MP2RAGE</i>)
RF	Radio-Fréquence
PSF	Fonction d'Étalement du Point (<i>Point Spread Function</i>)
sinc3	sinus cardinal à trois lobes
SNR	Rapport Signal sur Bruit (<i>Signal to Noise Ratio</i>)
TE	Temps d'Echo
TI	Temps d'Inversion
TR	Temps de Répétition
UTE	TE Ultra-court (<i>Ultra-Short TE</i>)
VFA	<i>Variable Flip Angle</i>

Notation : les champs et vecteurs sont représentés en **gras**.

Introduction générale

Introduction générale

Diagnostiquer et traiter le cancer

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer a été la cause de 9,6 millions de décès dans le monde en 2018. D'un point de vue biologique, le cancer provient d'une tumeur, c'est-à-dire une prolifération anormale de cellules. Toutes les tumeurs ne sont cependant pas cancéreuses : on parle de cancer lorsque la tumeur est maligne, c'est-à-dire lorsqu'elle est agressive vis-à-vis des tissus qui l'entourent.

Dans 9 cas sur 10, les décès par cancer sont dus à l'apparition de métastases (Seyfried and Huysentruyt, 2013). Il s'agit de cellules cancéreuses qui ont acquis la capacité de quitter la tumeur primaire pour se disperser dans l'organisme et s'y développer. Dans ce cas, un traitement plus général est nécessaire : souvent une chimiothérapie. Les traitements administrés actuellement induisent cependant de nombreux effets secondaires. Il est donc important de continuer à développer de nouvelles thérapies, plus ciblées et plus efficaces.

Pour cela, des études préliminaires sont nécessaires avant les premiers essais chez l'homme. Une première étape consiste en des études *in vitro* qui permettent, par exemple, de tester la cytotoxicité du nouveau traitement. Ces études doivent alors être complétées par des études *in vivo*, sur modèles animaux, pour prendre en compte les interactions entre les cellules cancéreuses et leur environnement (Fidler, 2003). En effet, dans l'organisme, les cellules cancéreuses se trouvent en présence de nombreux autres types cellulaires telles que les fibroblastes, les cellules souches et les cellules du système immunitaire (Ireland and Mielgo, 2018).

Parmi les modèles animaux disponibles, le modèle murin est particulièrement pertinent. En effet, les rats et les souris sont des espèces qui se reproduisent rapidement, prennent peu de place, sont faciles d'entretien et, en tant que mammifères, sont proches de l'homme. Ils supportent aussi la consanguinité, ce qui permet une forte réduction des variations génétiques entre individus et donc des conditions plus proches entre deux expériences sur une même lignée de souris. Il faut néanmoins noter qu'il peut y avoir des variations entre un *modèle* animal (dont les conditions d'élevage et le génome sont contrôlés) et les êtres humains (d'origines et d'environnements variés). Par ailleurs, contrairement à l'homme, le cancer est provoqué chez les animaux. Il est donc important de vérifier dans quelle mesure un modèle de cancer métastatique chez la souris reflète un cancer métastatique chez l'homme (Seyfried and Huysentruyt, 2013).

Pour étudier le comportement des métastases sur un modèle animal, l'imagerie médicale se révèle particulièrement pertinente, tant au niveau scientifique qu'éthique. En effet, sans imagerie biomédicale, l'étude du développement d'une tumeur nécessiterait des actes chirurgicaux réguliers ou le sacrifice d'un grand nombre

d'animaux à des temps de croissance différents. Au contraire, l'imagerie biomédicale permet d'étudier une tumeur sur un même animal à différents instants, de manière non invasive. Elle a aussi l'avantage d'être beaucoup plus rapide que les études histologiques, ainsi que de permettre de repérer et de visualiser des lésions dans les trois dimensions de l'espace.

L'imagerie biomédicale en cancérologie

Les techniques d'imagerie biomédicale utilisées pour l'étude du cancer sont similaires sur le modèle animal et chez l'homme, à savoir : l'imagerie optique, l'échographie, la radiographie, la tomodensitométrie, la scintigraphie, et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

L'**imagerie optique** permet une forte résolution spatiale en surface (échelle cellulaire) et une forte sensibilité de détection des cellules cancéreuses. La lumière visible utilisée a cependant l'inconvénient d'être diffusée par les tissus ce qui empêche une observation en profondeur. L'utilisation d'un agent de contraste fluorescent, peut toutefois permettre de détecter de très petites tumeurs lors d'une observation endoscopique, et d'améliorer leur distinction lors d'une opération chirurgicale (Bourgeois and Mordonet, 2015).

L'**échographie** a l'avantage d'être une technique peu coûteuse et non ionisante. Elle est parfois utilisée pour le dépistage du cancer du sein, en supplément de la mammographie par rayons X (Geisel, Raghu and Hooley, 2018). Elle est cependant fortement opérateur-dépendante, avec des difficultés d'observation en profondeur, notamment en présence d'os ou d'air. Elle n'est donc pas compatible avec l'imagerie corps entier.

La **radiographie** par rayons X est une technique peu coûteuse qui permet d'obtenir rapidement une image 2D pour détecter de potentielles tumeurs. Elle est régulièrement utilisée pour la mammographie dans le dépistage du cancer du sein ainsi que pour un premier examen de diagnostic du cancer. La projection du volume corporel sur un plan ne permet cependant pas de déterminer précisément la position et le volume des lésions imagées. Pour cette raison, on préfère utiliser la **tomodensitométrie** (TDM ou scanner X), qui utilise les rayons X pour obtenir rapidement des images anatomiques en 3D avec une forte résolution spatiale. Cette technique manque cependant de contraste entre les tissus mous, ce qui peut nuire à la détection de tumeurs. Des agents de contraste (à base d'iode, principalement) peuvent alors être utilisés pour rehausser le signal dans certaines zones. Néanmoins, cette technique a l'inconvénient de déposer une dose beaucoup plus importante de rayons X sur le patient que la radiographie 2D. Or ces rayons ionisants peuvent causer des dommages à l'ADN et ainsi être une nouvelle source de cancers. De ce fait, les sessions répétées et rapprochées doivent être évitées, ce qui empêche une détection précoce de la maladie et un suivi précis du patient au cours du traitement.

Les techniques de **scintigraphie** (tomographie par émission de positrons : TEP ou tomographie par émissions mono-photonique : TEMP) consistent à injecter un agent de contraste radioactif (qui émet des rayonnements ionisants) pour mettre en évidence certains processus biologiques (comme une forte consommation de glucose). Ce sont des techniques rapides qui offrent une forte sensibilité de détection. Comme les tumeurs cancéreuses consomment une importante quantité de glucose par rapport aux autres tissus, l'imagerie TEP est devenue la méthode de référence pour détecter d'éventuelles tumeurs chez un patient (Riegger *et al.*, 2012). Ces deux méthodes manquent cependant de résolution spatiale et d'informations anatomiques, ce qui empêche la localisation précise de tumeurs. Ainsi les imageries TEP et TDM sont souvent couplées pour détecter et localiser les métastases.

L'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) a cependant publié un document (n°2011-DL-0019, 2011) demandant de limiter les doses délivrées aux patients, et de privilégier les examens par IRM.

L'**Imagerie par Résonance Magnétique** permet d'obtenir des images avec de forts contrastes entre les tissus mous sans utiliser de rayonnements ionisants. Elle offre la possibilité d'imager de larges volumes sans restriction de profondeur avec une résolution spatiale légèrement plus faible que celle de la TDM (1 à 2 mm contre 0,5 mm, chez l'homme). Ainsi, elle peut être d'un grand intérêt pour détecter des métastases disséminées dans le corps entier. En outre, comme elle n'utilise pas de rayonnements ionisants, cette technique est pertinente pour suivre l'évolution des tissus cancéreux dans le temps. Son utilisation est néanmoins limitée par un signal intrinsèquement faible qui entraîne de longs temps d'acquisition, un coût plus élevé que le scanner et des contre-indications pour des patients porteurs de dispositifs magnétiques.

L'IRM en cancérologie

Que ce soit chez l'homme (pour établir un diagnostic et suivre l'évolution de la maladie) ou chez le petit animal (développer des méthodes diagnostiques et pronostiques et pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapies), l'IRM est particulièrement pertinente en cancérologie.

L'IRM est une technique d'imagerie basée sur le phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Elle consiste à mesurer l'aimantation macroscopique d'un échantillon, induite lorsque celui-ci est soumis à un champ magnétique statique et excitée à la fréquence de résonance caractéristique du noyau que l'on souhaite imager. En général, du fait de leur prépondérance dans les tissus biologiques, les noyaux des atomes d'hydrogènes – constitués d'un seul proton – sont excités. Les contrastes obtenus proviennent alors de différentes caractéristiques biophysiques des tissus tels que la densité de protons, les temps de relaxation T_1 , T_2 et T_2^* ou la diffusion des molécules d'eau.

Les séquences standard, pondérées (ou *de contraste*) T_1 ou T_2 permettent d'obtenir une information anatomique, qui peut servir à repérer les tumeurs et à mesurer leur volume. Il ne s'agit cependant que d'informations sommaires concernant les tumeurs. D'une part, il peut être difficile de différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne sur ces images (Kuhl, Schild and Morakkabati, 2005; Gaudino *et al.*, 2012). D'autre part, l'évolution du volume tumoral au cours d'un traitement peut être tardif, et peu informatif quant à l'efficacité d'une thérapie. En effet, une thérapie peut avoir un effet anti-tumoral sans entraîner de diminution du volume tumoral ; l'apparition d'un œdème peut même être perçue comme une augmentation du volume. Inversement, une réduction de signal ou du volume n'est pas toujours synonyme de l'efficacité de la thérapie (Deng and Wang, 2017).

Dans un protocole IRM, de telles séquences élémentaires sont donc associées à d'autres séquences plus complexes, comme l'imagerie de diffusion.

L'imagerie pondérée en diffusion, permet d'obtenir une variation du signal en fonction de la diffusion des molécules d'eau à l'intérieur des tissus, dans le compartiment extracellulaire. En effet, la diffusion dans le compartiment intracellulaire est trop faible pour être mesurée, à cause des nombreuses structures contenues dans les cellules (organites, macromolécules, etc.) qui restreignent le déplacement des molécules d'eau. Cette technique permet donc d'obtenir des informations concernant la structure des tumeurs. Par exemple, dans le cas de formation d'œdèmes intracellulaires (augmentation de la quantité d'eau à l'intérieur des cellules) ou d'une hypercellularité (grande densité locale de cellules), une restriction de la diffusion (extracellulaire) est observée ; au contraire, celle-ci a tendance à augmenter dans le cas d'une nécrose (Delmaire *et al.*, 2015).

L'imagerie de perfusion est aussi fortement utilisée en oncologie : des images pondérées T_1 sont acquises avant et à différents temps après l'injection intraveineuse d'un agent de contraste. Par une mesure de l'évolution du signal d'une tumeur, il est alors possible de déterminer la vitesse d'entrée (« wash-in ») et de sortie (« wash-out ») de l'agent de contraste dans cette tumeur, et ainsi de distinguer une tumeur bénigne d'une tumeur maligne (Kuhl, Schild and Morakkabati, 2005). L'imagerie de perfusion peut aussi permettre de vérifier l'accessibilité des tumeurs à un agent chimiothérapeutique.

IRM quantitative

L'IRM peut aussi servir à générer des cartes paramétriques des temps de relaxation T_1 et T_2 , par exemple. Sur ces cartes, chaque pixel correspond à une mesure. Les mesures obtenues lors d'exams différents peuvent alors être comparées, que ce soit pour évaluer son évolution au cours du temps chez un même patient, ou pour effectuer des comparaisons entre des patients différents.

De telles comparaisons ont permis d'observer une corrélation entre l'efficacité d'une thérapie anti-cancéreuse et une évolution du temps de relaxation T_1 . Il semble donc que ce dernier puisse être considéré comme un biomarqueur de l'efficacité d'une thérapie (Weidensteiner *et al.*, 2014; Ravoori *et al.*, 2015).

Par ailleurs, une étude récente semble montrer que certaines informations obtenues par imagerie de perfusion pourraient aussi être obtenues grâce à la cartographie T_1 , donc sans avoir recours à l'injection d'un agent de contraste (Hattingen *et al.*, 2017). Cette méthode pourrait alors être privilégiée pour des personnes atteintes d'insuffisance rénale, chez lesquelles l'utilisation d'agent de contraste à base de gadolinium est déconseillée (Grobner and Prischl, 2007). En effet, chez ces patients il existe un risque accru de développer une fibrose néphrogénique systémique (NSF). Elle permettrait aussi d'éviter des injections répétées qui, même sur des patients possédant des reins sains, peuvent occasionner une accumulation de gadolinium dans le cerveau, la peau, les os, le foie et d'autres organes (McDonald *et al.*, 2015; Guo, Yang and Zhang, 2018).

Une étude a aussi montré que l'utilisation d'une méthode de cartographie du T_1 pour la perfusion permettait de révéler une zone de faible rehaussement de contraste en marge de la tumeur solide (Müller *et al.*, 2017). La réduction précoce du volume de cette zone serait alors associée à un allongement de la durée de vie sans progression de la maladie.

Enjeu de la thèse

En raison de leur longue durée d'acquisition, les séquences de quantification du T_1 et du T_2 sont toutefois peu utilisées en oncologie. Le travail présenté dans ce manuscrit a donc pour enjeu l'accélération des méthodes de quantification du T_1 en vue, notamment, d'une application à la caractérisation de métastases chez la souris.

Cet enjeu soulève différentes contraintes. Tout d'abord, la détection et la caractérisation de petites métastases nécessitent une forte résolution spatiale. Pour maintenir un rapport signal-sur-bruit (SNR) suffisant, un encodage 3D est utilisé. Par conséquent, un grand nombre de données doivent être enregistrées, ce qui entraîne un allongement de la durée d'acquisition. Il est donc nécessaire de développer des méthodes pour accélérer la cartographie du temps de relaxation T_1 . Bien sûr, les mesures des temps de relaxation T_1 doivent être les plus justes possible et surtout reproductibles. A cause de la dissémination des métastases dans le corps entier, des zones sujettes à des mouvements respiratoires doivent être imagées. Afin de s'affranchir de ces mouvements, des développements méthodologiques ont du être imaginés.

Ainsi, le manuscrit se divise en quatre parties. La première partie rassemble l'état de l'art des différentes techniques de cartographie T_1 et présente les techniques d'encodage spatial cartésien et radial en deux et trois dimensions. La deuxième partie est consacrée à la séquence Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient

Echoes (MP2RAGE) 3D cartésienne (Marques *et al.*, 2010), utilisée comme base pour le développement des différentes méthodes implémentées pendant cette thèse ; une accélération de la séquence par une technique de *Compressed Sensing* (CS) est alors décrite pour la cartographie cérébrale de souris portant des métastases. La troisième partie présente une version radiale 3D de cette séquence pour l'application à la cartographie abdominale de souris développant des métastases hépatiques. Enfin, la dernière partie présente une implémentation radiale 2D qui permet alors une acquisition multi-coupes associée à une augmentation considérable du nombre de données enregistrées par unité de temps. Cette dernière accélération permet d'envisager une application de guidage de thérapie par IRM ou de suivi d'un agent de contraste comme dans le cas de l'IRM de perfusion.

Références

- Bourg-heckly, G. and Mordonet, S. (2015) 'Photodiagnostic et chirurgie guidés par la fluorescence', *Actualité chimique*, 397–398, pp. 41–45.
- Delmaire, C. *et al.* (2015) 'Imagerie des métastases cérébrales', *Cancer/Radiothérapie*. Elsevier Masson SAS, 19(1), pp. 16–19..
- Deng, J. and Wang, Y. (2017) 'Quantitative magnetic resonance imaging biomarkers in oncological clinical trials: Current techniques and standardization challenges', *Chronic Diseases and Translational Medicine*. Elsevier Ltd, 3(1), pp. 8–20.
- Fidler, I. J. (2003) 'The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited', *Nature Reviews Cancer*, 3(6), pp. 453–458.
- Gaudino, S. *et al.* (2012) 'La risonanza magnetica delle metastasi cerebrali solitarie: definizione dei reperti più significativi delle tecniche non morfologiche', *Radiologia Medica*, 117(7), pp. 1225–1241.
- Geisel, J., Raghu, M. and Hooley, R. (2018) 'The Role of Ultrasound in Breast Cancer Screening: The Case for and Against', *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*. Elsevier, 39(1), pp. 25–34.
- Grobner, T. and Prischl, F. C. (2007) 'Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis', *Kidney International*. Elsevier Masson SAS, 72(3), pp. 260–264.
- Guo, B. J., Yang, Z. L. and Zhang, L. J. (2018) 'Gadolinium Deposition in Brain: Current Scientific Evidence and Future Perspectives', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11(September), pp. 1–12.
- Hattingen, E. *et al.* (2017) 'Value of quantitative magnetic resonance imaging T1-relaxometry in predicting contrast-enhancement in glioblastoma patients', *Oncotarget*, 8(32), pp. 53542–53551.

- Ireland, L. V. and Mielgo, A. (2018) ‘Macrophages and fibroblasts, key players in cancer chemoresistance’, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6(OCT). doi: 10.3389/fcell.2018.00131.
- Kuhl, C. K., Schild, H. H. and Morakkabati, N. (2005) ‘Dynamic Bilateral Contrast-enhanced MR Imaging of the Breast: Trade-off between Spatial and Temporal Resolution’, *Radiology*. Radiological Society of North America, 236(3), pp. 789–800.
- Marques, J. P. *et al.* (2010) ‘MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field’, *NeuroImage*. Elsevier Inc., 49(2), pp. 1271–1281.
- McDonald, R. J. *et al.* (2015) ‘Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging.’, *Radiology*, 275(3), pp. 772–82.
- Müller, A. *et al.* (2017) ‘Quantitative T1-mapping detects cloudy-enhancing tumor compartments predicting outcome of patients with glioblastoma’, *Cancer Medicine*, 6(1), pp. 89–99.
- Ravoori, M. K. *et al.* (2015) ‘Tumor T1 Relaxation Time for Assessing Response to Bevacizumab Anti-Angiogenic Therapy in a Mouse Ovarian Cancer Model’, *PLOS ONE*. Edited by C. Kanthou, 10(6). doi: 10.1371/journal.pone.0131095.
- Riegger, C. *et al.* (2012) ‘Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(5), pp. 852–863.
- Seyfried, T. N. and Huysentruyt, L. C. (2013) ‘On the origin of cancer metastasis.’, *Critical reviews in oncogenesis*, 18(1–2), pp. 43–73.
- Weidensteiner, C. *et al.* (2014) ‘Tumour T1 changes in vivo are highly predictive of response to chemotherapy and reflect the number of viable tumour cells--a preclinical MR study in mice.’, *BMC cancer*, 14(1), p. 88.

Chapitre 1

Principes de l'IRM

1 Principes de l'Imagerie par Résonance Magnétique

1.1 Physique de l'IRM

1.1.1 Création et perturbation de l'aimantation

Les tissus biologiques contiennent un grand nombre d'atomes d'hydrogène. Ces atomes sont présents en particulier dans les molécules d'eau qui représentent plus de deux tiers de la masse des tissus. Les noyaux des atomes d'hydrogène sont constitués d'un unique proton, dont le *spin* – propriété quantique de la matière – est de valeur $\frac{1}{2}$. Pour conserver une approche classique plutôt que quantique, on s'intéresse alors à un *isochromat* : un ensemble microscopique de spins percevant, à tout moment, le même champ magnétique.

De l'interaction entre un isochromat et un champ magnétique \mathbf{B}_0 de direction z naît une aimantation \mathbf{M} . De façon générale, cette aimantation peut être dissociée en deux composantes : une composante longitudinale M_z , parallèle à \mathbf{B}_0 , et une composante transversale M_{xy} , perpendiculaire à \mathbf{B}_0 . La composante transversale M_{xy} subit un mouvement de précession autour de la direction z à la pulsation de Larmor ω_0 , avec $\omega_0 = \gamma B_0$, γ correspondant au rapport gyromagnétique du proton. A l'équilibre, la composante longitudinale M_z a une valeur maximale M_0 proportionnelle au nombre de spins et à l'intensité du champ B_0 , alors que l'aimantation transversale M_{xy} est nulle.

L'aimantation macroscopique \mathbf{M} étant inobservable lorsqu'elle demeure dans la direction de \mathbf{B}_0 , une antenne d'émission est utilisée afin de la manipuler. Ceci est réalisé *via* l'envoi d'une impulsion électromagnétique radiofréquence (RF) à la fréquence de Larmor. Une telle impulsion permet en effet de générer un champ magnétique \mathbf{B}_1^+ , orthogonal à \mathbf{B}_0 et tournant autour de celui-ci à la fréquence de Larmor. Par conséquent, dans le repère tournant associé à \mathbf{B}_1^+ , l'aimantation \mathbf{M} entre en précession autour de \mathbf{B}_1^+ , à la pulsation $\omega_1 = \gamma B_1^+$. Cela provoque le basculement de \mathbf{M} d'un angle α par rapport à \mathbf{B}_0 , tel que $M_z = M_0 \cos \alpha$ et $M_{xy} = M_0 \sin \alpha$. La précession de la composante M_{xy} dans le plan transversal induit à son tour une variation du champ électromagnétique à la pulsation de Larmor. Un signal peut alors être enregistré par une antenne de réception qui perçoit ces variations électromagnétiques avec une sensibilité (ou champ \mathbf{B}_1^-) qui décroît avec la distance à l'antenne.

1.1.2 Temps de relaxation T_1 , T_2 et T_2^*

Après perturbation, les deux composantes de l'aimantation reviennent à leur état d'équilibre ($M_z \rightarrow M_0$ et $M_{xy} \rightarrow 0$). L'évolution de ces deux composantes est décrite par les équations de Bloch :

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (\text{Eq 1.1})$$

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T_2} \quad (\text{Eq 1.2})$$

En l'absence de perturbations supplémentaires, les deux composantes reviennent donc à l'équilibre selon les équations :

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) + M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (\text{Eq 1.3})$$

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (\text{Eq 1.4})$$

Les retours à l'état d'équilibre de ces deux composantes, se nomment respectivement *relaxation longitudinale* et *relaxation transversale*. La relaxation longitudinale traduit la restitution d'énergie du système de spins par interactions avec le réseau moléculaire environnant, et se traduit par un échauffement (généralement imperceptible) des tissus. Le temps T_1 caractérisant cette relaxation longitudinale est appelé *temps de relaxation longitudinale* mais aussi *temps de relaxation spin-réseau*.

La relaxation *transversale* provient à la fois de la restitution d'énergie et d'interactions dipolaires entre spins. Le temps T_2 , caractérisant la relaxation transversale, est appelé *temps de relaxation transversale* ou *temps de relaxation spin-spin*. Il est plus court que le temps T_1 .

Juste après avoir été perturbés par l'impulsion RF, tous les isochromats sont en phase. Cependant, du fait des inhomogénéités de champ magnétique, tous les isochromats n'ont pas la même fréquence de précession (de Larmor). Il en résulte un déphasage des isochromats d'où une réduction de l'aimantation transversale globale. Ainsi, le signal reçu par l'antenne de réception décroît généralement avec un temps $T_2^* < T_2$.

Les temps T_1 et T_2 sont des caractéristiques biophysiques des tissus.

1.2 Encodage de l'espace de Fourier

L'information spatiale est encodée par l'application combinée de gradients (ou variations linéaires) de champ magnétique dans les trois dimensions de l'espace. Le gradient résultant se note $\mathbf{G}=(G_x, G_y, G_z)$. Ainsi, la fréquence de précession et la phase relative des isochromats sont modifiées en fonction de leur position (par rapport à l'isocentre de l'imageur). Ces variations de fréquence et de phase sont importantes par rapport aux variations dues aux inhomogénéités du champ magnétique \mathbf{B}_0 .

La fréquence relative a alors pour expression $\Delta\omega = \gamma \mathbf{r} \cdot \mathbf{G}$, où $\mathbf{r} = (x, y, z)$ est le vecteur position et γ le rapport gyromagnétique. Une impulsion RF de faible bande passante et émise de façon concomitante à un premier gradient dit de *sélection de coupe* permet ainsi de basculer les isochromats dans une coupe d'intérêt (voir *Figure 1.1*, gradient G_x).

La variation de fréquence induite par l'application d'un gradient introduit également un déphasage relatif des isochromats en fonction de leur position (par rapport à l'isocentre de l'imageur) :

$$\Delta\phi(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{r} \cdot \mathbf{G}(t') dt' \quad (\text{Eq 1.5})$$

Le signal enregistré par l'antenne de réception à un instant t provient alors de l'ensemble des isochromats ayant été basculés dans la coupe d'imagerie. Chaque isochromat est alors associé à une fréquence de précession relative ($\Delta\omega$) et à une phase relative ($\Delta\phi$). Ce signal correspond ainsi à la transformée de Fourier de l'aimantation M_{xy} évaluée à la fréquence spatiale $k(t)$:

$$\begin{aligned} S(t) &= \int M_{xy}(\mathbf{r}) \exp(-i\Delta\phi) d\mathbf{r} \\ &= \int M_{xy}(\mathbf{r}) \exp(-i2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{G}(t)) d\mathbf{r} \\ &= \mathcal{F}\{\rho\}(\mathbf{k}(t)) \end{aligned} \quad (\text{Eq 1.6})$$

La fréquence spatiale $k(t)$ est alors une fonction des gradients de champ magnétique :

$$\mathbf{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \mathbf{G}(t') dt' \quad (\text{Eq 1.7})$$

Ainsi, il est possible d'échantillonner l'espace de Fourier en deux ou trois dimensions avant de reconstruire une image par transformée de Fourier inverse.

1.2.1 Encodage cartésien

1.2.1.1 Présentation d'une séquence cartésienne 2D

La succession d'impulsions RF et de gradients qui permet d'obtenir une image porte le nom de *séquence IRM*. La *Figure 1.1* présente le chronogramme d'une séquence IRM de base, d'écho de gradient, qui sera utilisée dans le reste de cette thèse.

Des gradients sont utilisés d'une part pour sélectionner une coupe (2D) à l'intérieur de l'échantillon (gradient G_x), puis pour encoder une information spatiale relative aux deux dimensions restantes (gradients G_y et G_z) en vue de générer l'image d'une coupe 2D.

La séquence commence par l'application simultanée d'un gradient de *sélection de coupe* (G_x dans la *Figure 1.1*) et d'une impulsion RF sélective en fréquence de manière à sélectionner une coupe 2D. Un gradient de *refocalisation* est alors appliqué pour assurer le rephasage des isochromats, (qui ont été déphasés lors de l'application du gradient de sélection de coupe).

Les gradients G_y et G_z sont ensuite appliqués pour échantillonner l'espace de Fourier 2D correspondant à cette coupe suivant une grille cartésienne. Ainsi, le gradient G_y permet un déplacement dans l'espace de Fourier dans la direction k_y . L'incrément de l'amplitude et la durée du gradient G_y déterminent le pas de fréquence Δk_y dans la direction k_y . Un tel gradient, dont le rôle est de déphaser les isochromats avant la lecture du signal, est généralement appelé *gradient de phase*.

Le gradient G_z permet quant à lui un déplacement dans l'espace de Fourier dans la direction k_z . Un premier lobe d'amplitude négative est d'abord appliqué pour assurer le prédéphasage des isochromats et atteindre la fréquence $-k_{z,\max}$. Un second lobe positif est alors appliqué pendant la lecture du signal et permet d'échantillonner une ligne de l'espace de Fourier de $-k_{z,\max}$ à $k_{z,\max}$. Le pas de fréquence Δk_z dépend alors de la fréquence temporelle d'échantillonnage du signal et de l'amplitude des gradients. Ce gradient, qui permet modifier la phase relative des isochromats pendant la lecture du signal, est généralement appelé *gradient de lecture*.

Le signal enregistré au cours de l'application du dernier gradient est appelé *écho de gradient*. Le rephasage des isochromats se produit au milieu de l'application du gradient G_z ; le signal est donc maximal au milieu de chaque ligne de l'espace de Fourier. Le temps d'écho (TE) correspond à la durée séparant le milieu de l'impulsion RF d'excitation et le milieu de *l'écho de gradient*. Le temps de répétition (TR) correspond quant à lui à la durée séparant deux impulsions RF d'excitation successives.

Il est à noter que pour certaines séquences, les temps de répétition utilisés pour permettre la relaxation de l'aimantation sont particulièrement longs. Or, l'excitation d'une coupe ne perturbe pas l'aimantation du reste de l'échantillon, il est donc possible d'imager un volume par un schéma d'acquisition multi-coupes 2D : les données d'une coupe étant acquises pendant la relaxation de l'aimantation de la coupe précédente. Ainsi, l'approche multi-coupes 2D permet de couvrir un large champ de vue dans des temps d'acquisition réduits.

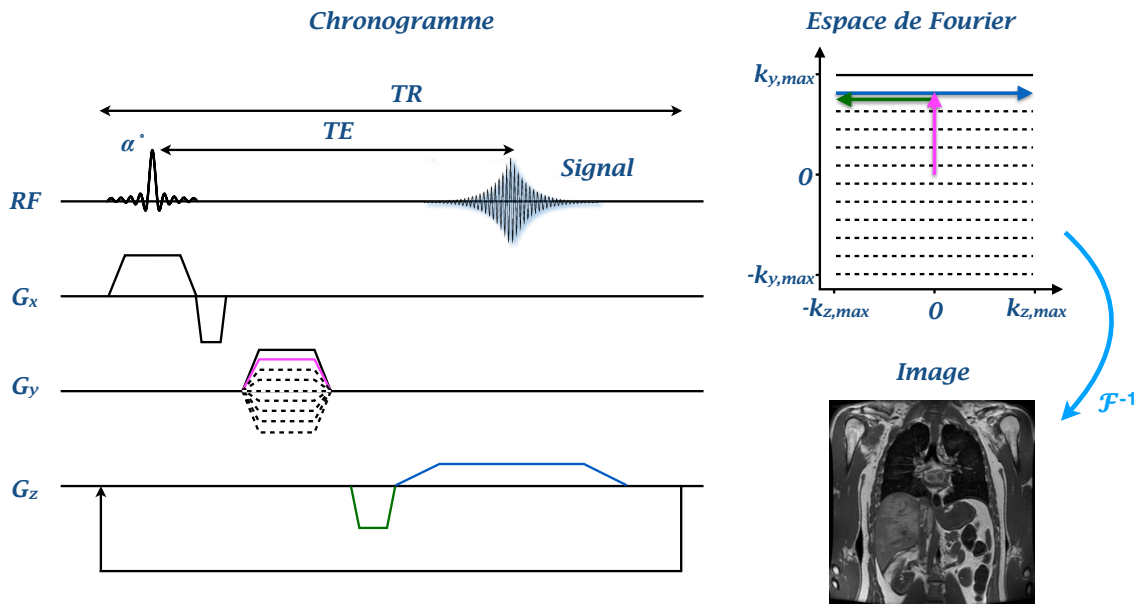


Figure 1.1: Séquence d'écho de gradient 2D cartésienne. À gauche : chronogramme de la séquence. Sur la première ligne sont représentés l'impulsion RF d'excitation (à gauche) qui bascule l'aimantation d'un angle α dans la sélection de coupe ainsi que le signal reçu par l'antenne (à droite). L'amplitude des gradients appliqués dans les trois dimensions de l'espace est représentée sur les trois lignes suivantes. L'ensemble de la séquence est répété avec incrémentation de l'amplitude du gradient selon la direction y . En haut à droite : schéma de remplissage de l'espace de Fourier. Les flèches colorées représentent les déplacements à l'intérieur de l'espace de Fourier suite à l'application des gradients (de même couleur dans le chronogramme). Chaque ligne en pointillé est échantillonnée avec une amplitude donnée pour le gradient G_y . Une fois l'échantillonnage de l'espace de Fourier terminé, l'image est obtenue par transformée de Fourier inverse.

1.2.1.2 Encodage 3D

Alternativement, un volume peut également être imagé en remplaçant le gradient G_x de sélection de coupe par un gradient d'encodage de phase supplémentaire, similaire au gradient G_y (Figure 1.1) pour échantillonner la troisième dimension avec un pas d'échantillonnage Δk_x (Figure 1.2). Contrairement à l'encodage 2D, il n'est pas forcément nécessaire d'utiliser une impulsion sélective en fréquence, il est alors possible de réduire la durée de l'impulsion. Cet encodage spatial permet d'échantillonner un volume à l'intérieur de l'espace de Fourier 3D ; l'image est obtenue par transformée de Fourier inverse.

Comme le signal enregistré provient d'une portion beaucoup plus large de l'échantillon, un tel encodage 3D a l'avantage de permettre une amélioration du rapport signal-sur-bruit (SNR – Signal to Noise Ratio). Pour un même SNR, il est alors possible d'améliorer la résolution spatiale de l'image. Cet encodage permet aussi

d'imager un grand volume. Il a cependant l'inconvénient d'allonger considérablement le temps d'acquisition : le nombre de lignes à enregistrer est multiplié par le nombre de pas de phase à encoder dans la troisième dimension. Par ailleurs, l'utilisation d'impulsions non-sélectives empêche une accélération par acquisition multi-coupe. Toutefois, une acquisition 3D peut aussi être réalisée à l'intérieur d'une coupe large et sélective.

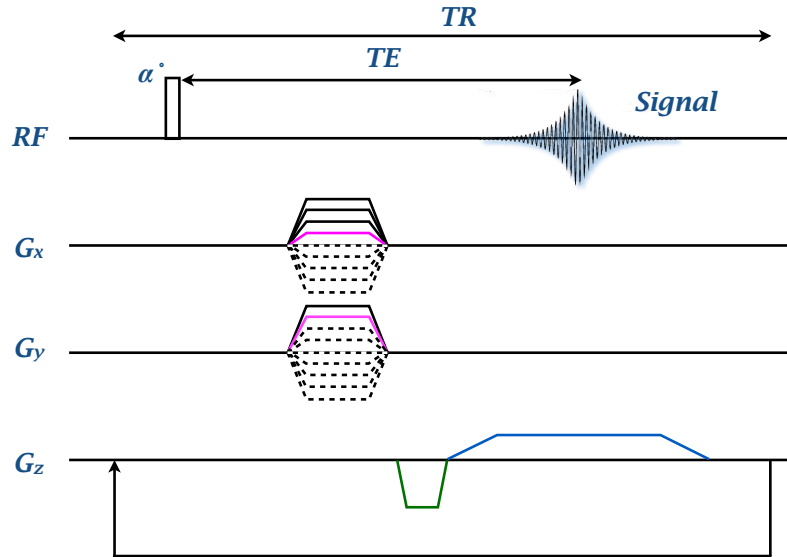


Figure 1.2 : Séquence d'écho de gradient 3D cartésienne. Par rapport à la séquence 2D le gradient G_x de sélection de coupe a été remplacé par un gradient G_x de phase dans la troisième dimension.

1.2.2 Critère de Nyquist

L'acquisition permet d'échantillonner un domaine cartésien (2D ou 3D) de l'espace de Fourier. Selon une direction x donnée, ce domaine est échantillonné avec un pas Δk_x sur une longueur $2 \cdot k_{x,max}$ (Figure 1.1). L'image est alors reconstruite en utilisant un algorithme de transformée de Fourier discrète inverse. Selon la direction x , l'image est caractérisée par un champ de vue FOV_x (pour *Field Of View*) et une résolution spatiale Δx . Cette résolution de l'image est déterminée par la relation :

$$\Delta x = \frac{1}{2 \cdot k_{x,max}} \quad (Eq 1.8)$$

De même, le champ de vue de l'image est déterminé par la relation :

$$FOV_x = \frac{1}{\Delta k_x} \quad (Eq 1.9)$$

La transformée de Fourier inverse de l'espace de Fourier a pour propriété de reproduire l'image à une période $1/\Delta k_x$. Par conséquent si l'objet imagé est de dimension D_x supérieure au champ de vue FOV_x , on observera un repliement de l'image.

Ainsi, le critère de Nyquist fixe un pas d'échantillonnage maximum à utiliser pour imager un objet de dimension D_x :

$$\frac{1}{\Delta k_x} = FOV_x \geq D_x \quad (Eq\ 1.10)$$

Toutefois, plus le pas d'échantillonnage est petit, plus le nombre de points à échantillonner pour une résolution Δx donnée est important. Or le temps d'acquisition est directement lié au nombre de points à échantillonner dans la (ou les) direction(s) d'encodage de la phase. Ainsi, le critère de Nyquist donne une limite supérieure qui permet de minimiser le nombre de points à échantillonner pour un objet de dimensions données.

1.3 Encodage non-cartésien

L'encodage cartésien a l'inconvénient d'être particulièrement sensible aux mouvements (*Figure 1.3*). Afin d'améliorer la robustesse au mouvement d'une séquence, une solution consiste à remplacer l'encodage *cartésien* de l'espace de Fourier par un encodage *non-cartésien* (Glover and Pauly, 1992). La méthode la plus simple et la plus robuste d'encodage non-cartésien est actuellement l'encodage radial.

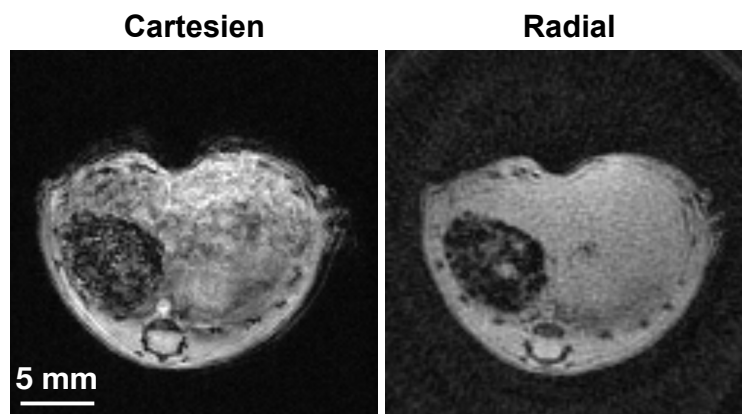


Figure 1.3 : Effet du mouvement en encodage cartésien ou radial. *Coupe axiale de l'abdomen de souris en acquisition cartésienne ou radiale. Des hétérogénéités, dues aux mouvements respiratoires sont visibles sur l'image cartésienne.*

1.3.1 Encodage radial 2D

Contrairement à l'encodage cartésien, l'imagerie radiale 2D consiste cette fois-ci à enregistrer des diamètres passant systématiquement par le centre de l'espace de Fourier, et orientés avec différents angles (*Figure 1.4*).

Pour cela, l'application combinée de gradients dans les directions y et z (à intensités et polarités données), permet dans un premier temps de déphaser les isochromats et de s'éloigner ainsi du centre de l'espace de Fourier vers une position définie. L'échantillonnage du signal est alors réalisé pendant l'application combinée des gradients sur y et z mais avec cette fois-ci une polarité inversée. L'angle entre les

diamètres est déterminé par le rapport des amplitudes des gradients dans les directions y et z .

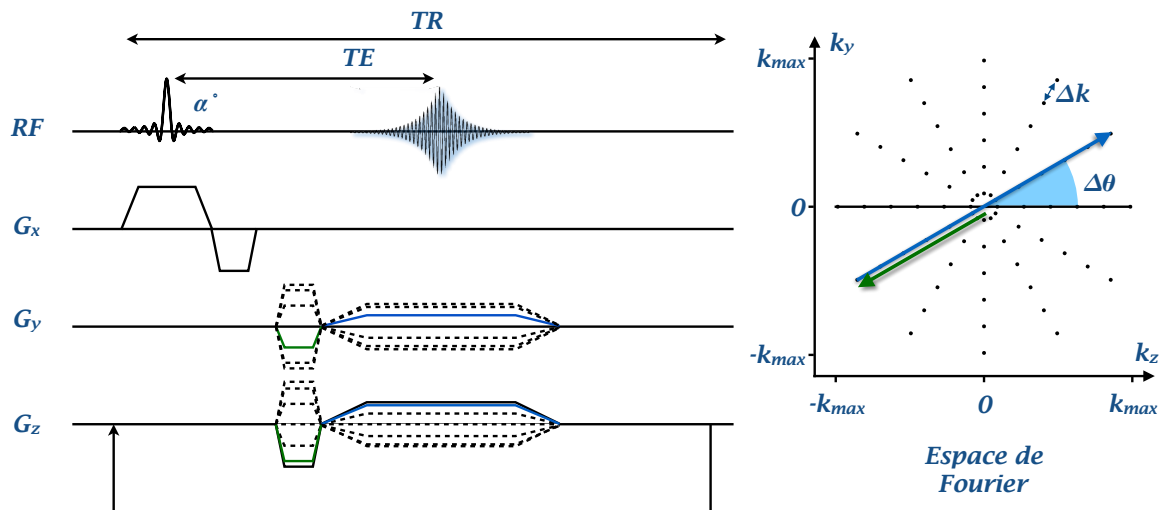


Figure 1.4: Séquence d'écho de gradient 2D radiale. Des gradients de (pré)déphasage sont appliqués simultanément dans les directions y et z pour s'éloigner du centre de l'espace de Fourier vers une position donnée de l'espace de Fourier. Des gradients sont alors appliqués dans les direction y et z avec une polarité inversée permettant d'enregistrer un diamètre à l'intérieur de l'espace de Fourier.

L'encodage radial permet une grande flexibilité dans la distribution des projections dans l'espace de Fourier. Deux schémas sont régulièrement utilisés : la distribution *uniforme* et la distribution à l'angle d'or.

1.3.1.1 Distribution uniforme

Soit N_{pro} , le nombre total de projections à enregistrer. En général l'encodage *uniforme* consiste à espacer deux projections adjacentes d'un angle $\Delta\phi = \pi/N_{pro}$ pour remplir l'espace de Fourier de manière isotrope. Toutefois, différents phénomènes peuvent modifier le signal au cours du temps – comme des mouvements ou des changements de contraste – et créer des artéfacts sur l'image. Une bonne répartition temporelle des projections serait nécessaire pour distribuer cette variation dans toutes les directions de l'espace. La séquence est alors plus robuste et la correction des artéfacts est facilitée.

1.3.1.2 Distribution à l'angle d'or

L'inconvénient de la répartition uniforme des projections est la nécessité d'une définition préalable du nombre total de projections et du multiple k à utiliser pour une bonne répartition des projections. Une autre répartition permet une plus grande flexibilité. Il s'agit d'une répartition des projections basée sur le nombre d'or ϕ (qui

résout l'équation $x^2 = x + 1$). L'écart $\Delta\theta$ entre deux projections successives est alors défini par :

$$\Delta\theta = \frac{180^\circ}{\varphi} = 180^\circ \frac{2}{\sqrt{5} + 1} \approx 111,2^\circ \quad (\text{Eq 1.11})$$

A la différence de l'encodage uniforme, à la fin de acquisition, l'angle entre deux projections adjacentes ne sera pas le même partout. Il a été montré que cet angle ne prendra que deux valeurs différentes dans le cas où N_{Pro} (le nombre de projections) appartient à la suite de Fibonacci (Winkelmann *et al.*, 2007) ; dans le cas contraire, trois valeurs d'angle différentes seront observées. Cette répartition présente un avantage, car elle permet une distribution presque isotrope, quelque soit le nombre de projections utilisées, sans que deux projections ne se recouvrent à un seul moment. Ainsi, lors d'une acquisition dynamique, un nombre quelconque de projections successives peuvent être regroupées pour former une image. Un faible nombre de projections peut donc être utilisé pour générer une image de qualité suffisante pour apprécier un mouvement ou suivre l'évolution d'un contraste.

1.3.2 Encodage radial 3D

L'encodage radial peut être appliqué à l'acquisition d'image en trois dimensions. Il est par exemple possible d'échantillonner une boule dans un espace de Fourier 3D en faisant varier l'inclinaison des projections selon la troisième dimension. Une alternative consiste à utiliser un encodage cartésien dans la troisième dimension pour obtenir un cylindre par empilement de disques.

Les avantages et les inconvénients de chacune des deux méthodes correspondent à ceux rencontrés en encodage radial et cartésien 2D. L'encodage en boule est plus robuste au mouvement dans la direction de coupe ainsi qu'au sous-échantillonnage, tandis que l'encodage par empilement de disques permet un échantillonnage plus important des hautes fréquences, donc une meilleure résolution spatiale et nécessite un nombre réduit de projections pour respecter le critère de Nyquist.

L'encodage par empilement de disques découle directement de l'encodage radial 2D, il suffit de conserver le même schéma d'acquisition radiale 2D et de remplacer le gradient de *sélection de coupe* par un gradient *d'encodage de phase* supplémentaire. (*Figure 1.5*, gauche).

Un espace de Fourier (3D) sous forme de boule peut s'obtenir par simple rotation d'un disque autour d'un axe principal, (Oz). La boule serait alors sur-échantillonnée le long de cet axe de rotation, de la même manière qu'en encodage 2D, le centre de l'espace de Fourier est sur-échantillonné par rapport à la périphérie. En contrepartie, la densité de projection selon le plan transversal serait plus faible ; la distribution des projections ne serait donc pas uniforme. Une méthode permettant une distribution uniforme des diamètres a donc été recherchée.

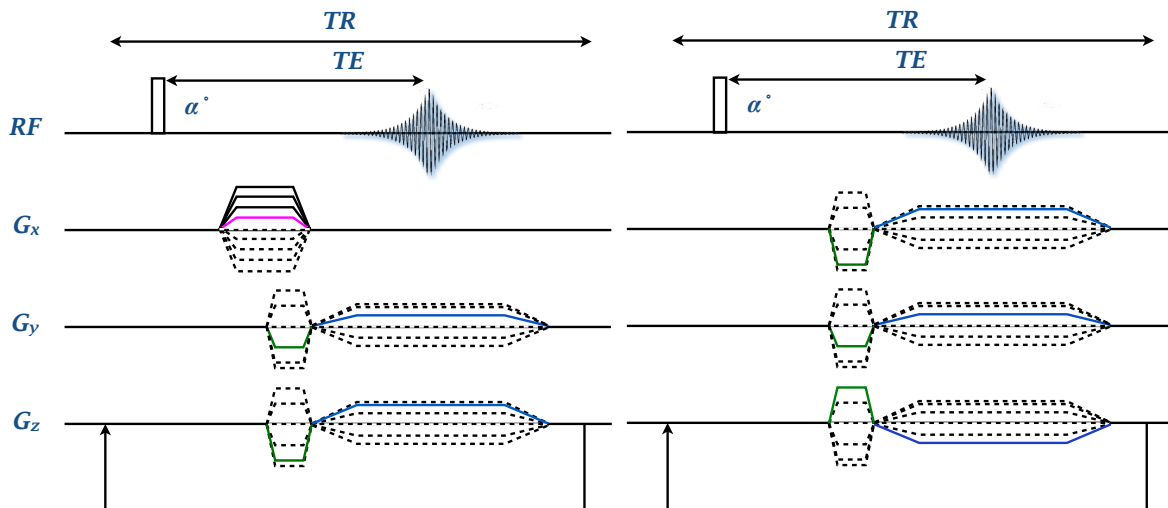


Figure 1.5: Séquences d'écho de gradient radiale 3D. *Gauche : schéma d'encodage par empilement de disques ; droite : schéma d'encodage en boule.*

En considérant qu'un diamètre est défini par un point à l'une de ses deux extrémités (Figure 5.1, droite), le problème revient alors à répartir le plus uniformément possible des points sur une sphère. Ce problème a été étudié dans un article de 1997 de Saff et Kuijlaars (Saff and Kuijlaars, 1997). Une méthode y est décrite consistant à utiliser une spirale généralisée. Ainsi, chaque point est repéré par sa coordonnée z sur l'axe (Oz) et son angle ϕ par rapport à la direction (Ox) (Figure 1.6, gauche). Pour que la densité de points soit uniforme sur la sphère, les points sont répartis de manière équidistante sur l'axe (Oz) : $z = m\Delta z$, et incrémentés régulièrement d'un angle $\Delta\phi$ de manière à former une spirale (Figure 1.6, droite).

Dans la publication de Saaf et Kuijlaars, l'angle $\Delta\phi$ a été fixé de manière empirique pour permettre une répartition uniforme des points pour $N < 12\,000$. Il a été montré par la suite qu'une meilleure répartition des points était obtenue en fixant $\Delta\phi$ à l'angle d'or (González, 2010). On peut ainsi considérer avoir une répartition « uniforme » des points sur la sphère.

Dans ce travail de thèse, la répartition de Saaf et Kuijlaars a été utilisée sur une sphère totale. Cette répartition pourrait être améliorée en utilisant l'angle d'or pour l'incrément $\Delta\phi$. De plus, comme des diamètres sont utilisés, une répartition des points sur une demi-sphère uniquement pourrait permettre une meilleure répartition spatiale des projections. En effet, si deux points se faisaient face par rapport au centre de la sphère, le même diamètre serait acquis deux fois.

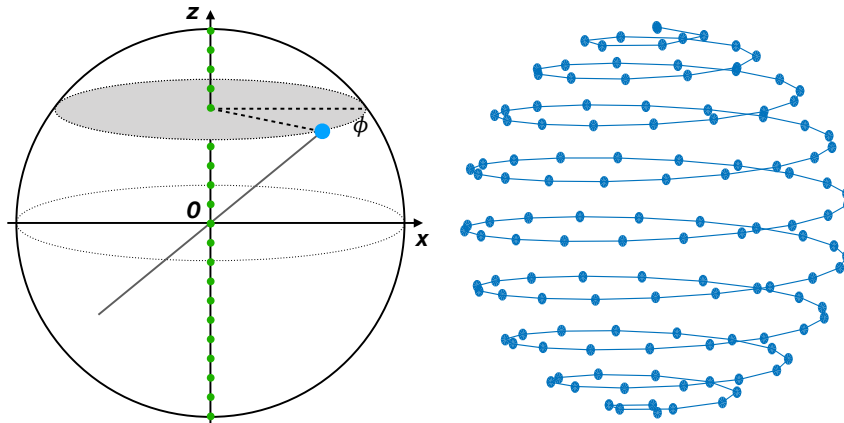


Figure 1.6 : Remplissage uniforme d'une boule dans l'espace de Fourier. *Gauche : détermination d'un diamètre à partir d'une de ses extrémités (bleu) à la surface d'une boule (sphère). Un point est déterminé par sa projection sur l'axe (Oz) (vert) et son angle ϕ par rapport à l'axe (Ox). Droite : distribution uniforme des points selon une spirale généralisée sur une sphère.*

1.3.3 Reconstruction de l'image

En 1973, la première image IRM a été enregistrée par Paul Lauterbur avec un encodage radial (Lauterbur, 1973). Néanmoins, cet encodage nécessite des étapes supplémentaires, comparé à l'encodage cartésien pour reconstruire une image. En effet, comme les points échantillonnés ne sont pas alignés selon une grille cartésienne, l'image ne peut pas être directement obtenue par l'algorithme de double (ou triple) transformée de Fourier inverse.

1.3.3.1 Rétroprojection

D'après le théorème de Radon, la transformée de Fourier d'une ligne de direction arbitraire, passant par le centre de l'espace de Fourier, correspond – dans l'espace image – à une projection orthogonale de l'objet selon la même direction. On nomme donc projection (plutôt que ligne dans le cas cartésien), chacune des trajectoires acquises avec une orientation différente.

La méthode de rétroprojection consiste alors à reconstruire chaque projection dans l'espace image (par une transformée de Fourier 1D), puis à les superposer selon leurs angles respectifs pour obtenir une image. Cette méthode a été utilisée pour reconstruire la première image IRM, qui utilisait un encodage radial (Lauterbur, 1973).

Une amélioration de cette méthode (la méthode de rétroprojection filtrée) est actuellement utilisée pour reconstruire les images de scanner X. Elle pourrait aussi être utilisée pour reconstruire les images IRM. Toutefois, la reconstruction par transformée de Fourier multidimensionnelle est en général privilégiée : elle s'adapte en effet à une grande variété de schémas d'encodage de l'espace de Fourier.

1.3.3.2 Transformée de Fourier multidimensionnelle et remaillage

La transformée de Fourier multidimensionnelle (2D ou 3D) est la méthode utilisée pour reconstruire les images à encodage cartésien. Pour utiliser cette méthode avec un encodage radial, une étape de remaillage est nécessaire. Les performances de cette méthode sont comparables à celles de la méthode de rétroprojection ; elle a cependant l'avantage de pouvoir être adaptée à tous les encodages non-cartésiens (radial, spiral, rosette, etc.).

L'étape de remaillage consiste à interpoler les points échantillonnés sur une grille cartésienne. Pour cela, une grille cartésienne avec des pas de fréquence Δk suffisamment fins (correspondant en général au sur-échantillonnage d'un facteur 2 par rapport au critère de Nyquist) est superposée au domaine non-cartésien échantillonné. Le signal d'un point non-cartésien échantillonné est alors réparti sur les points voisins de la grille cartésienne, dans un rayon R autour du point échantillonné (*Figure 1.7*). La proportion du signal affectée à un point cartésien dépend de sa distance au point non cartésien. On utilise pour cela un noyau (ou *kernel*) de type Kaiser-Bessel (Beatty, Nishimura and Pauly, 2005).

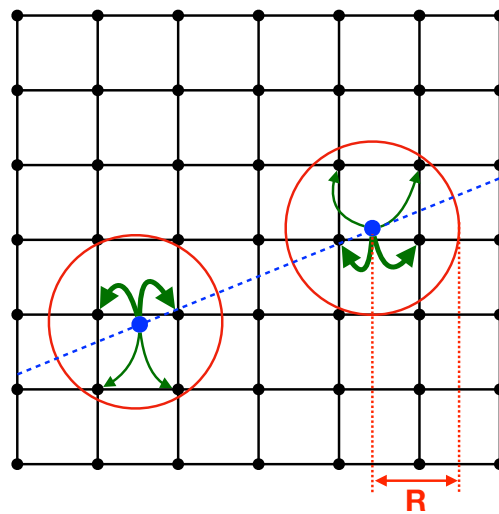


Figure 1.7 : Schéma de la méthode de remaillage. Le signal de chaque point d'une projection (bleu) est réparti sur les points d'une grille cartésienne se trouvant dans un rayon R . Un poids différent est affecté aux points cartésiens en fonction de leur distance (schématisé par une épaisseur de flèches différente).

1.3.4 Critère de Nyquist

A la différence de l'encodage cartésien, l'encodage radial ne présente pas un échantillonnage constant selon les différentes dimensions de l'espace (Δk_y et Δk_z , *Figure 1.1*). En effet, bien que l'échantillonnage soit constant le long d'un diamètre

(Δk_{Radial}), l'orientation des diamètres varie d'une projection à une autre. Il en résulte une densité de points plus importante au centre qu'en périphérie de l'espace de Fourier, d'où un espacement ($\Delta k_{Azimutal}$) plus important en périphérie. Ainsi, la distance entre deux points échantillonnés aux extrémités de deux diamètres adjacents vaut $\Delta k_{Azimutal} = k_{max} \Delta \phi$, où $\Delta \phi$ est l'écart angulaire entre les deux diamètres (en radians) (*Figure 1.4*) ; cette distance est d'autant plus importante que de hautes fréquences sont enregistrées. Pour respecter le critère de Nyquist, pour un objet de dimension D , l'angle maximal entre deux projections dépend alors de la fréquence maximale échantillonnée :

$$\Delta k_{Azimutal} = k_{max} \cdot \Delta \phi \leq \frac{1}{D} \quad (Eq\ 1.12)$$

En considérant que l'intervalle $\Delta k_{Azimutal}$ respecte le critère de Nyquist $\Delta k \leq 1/D$, le nombre minimal de projections pour remplir un disque 2D avec des diamètres est déterminé par l'équation :

$$N_{Pro} = \frac{1}{2} \frac{\pi}{\Delta \phi} = \frac{1}{2} \pi \frac{k_{max}}{\Delta k} = \frac{1}{2} \pi N \quad (Eq\ 1.13)$$

De la même manière, pour remplir un espace de Fourier 3D, ce nombre est déterminé par l'équation :

$$N_{Pro} = \frac{1}{2} 4\pi \left(\frac{N}{2}\right)^2 \quad (Eq\ 1.14)$$

Ici, N correspond à la fois au nombre de points échantillonnés par projection et au nombre de pixels sur une ligne de l'image reconstruite. Ainsi, si l'on compare les encodages cartésien et radial, pour un champ de vue et une matrice carrée (ou cubique) identiques, et si l'on respecte le critère de Nyquist, l'encodage radial nécessite l'acquisition d'un nombre de projections multiplié par $\pi/2$ comparé à un encodage cartésien classique (Bernstein, King and Zhou, 2004).

Cependant, une image de bonne qualité peut être obtenue pour un sous-échantillonnage de $\pi/2$, comme le montre la *Figure 1.8*, colonne 1. Pour un même nombre de projections, une réduction de k_{max} pour satisfaire le critère de Nyquist entraînerait une baisse de résolution spatiale (colonne 2). Pour réduire le temps d'acquisition, il serait possible d'utiliser un sous-échantillonnage de π (colonne 3) tout en conservant une bonne qualité d'image (Peters *et al.*, 2000). Cet encodage est donc robuste à un sous-échantillonnage azimutal. Il est toutefois important de veiller à ne pas utiliser un pas d'échantillonnage radial trop faible (Δk_{Radial} , le long d'une projection) au risque de générer de forts artéfacts de repliement sur l'image finale (colonne 4).

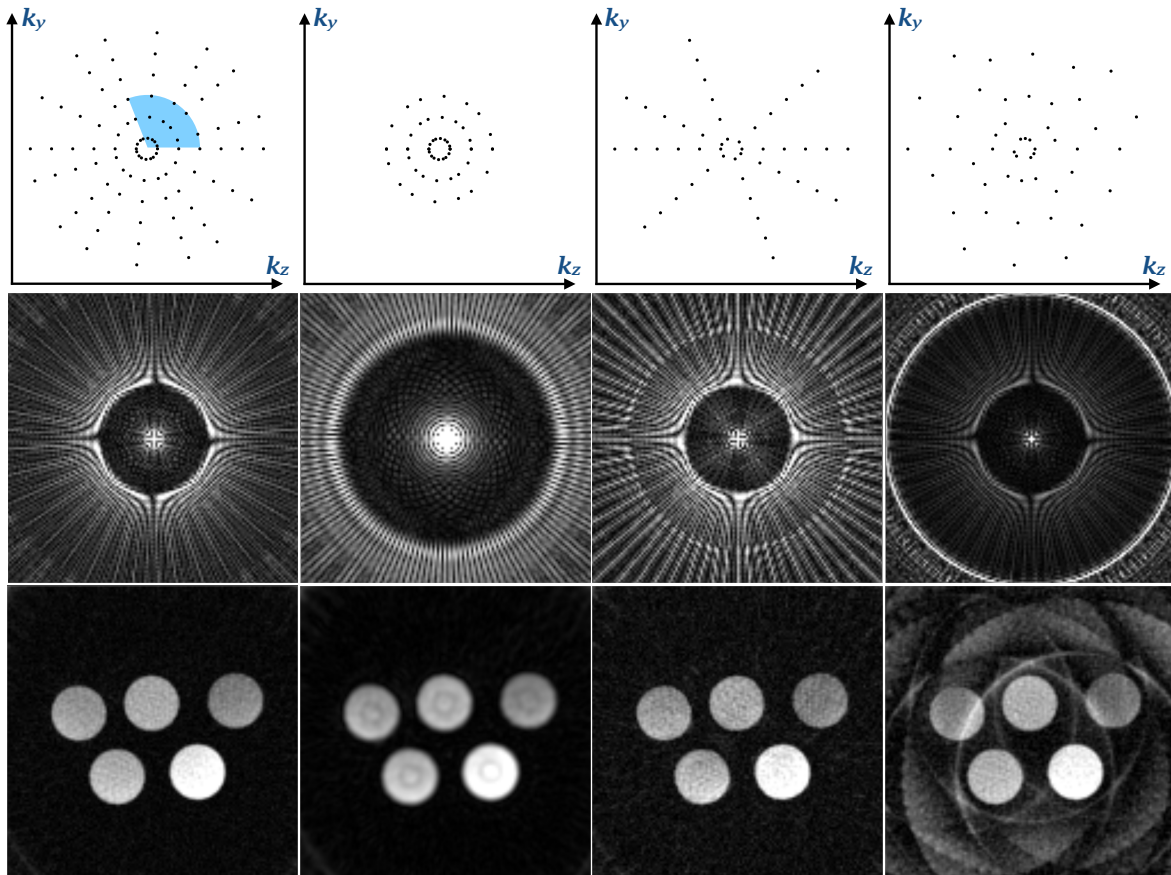


Figure 1.8: Effet du sous-échantillonnage pour un encodage radial à l'angle d'or. Première ligne : schéma de principe de l'encodage dans le plan de Fourier. Deuxième ligne : fonctions d'étalement du point (PSF) correspondantes. Troisième ligne : images correspondantes de cinq tubes de gadolinium à des concentrations différentes. De gauche à droite : sous-échantillonnage de $\pi/2$ par rapport au critère de Nyquist (l'angle d'or est représenté en bleu) – les images ont été acquises avec 128 projections de 128 points (seules 8 projections de 12 points ont été représentées sur le schéma) ; réduction par deux de la taille du domaine de Fourier (k_{max}) pour 128 projections ; division de moitié du nombre de projections (4 projections de 12 points) ; division par deux de la fréquence d'échantillonnage d'une projection sur 128 projections (8 projections de 6 points)

1.3.5 Robustesse au mouvement de l'encodage radial

La meilleure robustesse au mouvement de l'encodage radial (par rapport à l'encodage cartésien) provient à la fois de la répartition des projections selon de nombreuses directions et du sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier (Glover and Pauly, 1992). En effet, l'orientation des diamètres variant d'une projection à la suivante, les artefacts ne se manifestent pas dans une direction unique. Au contraire, ils sont dispersés de façon isotrope dans l'image. Par ailleurs, comme chacune

des projections traverse le centre de l'espace de Fourier, ce dernier est fortement sur-échantillonné. Ainsi, les quelques projections qui ont pu être modifiées par le mouvement, se trouvent largement sous-représentées dans les basses fréquences face à la grande quantité de projections non-affectées par le mouvement.

De plus, même en l'absence de mouvement, le sur-échantillonnage du centre de l'espace de Fourier présente l'avantage de fournir des images avec un signal plus élevé dans les basses fréquences comparées à celles obtenues avec un encodage cartésien. En revanche, à nombre de projections égal, l'encodage radial présente un échantillonnage plus faible des hautes fréquences (comparé à l'encodage cartésien). Hormis les possibles artefacts de repliement ce sous-échantillonnage induit aussi le risque que de fines structures ne soient plus détectables, ce qui peut être perçu comme une dégradation de la résolution spatiale.

1.3.6 Encodage par rayon

Dans certains tissus (cartilage et poumons notamment), le temps de relaxation T_2^* est si court que le signal correspondant a disparu avant même que l'écho de gradient n'ait été enregistré. Une manière de réduire le temps entre l'impulsion d'excitation et l'acquisition du signal est de supprimer l'étape de déphasage qui précède l'acquisition du signal (*Figure 1.9*). Dans ces conditions, le signal enregistré n'est plus un écho de gradient mais un signal de précession libre. Le centre de l'espace de Fourier est alors échantillonné dès la fin de l'impulsion RF. Le temps d'écho correspond alors au délai entre le milieu de l'impulsion RF et le début de la lecture du signal. Du fait de sa faible valeur, cet encodage est appelé encodage UTE : à TE ultra-court.

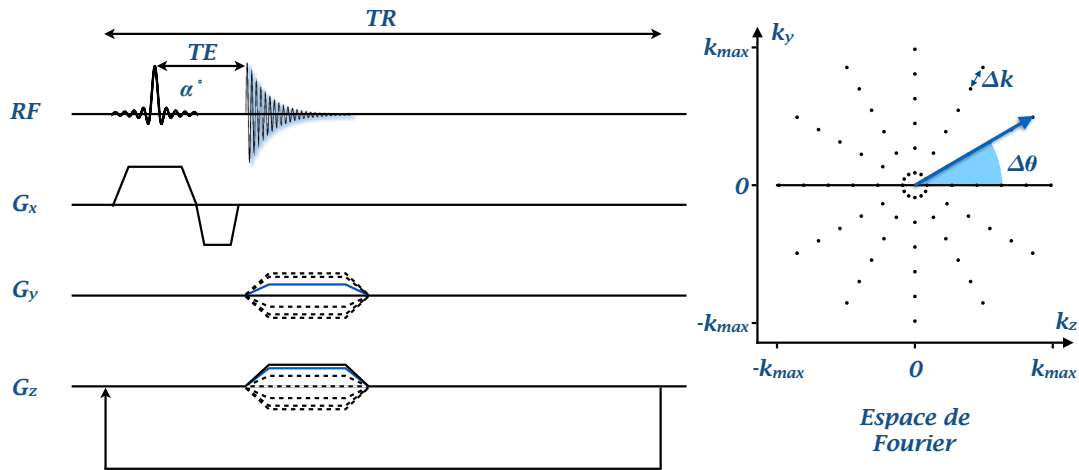


Figure 1.9 : Encodage UTE 2D de l'espace de Fourier. En encodage UTE 2D, le signal est enregistré directement après le module de sélection de coupe (impulsion RF et gradient G_x). La combinaison de deux gradient (G_y et G_z) permet alors d'échantillonner un disque par l'acquisition de rayons partant du centre de l'espace de Fourier, dans différentes directions.

L'inconvénient est que, pour échantillonner le même nombre de points qu'en encodage radial (standard), il requière l'acquisition de deux fois plus de projections, donc un temps d'acquisition plus long

1.3.7 Autres encodages non-cartésiens

D'autres schémas d'encodages non-cartésiens, plus *exotiques*, peuvent aussi être utilisés. L'encodage spiral, par exemple, permet d'allier temps d'échos ultra-court et acquisition d'un grand nombre de points par TR (*Figure 1.10*)(Noll *et al.*, 1995). L'encodage en rosette permet quant à lui de passer plusieurs fois par le centre de l'espace de Fourier au cours d'un même TR. (Noll, Peltier and Boada, 1998).

L'échantillonnage d'un grand nombre de points se traduit cependant par de longs temps de lecture. Par conséquent, ces encodages sont plus sensibles aux variations de fréquences de résonance et aux T_2^* courts. Cette sensibilité peut cependant aussi être utilisée pour étudier ces deux caractéristiques.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes limités à l'utilisation des encodages cartésien et radial.

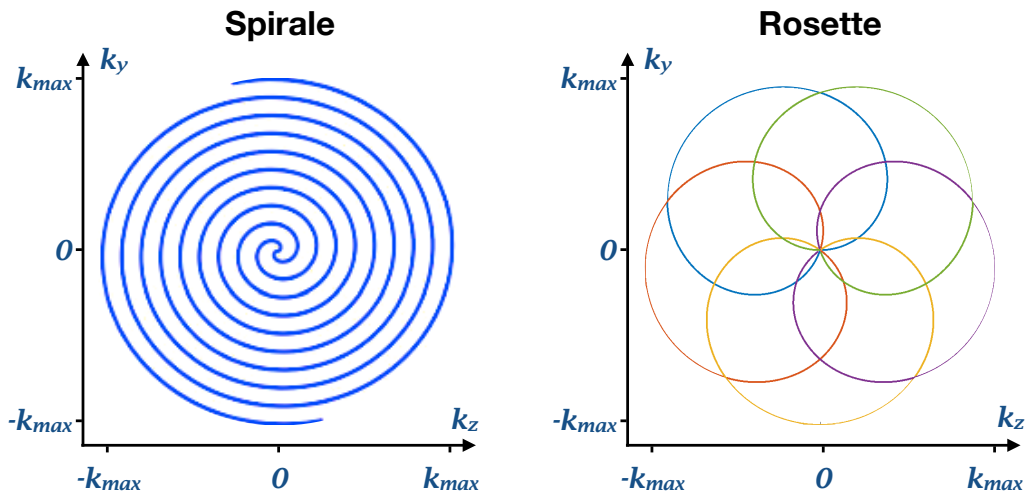


Figure 1.10: Exemple d'autres encodages non-cartésiens. L'image de gauche (issue de l'article de Castets et al. (Castets et al., 2015)) peut représenter alternativement un assemblage de deux spirales sortantes (spiral out) entrelacées, ou une seule spirale entrante et sortante (spiral in-out). L'image de droite représente un encodage rosette à cinq pétales. Si le T_2^* est assez long, les cinq pétales peuvent être enregistrées en une seule fois.

1.4 Paramètres de séquence et contraste de l'image

L'image reconstruite présente des contrastes qui dépendent, entre autres, des caractéristiques des tissus observés. En effet, l'environnement moléculaire des protons peut fortement varier d'un tissu à l'autre. Ainsi, le contraste entre deux tissus peut provenir d'une différence au niveau des densités de protons ou des temps de relaxation T_1 , T_2 et T_2^* . Pour induire des contrastes spécifiques, les paramètres de la séquence peuvent être optimisés afin d'accentuer la sensibilité à l'une de ces caractéristiques.

Pour une séquence d'écho de gradient (*Figure 1.1*), le temps de répétition TR conditionne le niveau de repousse de l'aimantation longitudinale M_z entre deux impulsions RF d'excitation successives, et donc l'aimantation disponible avant bascule. Pour rappel, la relaxation longitudinale est caractérisée par le temps de relaxation T_1 et s'effectue suivant l'équation Eq. 1.3. Ainsi plus le T_1 d'un tissu est long plus il met de temps avant de retrouver son état d'équilibre *et vice versa*. Le temps d'écho TE permet quant à lui de choisir l'instant de mesure de l'aimantation transversale qui décroît exponentiellement suivant l'équation Eq. 1.4, caractérisé par le temps T_2^* . Ainsi, plus le T_2^* est court plus le signal décroît rapidement. C'est la combinaison des valeurs de TE et TR qui va conditionner le niveau de signal d'un tissu.

Ainsi, pour un TR long et un TE court, le signal est *maximal* et dépend majoritairement de la densité de protons. Inversement, l'utilisation d'un TR court (ex : 20 ms) ne permet pas à l'aimantation de tous les tissus de revenir à l'équilibre : on obtient alors un contraste T_1 où les tissus possédant les T_1 les plus courts apparaissent en signal intense (*Figure 1.11*, gauche). Enfin, si le temps TE est long (ex : 10 ms), les

tissus dont le T_2^* sont les plus courts apparaîtront en signal hypo-intense ce qui permet d'obtenir un contraste T_2^* . En revanche, le temps d'écho TE impacte aussi le signal global de l'image.

D'autres séquences peuvent aussi être utilisées pour obtenir différents contrastes. La séquence « balanced Steady State Free Precession » (bSSFP) par exemple (*Figure 1.11*, droite) permet d'obtenir un contraste T_2/T_1 (Scheffler and Lehnhardt, 2003). Les régions contenant des T_2 longs (comme le liquide céphalo-rachidien) apparaissent alors en signal hyper-intense.

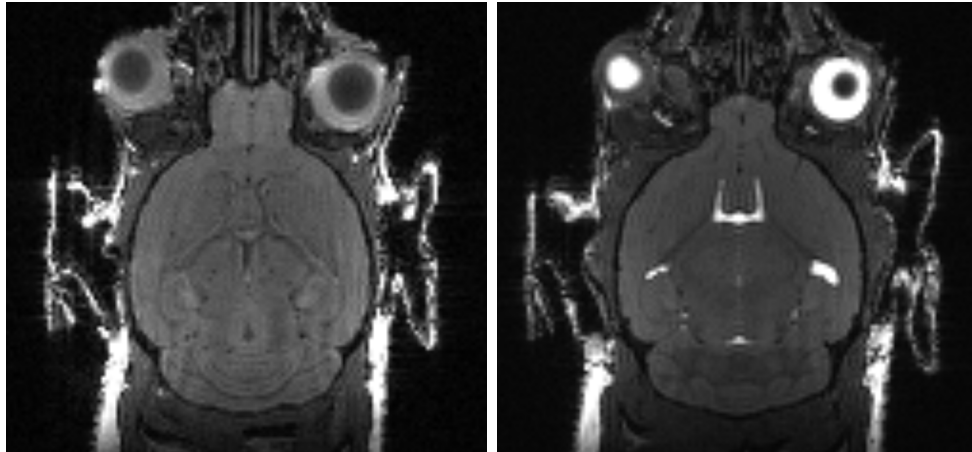


Figure 1.11 : Pondération des images IRM. Coupes coronale de cerveau de souris en pondération T_1 (SSFP) à gauche, ou T_2 -like (bSSFP) à droite.

1.5 Techniques de cartographie du temps de relaxation longitudinal T_1

Les mesures de temps de relaxation T_1 consistent généralement à enregistrer plusieurs images en modifiant les paramètres de séquence pour obtenir des contrastes T_1 différents. Connaissant les paramètres de séquence, une carte T_1 peut alors être reconstruite. Cette partie présente les trois méthodes standard de mesure de T_1 : la séquence d'*Inversion-Récupération* (IR), la séquence *Look-Locker* et la séquence *Variable Flip Angle* (VFA).

1.5.1 La séquence d'*Inversion-Récupération*

La séquence d'*Inversion-Récupération* est la méthode de référence pour mesurer les temps de relaxation T_1 . Elle repose sur la bascule préalable de 180° de l'aimantation longitudinale des tissus présents dans la coupe d'imagerie, puis sur la mesure indirecte de leur retour à l'état d'équilibre à différents temps d'inversion (TI) après l'inversion (*Figure 1.12*).

Cette mesure est indirecte car seule l'aimantation présente dans le plan transversal peut être mesurée. Ainsi, au bout d'un temps TI, une impulsion RF de 90° est appliquée pour basculer l'aimantation longitudinale de chacun des tissus dans le plan transversal. L'aimantation transversale juste après l'impulsion (à TI-) est donc égale à l'aimantation longitudinale juste avant l'impulsion (à TI+) : $M_{\parallel}(TI^-) = M_{\perp}(TI^+)$. Un signal proportionnel à $M_{\parallel}(TI^-)$ est alors mesuré par l'antenne de réception et une ligne de l'espace de Fourier est enregistrée.

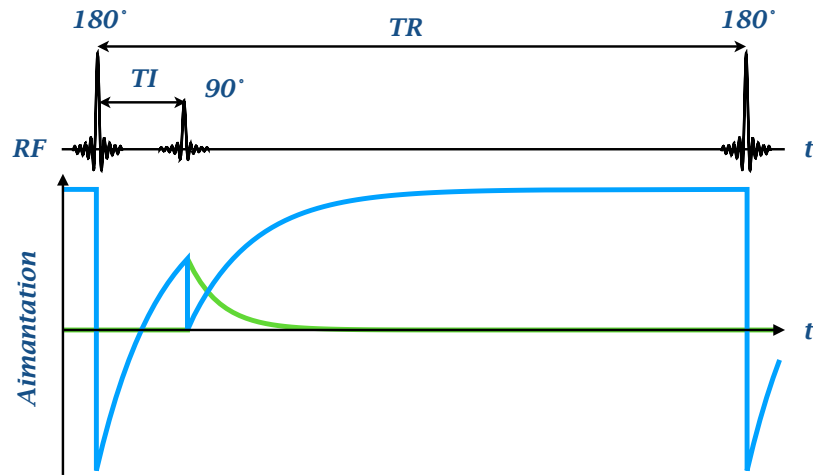


Figure 1.12 : Schéma de la séquence d'Inversion Récupération. L'évolution temporelle de l'aimantation longitudinale est représentée en bleu ; celle de l'aimantation transversale est représentée en vert.

D'après l'équation (Eq 1.3), en supposant un basculement complet de l'aimantation, l'aimantation à un temps TI donné a alors pour expression :

$$M_{\parallel}(TI^-) = M_{\perp}(TI^+) = M_0 \left(1 - 2e^{-\frac{TI}{T_1}} \right) \quad (\text{Eq 1.15})$$

En mesurant l'aimantation longitudinale M_{\parallel} , dans chacun des pixels de l'image, aux différents temps d'inversion (TI), il est alors possible d'obtenir la courbe de repousse de l'aimantation longitudinale au cours du temps. Les paramètres M_0 et T_1 peuvent ensuite être déterminés par une méthode des moindres carrés (*Figure 1.13*), pour chacun des pixels et donc pour chacun des tissus.

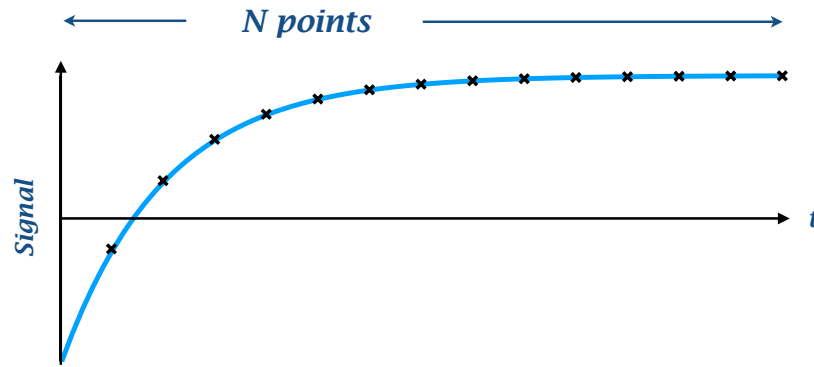


Figure 1.13 : Repousse de l'aimantation suite à l'impulsion d'inversion. Les croix noires représentent le signal, proportionnel à l'aimantation, mesuré à différents TI, la courbe bleue correspond à la courbe de relaxation T_1 obtenue par lissage de courbe à partir des valeurs mesurées

Afin d'assurer un retour complet à l'état d'équilibre de l'aimantation longitudinale entre deux impulsions d'inversions successives, le TR de la séquence doit être suffisamment long (typiquement de l'ordre de 5 fois la valeur de T_1 attendue). La séquence est alors répétée avec les mêmes paramètres (excepté l'amplitude des gradients d'encodage de phase qui est incrémentée), pour obtenir les autres lignes du plan de Fourier d'une image à un temps TI donné.

Comme la mesure des temps de relaxation T_1 pour chaque pixel, nécessite la répétition de la séquence à différentes valeurs de TI, la méthode d'IR est excessivement longue. Par exemple, une séquence de 8h est nécessaire pour obtenir une carte T_1 d'une coupe 2D de matrice 64x128 avec 32 TI et un temps de répétition de 15 s.

Le module de lecture peut être accéléré en utilisant un encodage RARE (*Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement*) ou EPI (*Echo Planar Imaging*). Cependant, même en utilisant l'une de ces méthodes d'accélération, la méthode d'Inversion-Récupération reste longue. D'autres méthodes plus rapides ont donc été mises au point.

1.5.2 La séquence Look-Locker

La méthode décrite par Look et Locker (Look and Locker, 1970) peut être considérée comme une accélération de la méthode d'IR. Au lieu de mesurer l'aimantation à un seul TI par répétition, le signal peut être enregistré à de nombreux TI (n) au cours d'une seule répétition, entraînant une accélération de l'acquisition d'un facteur n .

Pour cela, plutôt que d'utiliser une impulsion RF de 90° qui annule l'aimantation longitudinale, un angle de nutation plus faible, généralement inférieur à 10° (Winkelmann et al., 2005; Tran-Gia et al., 2015; Jiang et al., 2017), est utilisé pour ne basculer qu'une petite partie de l'aimantation longitudinale dans le plan transversal (*Figure 1.14*). Cette impulsion est répétée de nombreuses fois au cours d'un TR, avec

un temps τ entre 2 bascules α successives. L'amplitude de l'aimantation transversale est réduite par rapport à la séquence IR et un signal plus faible est enregistré par l'antenne de réception. L'effet de ces impulsions successives sur l'aimantation longitudinale n'est pas négligeable et l'évolution temporelle de l'aimantation longitudinale s'en trouve affectée : l'aimantation atteint un régime permanent $M_{RP} < M_0$ suivant un temps de relaxation effectif $T_1^* < T_1$.

Ce T_1^* peut être évalué *via* une méthode des moindres carrés en modélisant le signal par l'équation :

$$S(TI) = M_{RP} - e^{-\frac{TI}{T_1^*}}(M_0 + M_{RP}) \quad (\text{Eq 1.16})$$

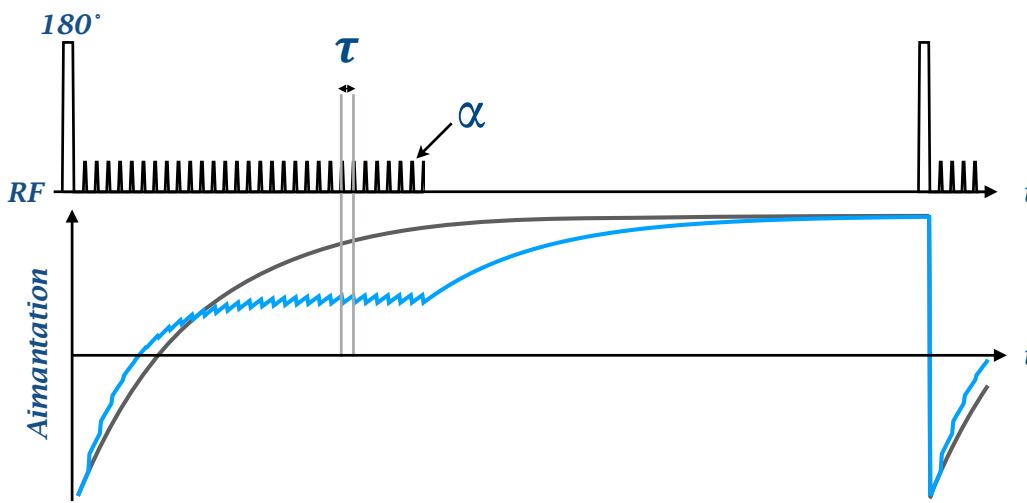


Figure 1.14: Schéma de la séquence Look-Locker. En haut est représenté le schéma du protocole avec le train d'impulsions RF espacées d'un temps τ . En bas est représenté l'évolution de l'aimantation longitudinale au cours de la séquence Look-Locker (bleu) comparée à une évolution sans perturbation après l'inversion (gris).

Connaissant le délai τ entre les impulsions d'angle α , il est possible de remonter au T_1 en utilisant l'équation :

$$T_1^* = \frac{\tau}{\frac{\tau}{T_1} - \ln \cos \alpha} \quad (\text{Eq 1.17})$$

La séquence doit alors être répétée, au bout d'un temps TR, pour enregistrer les différentes lignes de l'espace de Fourier. Pour cela, après la dernière impulsion de lecture, un délai est ajouté pour permettre à l'aimantation de revenir à son état d'équilibre M_0 .

Différentes variantes de la séquence ont été développées pour réduire davantage le temps d'acquisition. En particulier, comme pour la méthode IR, le schéma d'acquisition peut être modifié pour enregistrer plusieurs lignes de l'espace de Fourier à chaque TI (Gowland and Mansfield, 1993). Il a par ailleurs été montré (Shin, Gu and Yang, 2009) qu'il n'était pas nécessaire d'attendre la remontée totale de l'aimantation avant la nouvelle inversion. Le délai après la dernière impulsion de lecture peut donc être considérablement réduit sans que la valeur du T_1 mesuré ne soit affectée. Une légère modification doit alors être apportée à l'équation (Eq 1.16), en remplaçant M_0 par la valeur de l'aimantation juste avant l'inversion.

Du fait de l'accélération considérable permise par cette méthode, il devient possible d'obtenir des cartes T_1 en deux dimensions dans un temps cliniquement acceptable. La génération de cartes T_1 3D devient donc envisageable, mais reste longue. Pour cette raison, la séquence a été développée avec un encodage non-cartésien de l'espace de Fourier, en empilement de spirales. Une carte T_1 3D du cœur de souris a donc pu être enregistrée en 12 minutes pour une matrice 96x96x48 et un FOV de 20x20x15 mm³ (Castets *et al.*, 2015).

1.5.3 La séquence Variable Flip Angle (VFA, DESPOT1)

Contrairement aux deux méthodes précédentes (IR et Look-Locker), la méthode Variable Flip Angle (VFA) ne consiste pas à mesurer l'évolution de l'aimantation au cours du temps après une inversion de l'aimantation. A la place, l'aimantation est perturbée de manière périodique avec un même angle de bascule α (typiquement entre 5° et 40°) et un temps de répétition TR de l'ordre de 10 ms (*Figure 1.15*).

Après chaque bascule α , l'aimantation longitudinale résiduelle repousse suivant la constante T_1 pendant chaque TR. Comme ces derniers sont très courts, l'aimantation longitudinale atteint alors un plateau qui dépend du temps de relaxation T_1 , du TR et de l'angle.

Une fois le régime permanent atteint, l'acquisition du signal est enclenchée et chaque impulsion RF va permettre de mesurer une ligne différente d'un espace de Fourier 3D. Comme aucun délai supplémentaire n'est requis, l'acquisition d'une image est beaucoup plus rapide qu'avec la séquence Look-Locker. Le signal a alors pour expression :

$$S_\alpha = K \cdot \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \cos \alpha} \cdot \sin \alpha \quad (Eq 1.18)$$

On obtient alors la relation :

$$\frac{S_\alpha}{\sin \alpha} = e^{-\frac{TR}{T_1}} \frac{S_\alpha}{\tan \alpha} + K \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \quad (Eq 1.19)$$

où K est une constante qui dépend de la densité de protons, du temps de relaxation T_2^* et de la sensibilité (champ B_1) de l'antenne de réception.

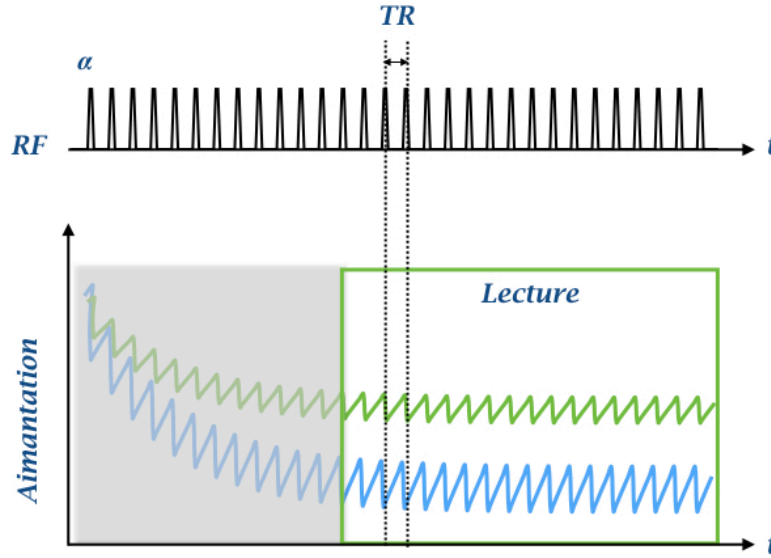


Figure 1.15: Schéma de la séquence VFA. En haut, un schéma du protocole présente le train d'impulsions RF espacées d'un temps TR. En bas, est représenté l'évolution de l'aimantation longitudinale au cours du temps pour deux angles α_1 (vert) et α_2 (bleu), $\alpha_1 < \alpha_2$. L'acquisition du signal ne commence qu'une fois que le régime permanent est atteint.

Cette équation (Eq 1.19) fait apparaître une relation linéaire entre $\frac{S_\alpha}{\sin \alpha}$ et $\frac{S_\alpha}{\tan \alpha}$, avec un coefficient directeur qui ne dépend que du T_1 et du temps de répétition TR entre deux impulsions successives (Fram, 1987). Pour déterminer la valeur de ce coefficient directeur et donc celle du T_1 , plusieurs images sont donc acquises, avec plusieurs angles α fixes et un temps TR constant.

Pour mesurer un T_1 de façon rapide et précise, il est possible de n'utiliser que deux angles. La valeur de ces angles est déterminée à partir de l'angle de Ernst α_E qui maximise le signal de l'image pour un TR donné. Cet angle est déterminé par l'équation :

$$\alpha_E = \arccos\left(e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \quad (\text{Eq 1.20})$$

Il a été démontré par Schabel *et al* (Schabel and Morrell, 2009) que les deux angles α optimaux pour mesurer un temps de relaxation T_1 correspondent aux angles tels que :

$$S(\alpha) = \frac{\sqrt{2}}{2} S(\alpha_E) \approx 0,71 S(\alpha_E) \quad (\text{Eq 1.21})$$

où $S(\alpha)$ est le signal de l'image obtenu avec l'angle α_E .

Une carte T_1 peut alors être déterminée par une combinaison algébrique des deux images. Ainsi, une carte T_1 3D de cerveau humain a été obtenue en 13 minutes pour une résolution isotrope de 1 mm^3 et un FOV de $25 \times 25 \times 13 \text{ cm}^3$, soit une matrice de $256 \times 256 \times 128$ (Deoni, Peters and Rutt, 2005). Pour une même taille de matrice, la méthode VFA est donc plus rapide que la séquence Look-Locker. Cette rapidité la rend avantageuse pour une utilisation clinique ou pour des études précliniques avec une forte résolution spatiale.

Les deux angles estimés ne sont cependant optimaux que pour un T_1 particulier. Pour une meilleure robustesse de la mesure du T_1 , Cheng et Wright préconisent plutôt d'utiliser trois angles différents (Cheng and Wright, 2006). D'où un temps d'acquisition légèrement rallongé.

Par rapport à une séquence Look-Locker, cette méthode a cependant l'inconvénient d'être plus sensible aux hétérogénéités de champ B_1 . En effet, le contraste T_1 des images obtenues avec la méthode VFA est plus faible que celui obtenu à l'aide d'une inversion de l'aimantation, et le signal des images repose essentiellement sur les valeurs d'angle utilisées. Par conséquent, une excitation hétérogène du sujet peut induire des erreurs de mesure, d'où la sensibilité au B_1 .

1.6 Cartographie T_1 pour la caractérisation de métastases

L'enjeu de cette thèse est de développer une méthode de cartographie T_1 rapide pour détecter et caractériser des métastases dans le corps. Comme les métastases sont de petite taille, une forte résolution spatiale est requise, ce qui implique l'utilisation d'un encodage 3D. Par conséquent, un grand nombre de données doivent être enregistrées.

Pour obtenir une carte T_1 en un temps raisonnable, une séquence rapide doit être utilisée. La séquence Look-Locker a l'inconvénient de rester longue alors que la séquence VFA est sensible aux inhomogénéités de champ magnétique. Une alternative serait alors d'utiliser la séquence MP2RAGE – récemment développée par Marques *et al* (Marques *et al.*, 2010) – qui combine des caractéristiques des deux séquences. Comme la séquence Look-Locker, elle utilise une impulsion d'inversion de l'aimantation qui permet d'obtenir un fort contraste T_1 , donc une meilleure robustesse aux hétérogénéités de champ B_1 que la séquence VFA. Toutefois, seules deux images sont enregistrées avec des trains d'échos rapides ce qui lui permet d'être plus rapide.

Enfin, comme les métastases peuvent se trouver au niveau de l'abdomen ou du thorax, la séquence doit être robuste aux mouvements. Un encodage radial est donc préconisé pour imager ces régions.

1.7 Références

- Beatty, P. J., Nishimura, D. G. and Pauly, J. M. (2005) 'Rapid gridding reconstruction with a minimal oversampling ratio', *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(6), pp. 799–808.
- Bernstein, M. A., King, K. F. and Zhou, X. J. (2004) *Handbook of MRI Pulse Sequences, Handbook of MRI Pulse Sequences*.
- Castets, C. R. *et al.* (2015) 'Fast and robust 3D T₁ mapping using spiral encoding and steady RF excitation at 7 T: application to cardiac manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice', *NMR in Biomedicine*, 28(7), pp. 881–889.
- Cheng, H.-L. M. and Wright, G. A. (2006) 'Rapid high-resolution T₁ mapping by variable flip angles: Accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity', *Magnetic Resonance in Medicine*, 55(3), pp. 566–574. doi: 10.1002/mrm.20791.
- Deoni, S. C. L., Peters, T. M. and Rutt, B. K. (2005) 'High-resolution T₁ and T₂ mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT₁ and DESPOT₂', *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(1), pp. 237–241.
- Glover, G. H. and Pauly, J. M. (1992) 'Projection Reconstruction Techniques for Reduction of Motion Effects in MRI', *Magnetic Resonance in Medicine*, 28(2), pp. 275–289.
- González, Á. (2010) 'Measurement of Areas on a Sphere Using Fibonacci and Latitude–Longitude Lattices', *Mathematical Geosciences*, 42(1), pp. 49–64.
- Gowland, P. and Mansfield, P. (1993) 'Accurate measurement of T₁ in vivo in less than 3 seconds using echo-planar imaging', *Magnetic Resonance in Medicine*, 30(3), pp. 351–354.
- Jiang, K. *et al.* (2017) 'Fast T₁ mapping of the brain at high field using Look-Locker and fast imaging', *Magnetic Resonance Imaging*. Elsevier Inc., 36, pp. 49–55.
- Lauterbur, P. C. (1973) 'Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance', *Nature*, 242(5394), pp. 190–191.
- Look, D. C. and Locker, D. R. (1970) 'Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times', *Review of Scientific Instruments*, 41(2), pp. 250–251.
- Marques, J. P. *et al.* (2010) 'MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T₁-mapping at high field', *NeuroImage*. Elsevier Inc., 49(2), pp. 1271–1281.
- Noll, D. C. *et al.* (1995) 'Spiral K-space MR imaging of cortical activation', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 5(1), pp. 49–56.
- Noll, D. C., Peltier, S. J. and Boada, F. E. (1998) 'Simultaneous multislice acquisition

- using rosette trajectories (SMART): a new imaging method for functional MRI.', *Magnetic resonance in medicine*, 39(5), pp. 709–16.
- Peters, D. C. *et al.* (2000) 'Undersampled projection reconstruction applied to MR angiography', *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(1), pp. 91–101.
- Saff, E. B. and Kuijlaars, A. B. J. (1997) 'Distributing many points on a sphere', *The Mathematical Intelligencer*, 19(1), pp. 5–11.
- Schabel, M. C. and Morrell, G. R. (2009) 'Uncertainty in T₁ mapping using the variable flip angle method with two flip angles', *Physics in Medicine and Biology*, 54(1), pp. N1–N8.
- Scheffler, K. and Lehnhardt, S. (2003) 'Principles and applications of balanced SSFP techniques', *European Radiology*, 13(11), pp. 2409–2418.
- Shin, W., Gu, H. and Yang, Y. (2009) 'Fast high-resolution T₁ mapping using inversion - Recovery Look-Locker echo-planar imaging at steady state: Optimization for accuracy and reliability', *Magnetic Resonance in Medicine*, 61(4), pp. 899–906.
- Tran-Gia, J. *et al.* (2015) 'Model-based acceleration of Look-Locker T₁ mapping', *PLoS ONE*, 10(4). doi: 10.1371/journal.pone.0122611.
- Winkelmann, S. *et al.* (2005) 'Single Shot T₁-Mapping, using a Radial Look-Locker Sequence and an optimal Profile Order determined by the Golden Cut', in *Proc., ISMRM, 13 Annual Meeting*, p. 2196.
- Winkelmann, S. *et al.* (2007) 'An Optimal Radial Profile Order Based on the Golden Ratio for Time-Resolved MRI', *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(1), pp. 68–76.

Chapitre 2

La séquence MP2RAGE cartésienne

2 La séquence MP2RAGE cartésienne

2.1 La séquence MP2RAGE

Les séquences de cartographie du temps T_1 ont l'inconvénient de rester longues en vue d'une application clinique ou préclinique (séquence Look-Locker), ou d'être fortement sensibles aux hétérogénéités du champ B_1 (séquence VFA). Dans cette thèse, un intérêt particulier a donc été porté à la séquence MP2RAGE. Présentée en 2009 par Marques *et al.*, elle est surtout utilisée pour faciliter la segmentation du cerveau, notamment la matière grise et la matière blanche (Marques *et al.*, 2010), particulièrement à haut champ magnétique où les contrastes liés au T_1 sont plus faibles. Elle permet aussi d'obtenir des cartes T_1 plus rapidement que les séquences Look-Locker usuelles, en étant plus robuste aux hétérogénéités de champ B_1 que la séquence VFA.

Afin de réaliser une étude approfondie de cette séquence, des simulations ont été réalisées dans ce chapitre.

2.1.1 Présentation de la séquence

2.1.1.1 Chronogramme

Cette séquence peut être décrite comme une séquence Look-Locker ne contenant que deux temps d'inversion TI_1 et TI_2 (*Figure 2.1*). Sa spécificité est d'échantillonner, à chaque TI, une partition complète de l'espace de Fourier 3D, grâce à un train d'échos de gradients rapide (noté GRE). Ce train d'échos est semblable au module d'écho de gradient 3D présenté en *Figure 1.2*, (Chapitre 1), avec un TR entre 5 et 10 ms et un angle de bascule α , en général inférieur à 10° . Deux images 3D GRE_1 et GRE_2 sont alors acquises aux temps d'inversion TI_1 et TI_2 , respectivement. Après le deuxième train d'écho, un délai est inséré pour permettre la remontée de l'aimantation avant la nouvelle inversion. La séquence peut ensuite être répétée après un temps de répétition $MP2RAGE_{TR}$ pour échantillonner une nouvelle partition de l'espace de Fourier.

2.1.1.2 Contraste de l'image

Le temps d'inversion TI_1 est placé de manière à maximiser le contraste T_1 des tissus d'intérêt (généralement compris entre 500 et 2500 ms). L'image GRE_1 obtenue possède alors une forte pondération T_1 ; toutefois, son signal varie avec la sensibilité de l'antenne de réception (aussi appelée champ B_1^-). La deuxième image GRE_2 possède un signal plus important que celui de l'image GRE_1 , car elle est acquise à un TI plus long. En revanche, le contraste T_1 est fortement réduit. L'acquisition de cette deuxième image GRE_2 va permettre de corriger l'influence du champ B_1^- et de mesurer le temps de relaxation T_1 .

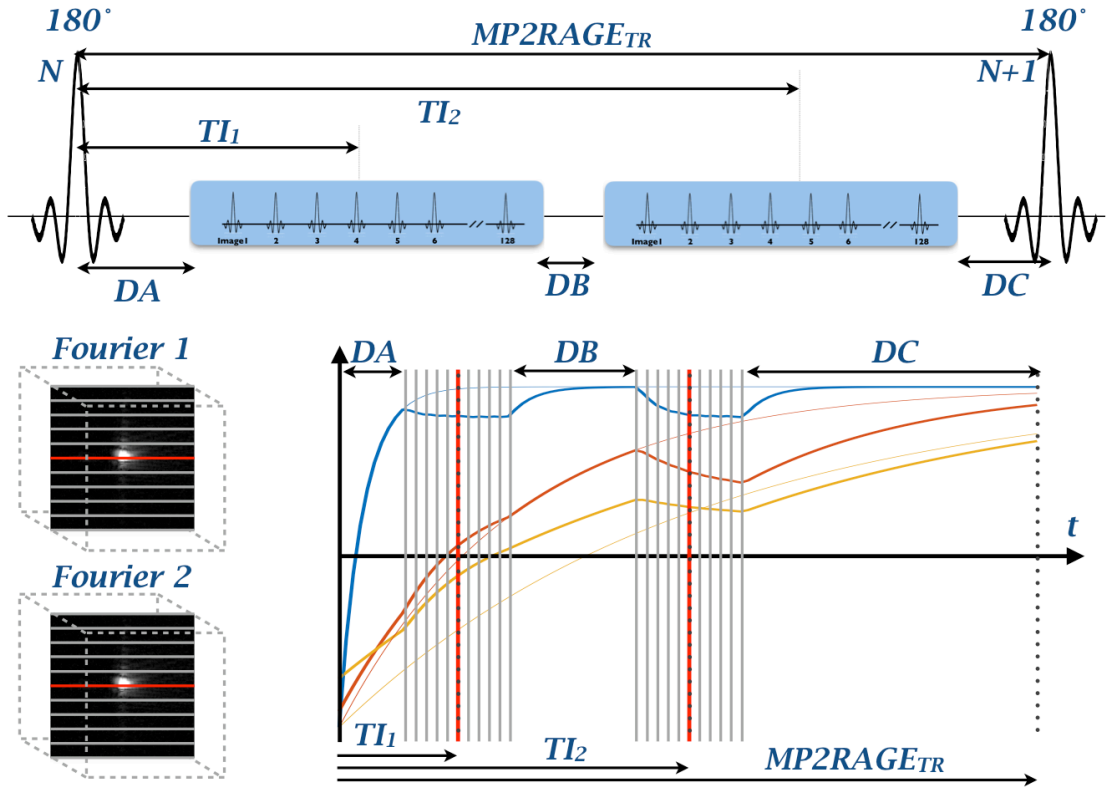


Figure 2.1: Simulation de l'évolution de l'aimantation longitudinale au cours de la séquence MP2RAGE. Les courbes pleines bleue, rouge et jaune présentent l'évolution de l'aimantation au cours de la séquence MP2RAGE pour trois tissus possédant trois valeurs différentes de T_1 (200, 1500 et 3000 ms, respectivement). Les courbes bleue, rouge et jaune en traits fins représentent l'évolution de l'aimantation pour les mêmes tissus mais sans perturbation. Les deux trains d'échos (représentés par des lignes grises verticales) sont centrés sur deux temps d'écho TI_1 et TI_2 (lignes rouges verticales). Pour cela, un délai DA est introduit entre l'inversion et le premier train d'écho (GRE_1), les trains GRE_1 et GRE_2 sont séparés par un délai DB , et un délai DC est ajouté après le train GRE_2 pour permettre une repousse supplémentaire, partielle, de l'aimantation.

Pour cela, les images GRE_1 et GRE_2 sont combinées pixel par pixel. Une image MP2RAGE est alors obtenue en prenant la partie réelle de cette combinaison :

$$MP2RAGE(T_1) = \Re \left(\frac{GRE_1^* GRE_2}{|GRE_1|^2 + |GRE_2|^2} \right) \quad (Eq\ 2.1)$$

L'image MP2RAGE présente un fort contraste lié uniquement au T_1 . En effet, la combinaison des images GRE compense les variations spatiales en densité de protons, en temps T_2^* et en sensibilité B_1^- de chacune des images.

Excepté le cas où le signal d'une des deux images est nul, cette combinaison permet une amélioration du SNR par rapport à une simple division des deux images

GRE. Elle a aussi l'avantage de restreindre les valeurs de signal dans l'intervalle $[-0,5 ; 0,5]$, ce qui évite d'ajuster le fenêtrage de l'image *a posteriori*. Par ailleurs, l'utilisation du complexe conjugué de la première image (\mathbf{GRE}_1^*) permet de compenser de possibles déphasages dus à des hétérogénéités du champ B_0 (Marques *et al.*, 2010).

2.1.1.3 Correspondance entre le signal MP2RAGE et le temps T_1

Comme l'image MP2RAGE ne dépend que du temps de relaxation T_1 , elle peut aussi être utilisée pour la quantification de ce paramètre physique. Il est alors nécessaire de pouvoir relier le signal MP2RAGE au temps T_1 . On s'intéresse alors aux équations du signal des deux images. Pour chacune des images, le signal d'un voxel s'exprime comme :

$$\begin{aligned} GRE_1(T_1) &= K \sin(\alpha_1) \\ &\times \left[\left(\frac{-eff \cdot m_{z,ss}}{M_0} + (1 - EA) \right) (\cos(\alpha_1) E1)^{\frac{n}{2}-1} \right. \\ &\left. + (1 - E1) \frac{1 - (\cos(\alpha_1) E1)^{\frac{n}{2}-1}}{1 - \cos(\alpha_1) E1} \right] \end{aligned} \quad (Eq 2.2)$$

$$\begin{aligned} GRE_2(T_1) &= K \sin(\alpha_2) \\ &\times \left[\frac{\frac{m_{z,ss}}{M_0} + (1 - EC)}{EC (\cos(\alpha_2) E1)^{\frac{n}{2}}} - (1 - E1) \frac{(\cos(\alpha_2) E1)^{\frac{n}{2}} - 1}{1 - \cos(\alpha_2) E1} \right] \end{aligned} \quad (Eq 2.3)$$

Ici, $K = M_0 e^{-\frac{TE}{T_2^*}} B_1^-$ regroupe l'aimantation maximale M_0 , le signal au temps d'écho TE pour un tissu caractérisé par son T_2^* et la sensibilité B_1^- de l'antenne de réception. L'efficacité d'inversion *eff*, est supposée égale à 1 pour tout le manuscrit. Le coefficient $m_{z,ss}$ correspond à l'aimantation en régime permanent (juste avant la nouvelle inversion). En effet, les temps T_1 pouvant être longs, la repousse complète de l'aimantation longitudinale n'est pas atteinte. L'aimantation après l'inversion est donc légèrement supérieure à $-M_0$. Cette aimantation peut s'exprimer en fonction des paramètres de la séquence (Marques *et al.*, 2010) :

$$\frac{m_{z,ss}}{M_0} = \frac{\left[\left(\left((1 - EA) (\cos(\alpha_1) E1)^n + (1 - E1) \frac{(1 - (\cos(\alpha_1) E1)^n)}{1 - \cos(\alpha_1) E1} \right) EB \right) + (1 - EB) \right] EC + (1 - EC)}{1 + eff \cos(\alpha_1)^n e^{-\frac{MPRAGE_{TR}}{T_1}}} \quad (Eq 2.4)$$

Les autres coefficients sont des fonctions du T_1 et des paramètres de la séquence. Les paramètres $EA = \exp(-DA/T_1)$, $EB = \exp(-DB/T_1)$ et $EC = \exp(-DC/T_1)$ (voir (Eq 2.4)) correspondent aux remontées de l'aimantation longitudinale pendant les délais DA, DB et DC (*Figure 2.1*). Le paramètre $E1 = \exp(-TR/T_1)$ représente la remontée de l'aimantation pendant le temps de répétition TR. n est le

nombre d'écho du train d'échos. α_1 et α_2 sont les angles de bascule des trains d'échos GRE₁ et GRE₂, respectivement.

2.1.2 Evolution du signal MP2RAGE en fonction du T₁

Pour obtenir une carte T₁ à partir de l'image MP2RAGE, chaque valeur de pixel doit être associée à une valeur de T₁. Une courbe de correspondance doit donc être établie à cet effet. Pour cela, un intervalle de T₁ est tout d'abord choisi puis échantillonné avec un pas ΔT_1 également choisi. Puis, pour chaque valeur de cet intervalle, les signaux GRE₁/K et GRE₂/K sont alors simulés (*Figure 2.2, a*) en utilisant respectivement les équations (Eq 2.2) et (Eq 2.3). Enfin, ces signaux sont combinés en utilisant l'équation (Eq 2.1) pour obtenir la valeur de signal MP2RAGE correspondante (*Figure 2.2, b*).

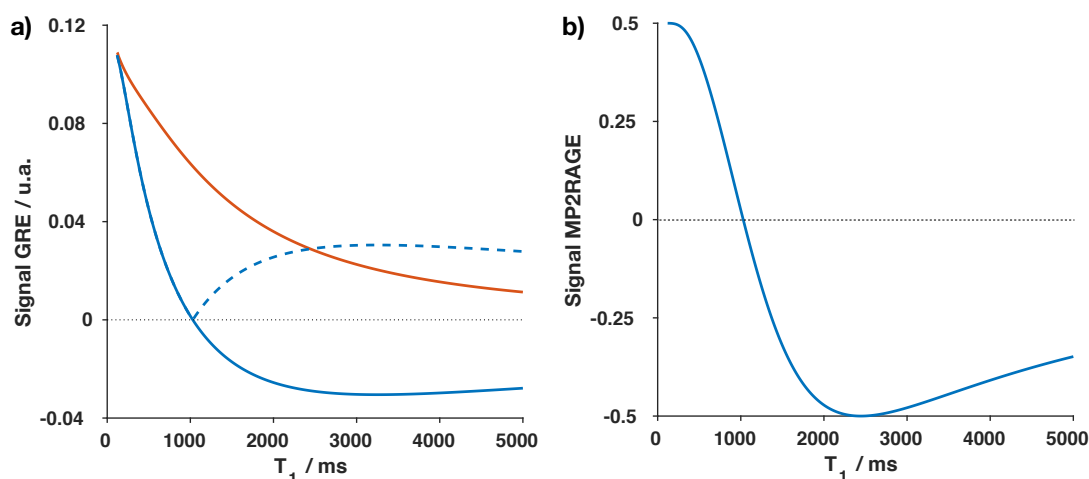


Figure 2.2 : Évolution du signal de la séquence MP2RAGE en fonction du T₁. a) Évolution du signal en fonction du T₁ pour les deux images GRE₁ (bleu, valeur absolue en pointillés) et GRE₂ (rouge) ; la constante K des équations (Eq 2.2) et (Eq 2.3) est supposée égale à 1. b) Courbe de correspondance entre le signal MP2RAGE et les temps de relaxation T₁. Les courbes ont été calculées pour des T₁ entre 100 et 5000 ms avec les paramètres TI₁-TI₂-MP2RAGE_{TR}=1000-3000-6000 ms, TR = 7 ms et $\alpha_1=\alpha_2=7^\circ$.

Pour comprendre l'évolution du signal MP2RAGE en fonction du T₁, il peut être intéressant d'étudier l'évolution de l'aimantation longitudinale en fonction de la valeur de T₁ (*Figure 2.1*).

En particulier, un TI₁ de 1000 ms permet, lors du premier train d'écho, d'annuler l'aimantation d'un tissu dont le T₁ se situe aux alentours de 1000 ms (courbe rouge dans la *Figure 2.1*). Il en résulte un signal très faible sur la première image (GRE₁, *Figure 2.1* et *Figure 2.2, a*). Après l'acquisition du premier train d'échos,

l'aimantation longitudinale relaxe pendant le délai DB. Par conséquent, le signal mesuré lors du second train d'échos est beaucoup plus élevé. Il en résulte un signal MP2RAGE nul après combinaison de la valeur des pixels *via* l'équation (Eq 2.1) (*Figure 2.2*).

Dans le cas d'un tissu possédant un T_1 plus court que 1000ms, l'aimantation revient à l'équilibre rapidement. Un signal positif est donc mesuré sur la première image. Le rapport GRE_2/GRE_1 est alors plus faible et un signal positif est mesuré sur l'image MP2RAGE. Pour des T_1 très courts, de l'ordre de 200 ms, un signal similaire est mesuré sur les images GRE_1 et GRE_2 (*Figure 2.1*, courbe bleue et *Figure 2.2*, a). Le signal MP2RAGE est alors maximal et vaut 0,5 (*Figure 2.2*, b). Il n'est donc pas possible de distinguer des T_1 inférieurs à 200 ms avec ce jeu de paramètres.¹

Inversement, si le T_1 du tissu d'intérêt est plus long que 1000 ms, un signal négatif est mesuré sur l'image GRE_1 (*Figure 2.1* courbe jaune et *Figure 2.2*, a). Le signal de l'image GRE_2 sera en général positif, car acquis après le changement de signe de l'aimantation. Le signal MP2RAGE est alors négatif. Au fur et à mesure que le T_1 augmente, la valeur absolue de l'aimantation longitudinale augmente lors du premier train d'échos et diminue lors du deuxième train. Il arrive donc un moment où l'amplitude des signaux GRE_1 et GRE_2 s'égalisent, d'où un signal minimal sur l'image MP2RAGE (-0,5 à 2500 ms, *Figure 2.2*).

Pour des valeurs de T_1 élevées ($T_1 > 2500$ ms) l'amplitude du signal GRE_1 peut dépasser celle du signal GRE_2 : une forte aimantation (négative) lors de l'acquisition de l'image GRE_1 et sa remontée est plus faible avant l'acquisition de l'image GRE_2 (*Figure 2.1*, courbe jaune). Le signal MP2RAGE augmente alors à nouveau. Par conséquent deux valeurs de T_1 correspondent à une même valeur de signal MP2RAGE. Lors de la reconstruction d'une carte T_1 , la valeur de T_1 la plus faible sera alors conservée par défaut, comme dans l'article initial (Marques *et al.*, 2010). Les deux valeurs pourraient cependant être discriminées en utilisant le quotient des images GRE_1 et GRE_2 (Van de Moortele *et al.*, 2009), cette possibilité n'a pas été utilisée dans cette thèse.

Par conséquent, pour le jeu de paramètres présentés et donc la table de correspondance en *Figure 2.2*, des T_1 compris entre 200 et 2500 ms peuvent être mesurés. Toutefois, si des valeurs de T_1 devaient être mesurées en dehors de cet intervalle, une adaptation des paramètres de la séquence pourra être réalisée afin d'optimiser la courbe de correspondance.

¹ Dans le cas d'un T_{11} long et d'un T_{12} court (devant le T_1), il est possible d'obtenir un signal plus fort sur l'image GRE_1 que sur l'image GRE_2 pour de courts T_1 . Deux valeurs de T_1 auraient alors le même signal MP2RAGE et la valeur maximale serait conservée.

2.1.3 Rapport contraste/bruit de l'image MP2RAGE

La *Figure 2.3* présente la dérivée de la courbe de correspondance en fonction du T_1 . En particulier, cette dérivée s'annule au niveau des deux extrema (0,5 et -0,5). Ainsi, pour les paramètres utilisés ici, il semble plus difficile de distinguer une faible variation de T_1 pour des T_1 de 100 ou 2500 ms que pour des T_1 proches de 1000 ms où la pente de la courbe est maximale.

Le contraste T_1 de l'image MP2RAGE peut être défini comme la capacité à discriminer deux T_1 différents ; il est donc directement lié à la précision des cartes T_1 obtenues. Dans le cas où les deux T_1 sont très proches, le contraste correspond alors à la dérivée de la courbe de correspondance $f_{MP2RAGE}$ par rapport au T_1 :

$$C = \frac{df_{MP2RAGE}}{dT_1} \quad (Eq\ 2.5)$$

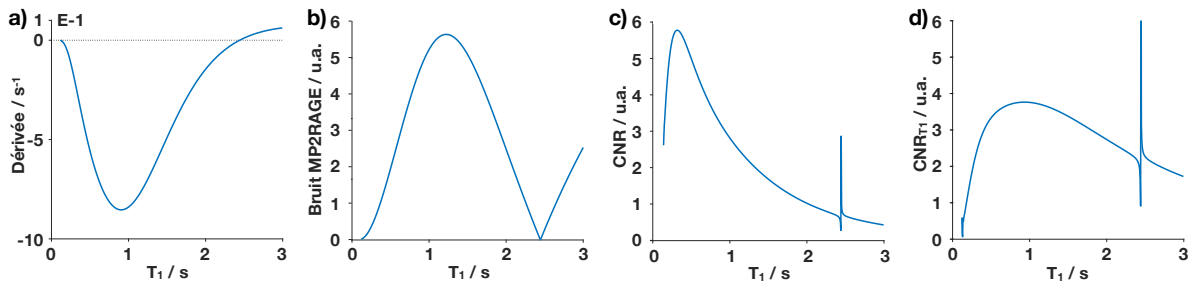


Figure 2.3 : Estimation du rapport contraste/bruit sur la carte T_1 . a) dérivée de la courbe de correspondance (*Figure 2.2*, b) par rapport au T_1 ; b) évolution du bruit en fonction du T_1 ; c) évolution du rapport contraste/bruit (CNR) en fonction du T_1 ; d) évolution du CNR relatif au T_1 par unité de temps en fonction du T_1 .

La capacité à distinguer deux tissus de T_1 différents ne dépend cependant pas que du contraste T_1 : elle dépend aussi du bruit présent sur l'image. Or, de même que l'équation (Eq 2.1) permet de combiner le signal des deux images, elle a aussi pour effet de multiplier le bruit par le signal des images. Ainsi, comme le signal des deux images dépend du T_1 , le bruit de l'image MP2RAGE dépend aussi du T_1 . L'expression de la propagation du bruit des images GRE_1 et GRE_2 vers l'image MP2RAGE a été présentée dans l'article initial de Marques *et al* (Marques *et al.*, 2010). L'écart-type du bruit de l'image MP2RAGE noté $\sigma_{MP2RAGE}$, s'exprime en fonction de l'écart-type du bruit des deux images (GRE_1 et GRE_2) et de leurs signaux x et y respectifs :

$$\sigma_{MP2RAGE} = a \sqrt{\frac{(x^2 - y^2)^2}{(x^2 + y^2)^3}} \quad (Eq\ 2.6)$$

D'après cette équation, le bruit est minimal lorsque les deux images sont de même intensité ; il est maximal lorsque le signal d'une des deux images est nul. L'évolution du bruit avec le T_1 est présentée *Figure 2.3, b*). On note alors que le contraste et le bruit évoluent de manière similaire en fonction du T_1 .

Des équations (1.5) et (1.6), il est possible de calculer le rapport contraste/bruit (CNR) de l'image, tel que :

$$CNR(T_1) = \frac{df_{MP2RAGE}(T_1)}{dT_1} \frac{1}{\sigma_{MP2RAGE}(T_1)} \quad (Eq\ 2.7)$$

L'évolution du CNR en fonction du T_1 est représentée *Figure 2.3, c*). Cette courbe montre qu'un CNR maximal est obtenu pour une valeur proche de 400 ms, pour les paramètres de la séquence utilisés. Le CNR décroît alors rapidement à mesure que le T_1 augmente. Un pic est aussi observé autour de 2500 ms, qui correspond à la division d'une dérivée nulle par un bruit nul. En réalité, le bruit n'est jamais nul; à la place, une annulation du CNR devrait être observée. Quelques modifications peuvent toutefois être apportées à cette expression afin de mieux rendre compte de l'efficacité de la séquence MP2RAGE.

Premièrement, il est possible d'améliorer le CNR d'un facteur \sqrt{N} en répétant N fois la même séquence. Pour maintenir le même le temps d'acquisition, le temps de répétition $MP2RAGE_{TR}$ pourrait être réduit d'un facteur N . Ainsi, pour comparer les performances des séquences dont les temps $MP2RAGE_{TR}$ sont différents, il est préférable de définir un CNR par unité de temps, en divisant le CNR (Eq 2.7) par $\sqrt{MP2RAGE_{TR}}$ (Marques *et al.*, 2010).

Deuxièmement, le CNR ainsi défini prend en compte la différence de signal entre deux tissus de T_1 différents (dT_1), et non la différence relative à la valeur de T_1 (dT_1/T_1). Or, une différence de 50 ms est plus significative pour un T_1 de 500 ms (10%) que pour un T_1 de 2000 ms (2,5%). Pour prendre en compte cet effet, un *CNR relatif au T_1* peut être défini en multipliant le CNR par le T_1 .

Par conséquent, il paraît donc judicieux de définir un CNR relatif au T_1 par unité de temps :

$$CNR_{T_1}(T_1) = \frac{df_{MP2RAGE}(T_1)}{dT_1} \frac{T_1}{\sigma_{MP2RAGE}(T_1) \cdot \sqrt{MP2RAGE_{TR}}} \quad (Eq\ 2.8)$$

Contrairement au CNR (*Figure 2.3, c*) dont le maximum était à 400 ms, le CNR_{T_1} atteint sont maximum autour de 1000 ms, ce qui correspond au T_1 du tissu dont le signal s'annule dans l'image GRE_1 (à, *Figure 2.3, d*). Dès lors, s'il existe une

première estimation de T_1 du tissu d'intérêt, il est préférable d'utiliser une valeur de TI_1 telle que l'aimantation du tissu s'annule sur la première image.

2.1.4 Précision de la carte T_1 pour différents paramètres

Une fois que deux tissus de T_1 différents ont été distingués sur l'image MP2RAGE, il est possible de leur affecter une valeur de T_1 en utilisant la courbe de correspondance $f_{MP2RAGE}$. Le CNR_{T_1} reflète donc la précision relative de la mesure du T_1 par unité de temps.

Tout changement de paramètre de la séquence induit une modification du signal des deux images (GRE_{TI_1} et GRE_{TI_2}). Il en résulte une modification de la précision de la séquence MP2RAGE pour la mesure du T_1 . Les courbes de CNR_{T_1} en fonction du T_1 peuvent alors être utilisées pour optimiser les paramètres de séquence à une gamme de T_1 voulue (*Figure 2.4*).

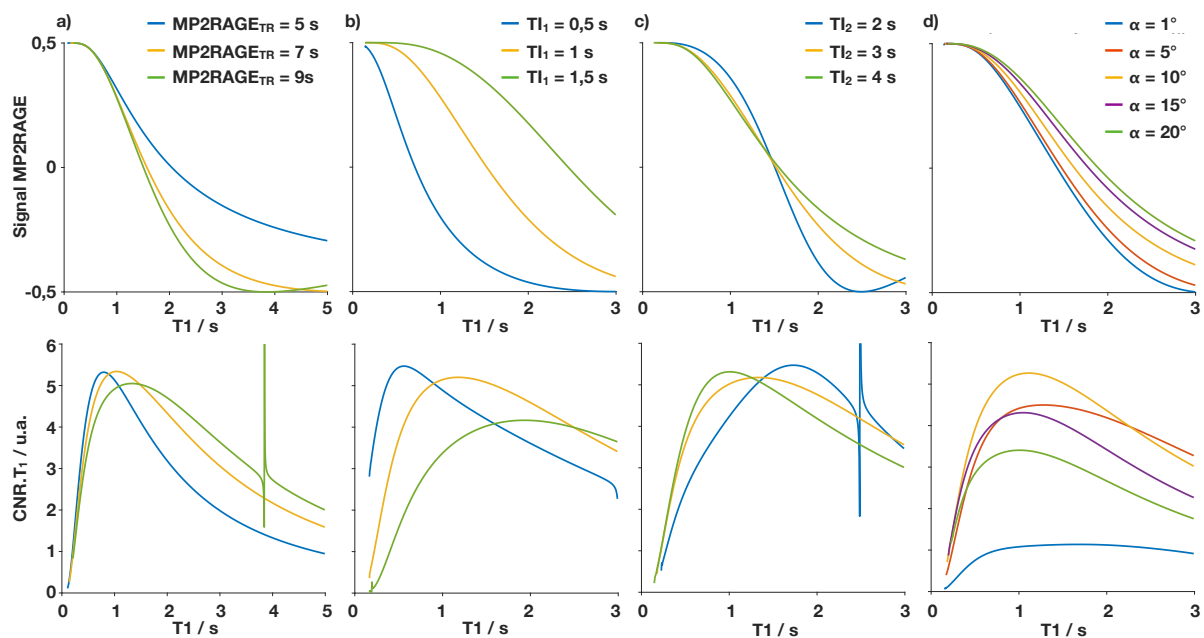


Figure 2.4 : Évolution du signal MP2RAGE et du contraste T_1 en fonction du T_1 . Les courbes de correspondance (en haut) et de contraste CNR_{T_1} (en bas) sont présentées pour différents jeux de paramètres MP2RAGE. Un seul paramètre varie à la fois. Hors variations, les paramètres sont $\alpha = \alpha_1 = \alpha_2 = 7^\circ$, $TI_1 = 1$ s, $TI_2 = 3$ s, $MP2RAGE_{TR} = 8$ s.

Sur la *Figure 2.4*, a), pour un temps de répétition $MP2RAGE_{TR}$ de 5 s, le CNR_{T_1} chute rapidement après son maximum, c'est à dire pour des T_1 supérieurs à 1 s. Pour mesurer des T_1 *in vivo* entre 1 et 2 s, il est donc préférable d'utiliser un temps $MP2RAGE_{TR}$ entre 7 et 9 s.

La *Figure 2.4*, b) montre que pour le jeu de paramètres utilisé, un TI_1 de 1 s permet d'obtenir un CNR_{T_1} supérieur à celui obtenu avec un TI_1 de 0,5 ou de 1,5 s, pour une gamme de T_1 entre 1 et 2 s.

La *Figure 2.4, c)* semble indiquer qu'il est préférable d'utiliser un TI_2 supérieur à 3 s en vue de mesurer des T_1 proches de 1000 ms.

Enfin, dans la *Figure 2.4, d)*, la prise en compte du bruit permet clairement de privilégier les angles entre 5 et 10° pour mesurer de forts contrastes. Les variations de la courbe de correspondance (*Figure 2.4, d)* sont cependant très faibles par rapport aux variations observées lors de modifications de TI_1 ou de $MP2RAGE_{TR}$ par exemple (*Figure 2.4, b)*. Ce dernier cas montre donc l'importance de considérer le bruit pour optimiser les paramètres de la séquence.

Ainsi, pour mesurer des T_1 compris entre 500ms et 2000ms, il reste pertinent d'utiliser des paramètres similaires à ceux utilisés par Marques *et al* pour des mesures de la matière blanche et de la matière grise à 7T : $TI_1-TI_2-MP2RAGE_{TR}=1000-3300-8250$ ms, $\alpha=7^\circ$.

2.1.5 Conclusion des simulation

Les simulations du signal et du bruit de la séquence MP2RAGE peuvent être d'une aide considérable dans le choix des paramètres à utiliser pour mesurer des T_1 sur un intervalle déterminé. Il faut toutefois noter que ces simulations permettent d'évaluer la précision de la séquence et non sa justesse. Pour cela, il serait pertinent d'évaluer les effets d'hétérogénéité du champ B_1^+ et de l'efficacité d'inversion.

Dans leur publication de la séquence MP2RAGE, Marques *et al* ont utilisé des paramètres optimisés pour la segmentation de la matière grise et de la matière blanche. Dans les études suivantes, des paramètres similaires ont été utilisés pour la mesure du T_1 : $TI_1-TI_2-MP2RAGE_{TR}=1000-3300-8250$ ms, $TR=7$ ms, $\alpha_1=\alpha_2=7^\circ$, 128 échos.

2.2 Accélération de la séquence par Compressed Sensing (CS)

La séquence a été implémentée sur un appareil IRM 7T pour l'imagerie du petit animal. De premières images et cartes T_1 de cerveau de souris ont alors été obtenues (*Figure 2.5*).

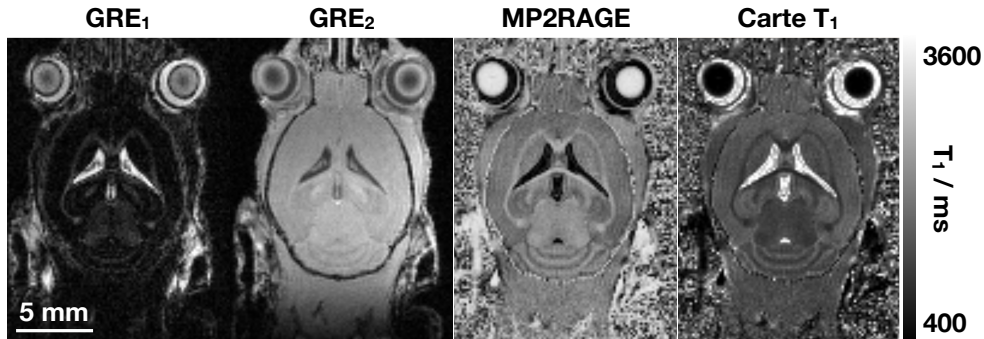


Figure 2.5: Acquisition MP2RAGE cartésienne de tête de souris. Vues coronales d'une tête de souris obtenues avec la séquence MP2RAGE 3D cartésienne. De gauche à droite sont représentées les images GRE_1 , GRE_2 et MP2RAGE ainsi que la carte T_1 correspondante.

Bien que la méthode MP2RAGE 3D soit plus rapide que la méthode Look-Locker, sa durée d'acquisition reste élevée (de l'ordre d'une dizaine de minutes). Afin d'améliorer l'efficacité de la séquence chez l'homme, Shin *et al* ont utilisé une méthode d'imagerie parallèle (Shin *et al.*, 2016). Cette méthode tire profit du grand nombre de canaux disponibles sur les antennes d'imagerie utilisées chez l'humain pour réduire le nombre de données à acquérir.

En imagerie du petit animal, du fait du nombre réduit de canaux par antenne, les possibilités d'accélération par imagerie parallèle sont restreintes. La séquence a donc été modifiée pour permettre une accélération supplémentaire par CS (Trotier *et al.*, 2019).

2.2.1 Accélération de la séquence MP2RAGE cartésienne

2.2.1.1 Principe de la méthode Compressed Sensing

La méthode CS part de l'hypothèse qu'il existe une base dans laquelle la représentation d'une image IRM est lacunaire, c'est-à-dire qu'elle comporte un grand nombre de valeurs nulles. Cette hypothèse est soutenue par la possibilité de compresser une image (*via* une méthode telle que la compression jpeg) pour réduire sa taille dans l'espace de stockage. Dans ces conditions, d'après un article d'Emmanuel Candès, il est possible d'obtenir la même image avec un nombre d'échantillons inférieur à celui prescrit par le critère de Nyquist (Candès, Romberg and Tao, 2006). La transformée de Fourier inverse d'un espace de Fourier sous-échantillonné fait toutefois apparaître des

artéfacts de repliement. Ces artéfacts correspondent à du bruit qu'il s'agit de supprimer. Cette méthode consiste alors à utiliser des outils de régularisation pour estimer les données manquantes dans l'espace de Fourier, ce qui réduit le bruit dans le domaine image. Une transformée est alors appliquée à l'image corrigée pour vérifier l'adéquation de sa transformée de Fourier aux données brutes échantillonnées. Ces deux étapes sont réitérées plusieurs fois pour corriger les images.

2.2.1.2 Contraintes d'échantillonnage pour le Compressed Sensing

Pour qu'un algorithme de CS soit en mesure de supprimer les artéfacts de repliement, il est nécessaire que ceux-ci soient non-cohérents. En effet, un sous-échantillonnage périodique de l'espace de Fourier se traduit par une superposition d'images qu'il est impossible de séparer par CS. Il en résulte une contrainte sur le choix des projections à échantillonner dans l'espace de Fourier. L'échantillonnage le plus simple consiste alors en un échantillonnage aléatoire de l'espace de Fourier.

L'échantillonnage aléatoire n'est cependant pas compatible avec une accélération par imagerie parallèle. Or, si celle-ci ne permet qu'une faible accélération chez le petit animal, les possibilités d'accélération sont plus importantes chez l'homme. En vue d'un développement de la séquence sur un appareil d'IRM clinique, une distribution poissonnienne des projections – adaptée à l'imagerie parallèle – a donc été utilisée (Vasanawala *et al.*, 2011; Uecker *et al.*, 2014). Il s'agit d'un échantillonnage aléatoire avec une contrainte sur la distance minimale entre deux lignes de l'espace de Fourier (*Figure 2.6*).

Cette distribution a été adaptée pour favoriser l'acquisition des basses fréquences. En effet, celles-ci contiennent les informations sur le signal global et le contraste de l'image. Elles sont donc importantes pour la justesse des mesures de T_1 . Les basses fréquences ont donc été totalement échantillonnées (carré blanc de 20x18 lignes pour une grille 2D de 128x64, *Figure 2.6*) et les fréquences plus hautes ont été échantillonnées en utilisant une distribution poissonnienne à densité variable.

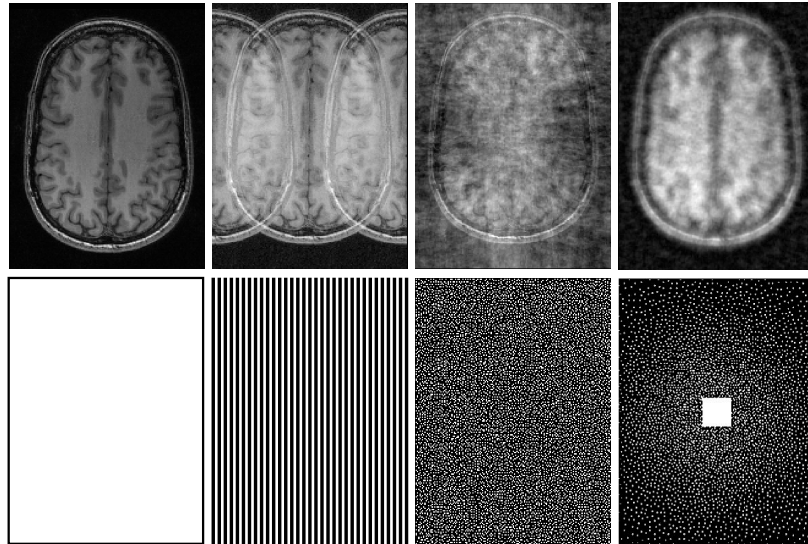


Figure 2.6: Effets du sous-échantillonnage. *En haut, sont représentées quatre images de cerveau humain en coupe coronale. En bas, sont représentés les échantillonnages 3D correspondants : chaque point blanc correspond à une ligne de l'espace de Fourier. De gauche à droite : échantillonnage total, sous-échantillonnage périodique (facteur 2), échantillonnage poissonnien à densité constante, échantillonnage poissonnien à densité variable avec échantillonnage total du centre de l'espace de Fourier.*

En pratique, pour déterminer la position des lignes à acquérir pour remplir un espace 3D, une grille cartésienne 2D était tout d'abord définie. Chaque point de cette grille représentait une ligne dans l'espace de Fourier ; l'espace entre les points était déterminé de manière à respecter le critère de Nyquist. Pour sous-échantillonner les hautes fréquences selon un motif poissonnien à densité variable, des points étaient ensuite retirés de manière aléatoire en respectant les contraintes mentionnées ci-dessus.

2.2.1.3 Contraintes d'échantillonnage pour la séquence MP2RAGE

Après avoir choisi la position des lignes à échantillonner à l'intérieur de la grille cartésienne, l'ordre d'enregistrement de ces lignes a dû être déterminé. Une contrainte a alors été posée par la méthode MP2RAGE. En effet, pour calculer la courbe de correspondance entre le signal MP2RAGE et la carte T_1 , il est nécessaire de connaître le moment auquel sont enregistrées les lignes encodant le centre de l'espace de Fourier (comme celles-ci déterminent le contraste des images). Ainsi, toutes les lignes du centre de l'espace de Fourier devaient être enregistrées au même moment.

Comme pour la séquence MP2RAGE initiale, il a été choisi que les lignes du centre de l'espace de Fourier seraient enregistrées par les échos du milieu des trains d'échos (GRE_1 et GRE_2). Le même schéma a été suivi pour les deux trains d'échos.

Ainsi, lors de l'enregistrement d'un train d'échos, l'espace de Fourier est parcouru de part en part (*Figure 2.7*). Pour cela, les N lignes à échantillonner ont été indexées de 1 à N en fonction de leur position dans l'espace de Fourier : premièrement par valeurs de k_y croissantes (de $-k_{y,max}$ à $k_{y,max}$), puis, à k_y constant pour des valeurs de k_x croissantes (de $-k_{x,max}$ à $k_{x,max}$). Le même nombre de lignes devait alors être enregistré lors de chacune des NR répétitions de la séquence (MP2RAGE_{TR}), avec une répartition similaire. Pour cela, pour chaque répétition $n \in \llbracket 1 ; NR \rrbracket$, l'ensemble des lignes d'indice $m = n + k.NR$ ont été enregistrées ($k = N/NR$).

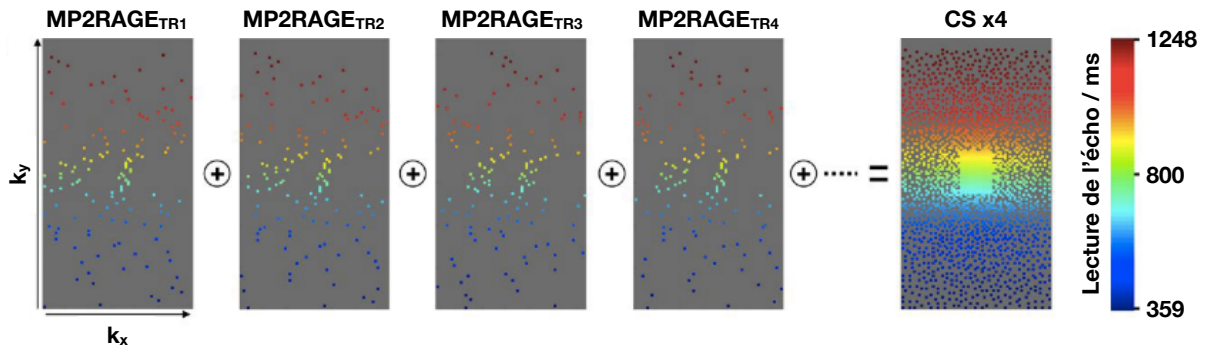


Figure 2.7: Adaptation de l'échantillonnage à la méthode CS. Lors d'un train d'échos, l'espace de Fourier est échantillonné des fréquences négatives vers les fréquences positives de manière à échantillonner le centre de l'espace de Fourier par les échos centraux du train d'échos. Chaque point du plan (k_x, k_y) représente une ligne dans l'espace de Fourier 3D. Image issue de l'article *MP2RAGE Compressed-Sensing* (Trotier et al., 2019).

Comme une forte densité de lignes enregistrées a été privilégiée au centre de l'espace de Fourier, une augmentation du facteur de sous-échantillonnage s'est traduit par une diminution plus importante de la densité des lignes codant les hautes fréquences (*Figure 2.8, a*). Par conséquent, le pourcentage d'échos par train codant les lignes acquises au centre de l'espace de Fourier augmente avec le facteur de sous-échantillonnage. Il y a donc une plus forte dispersion des TI au centre de l'espace de Fourier (*Figure 2.8, b*) : pour un facteur de sous-échantillonnage les échos 54 et 74 sont enregistrés à 600 et 1000 ms plutôt qu'à 700 et 900 ms, respectivement.

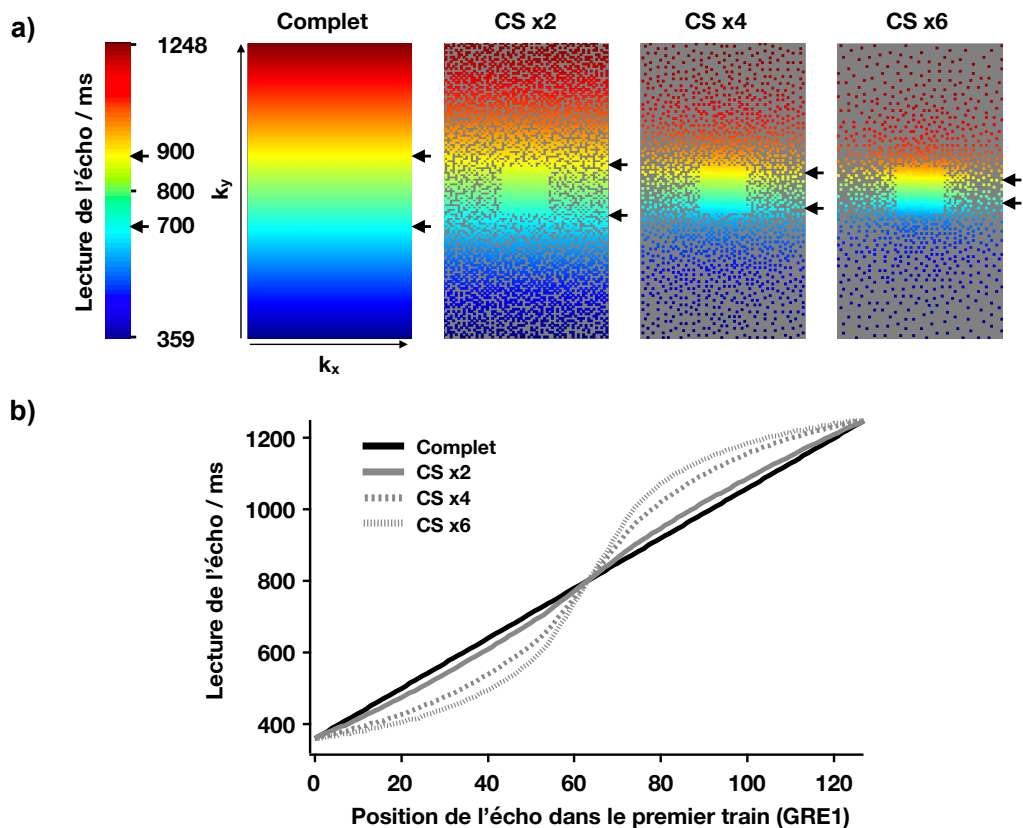


Figure 2.8: Échantillonnage de l'espace de Fourier pour trois facteurs d'accélération. a) Distribution des lignes dans l'espace de Fourier en fonction du sous-échantillonnage, la couleur correspond à l'instant d'acquisition de la ligne. b) Instant d'acquisition d'une ligne dans le premier train d'écho en fonction du sous-échantillonnage. Image issue de l'article *MP2RAGE Compressed-Sensing* (Trotier et al., 2019).

2.2.1.4 Reconstruction de l'image

Les images ont été reconstruites en utilisant une méthode de reconstruction basée sur la méthode ESPIRiT de la boîte à outils BART (DOI:10.5281/zenodo.592960). Cette méthode associe la reconstruction par CS et la reconstruction par imagerie parallèle. Deux méthodes de régularisation ont été utilisées pour réduire le bruit des images dans le cadre du CS : les images ont été régularisées par variation totale (TV) ainsi que sur une base d'ondelettes (W). Différents coefficients ont été affectés à chacune des régularisations et ont été optimisés pour la détection de métastases cérébrales chez la souris. Le nombre d'itérations de la méthode de reconstruction a été fixé à 60.

2.2.2 Résultats

La séquence a tout d'abord été appliquée *in vitro* sur des tubes contenant du gadolinium à différentes concentrations. Les valeurs de T_1 pour les trois facteurs d'accélération (2, 4 et 6) étaient comparables à ceux obtenus avec la séquence IR et la séquence MP2RAGE standard.

2.2.2.1 Accélération de l'acquisition

Les paramètres de régularisation ont alors été optimisés pour détecter les métastases ($TV : 10^{-4}$, $W : 10^{-2}$) : une valeur plus importante de ces coefficients permet de réduire le bruit, mais augmente aussi le flou à l'intérieur des images. La performance de la séquence à détecter et caractériser de petites métastases a alors été évaluée pour les trois facteurs d'accélération.

La réduction par deux de la durée d'acquisition permettait toujours la détection d'une petite métastase (flèche pointillée, *Figure 2.9*). La capacité de détection est cependant réduite pour des facteurs d'accélération supérieurs. Parallèlement, la différence entre le T_1 des métastases et le T_1 du cerveau baisse avec le sous-échantillonnage, démontrant un élargissement de la fonction d'étalement du point (PSF). Il a alors été montré que la forme de la PSF dépendait aussi du T_1 des tissus (*Figure 2.10*).

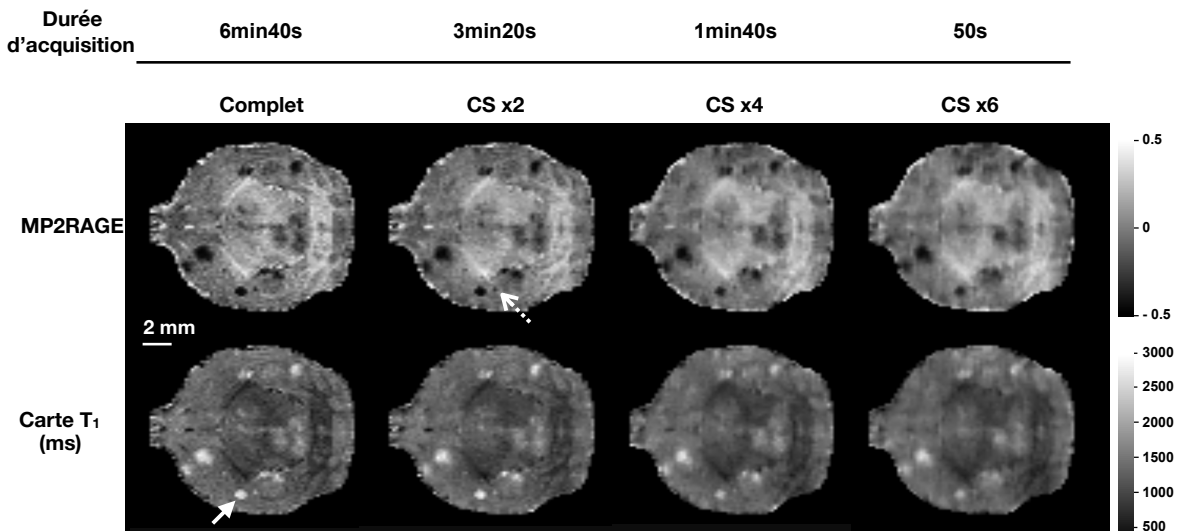


Figure 2.9 : Effet de l'accélération de la séquence par CS sur la détection et la caractérisation T_1 des métastases. Les flèches indiquent deux métastases différentes. Image issue de l'article *MP2RAGE Compressed-Sensing* (Trotier et al., 2019).

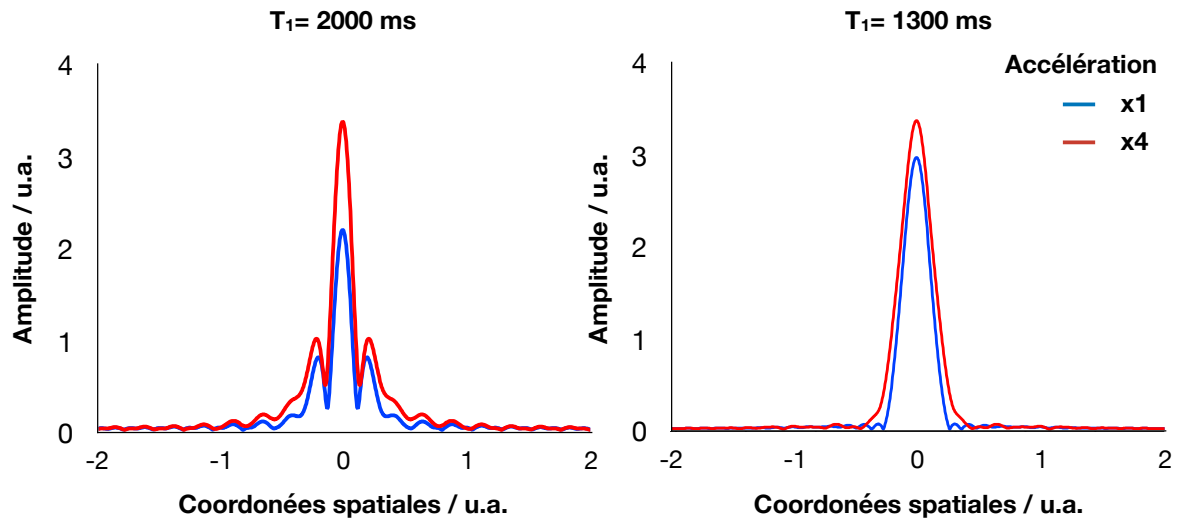


Figure 2.10: PSF de la séquence MP2RAGE. La fonction d'étalement du point (PSF) a été déterminée pour deux valeurs de T_1 et deux facteurs d'accélération par CS de la séquence MP2RAGE.

2.2.2.2 Amélioration de la résolution spatiale

Au lieu d'être utilisée pour réduire la durée d'acquisition, la méthode CS a aussi servi à augmenter la résolution spatiale des images pour une durée d'acquisition équivalente. La *Figure 2.11* met en évidence une métastase (flèche blanche) plus facilement détectable sur une image haute résolution avec un échantillonnage par CS que sur une image basse résolution totalement échantillonnée acquise en un temps plus long.

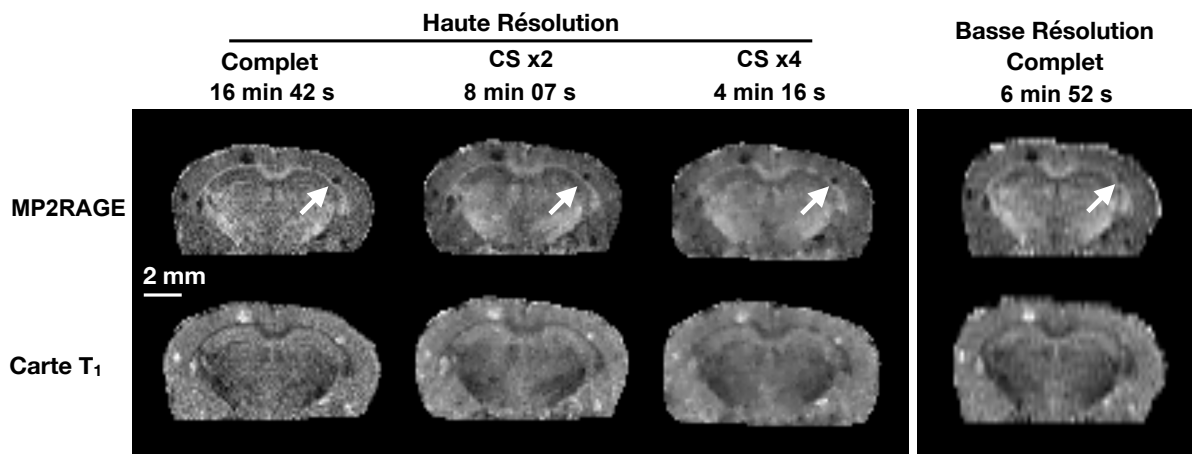


Figure 2.11 : Amélioration de la résolution spatiale par CS. La flèche indique une petite métastase. Image issue de l'article *MP2RAGE Compressed-Sensing* (Trotier et al., 2019).

2.2.3 Discussion

Cette étude a montré la possibilité d'utiliser la méthode CS pour réduire le temps d'acquisition ou améliorer la résolution spatiale de cartes T_1 enregistrées à l'aide de la méthode MP2RAGE. Une acquisition de trois à quatre minutes a alors été suffisante pour détecter et caractériser de petites métastases se développant dans le cerveau de souris. Il a ainsi été possible de détecter des métastases à un stade précoce, d'un volume inférieur à 0.023 mm^3 .

La méthode de reconstruction utilisée a fait intervenir deux méthodes de régularisation dont les coefficients ont été déterminés de manière empirique. Une amélioration des méthodes de reconstruction et une détermination plus fine des coefficients de régularisation pourraient permettre une amélioration supplémentaire de l'efficacité de la séquence. L'algorithme de reconstruction utilisé permettant une accélération par imagerie parallèle, cette méthode a aussi un fort potentiel d'accélération de l'imagerie chez l'homme. L'utilisation d'algorithmes de reconstruction itératifs a toutefois l'inconvénient d'allonger considérablement le temps de reconstruction des images. La convergence des algorithmes pourrait être accélérée par des méthodes d'apprentissage automatique.

Parallèlement, la méthode d'échantillonnage peut aussi être optimisée. En effet, l'échantillonnage utilisé privilégie les fréquences au centre de l'espace de Fourier au détriment des hautes fréquences. Ce choix permet une bonne quantification des structures grossières de l'image. Il a cependant aussi pour conséquence de dégrader la fonction d'étalement du point à mesure que le facteur de sous-échantillonnage augmente. Cet étalement peut nuire à la détection de métastases précoces et à la quantification de leur T_1 . La densité d'échantillonnage pourrait alors être optimisée pour permettre de conserver la justesse des valeurs de T_1 tout en améliorant la résolution spatiale. Ainsi, il pourrait être intéressant de voir l'effet d'une modification de la densité de l'échantillonnage poissonnien et de la taille du carré au centre de l'espace de Fourier.

Le passage à un encodage non-cartésien pourrait permettre une accélération supplémentaire de la méthode : en encodage cartésien, l'accélération de l'acquisition (par imagerie parallèle ou CS) est limitée à deux dimensions sur trois. Un encodage non-cartésien permettrait aussi une accélération dans la troisième dimension. Un tel encodage aurait, par ailleurs, l'avantage d'être plus robuste aux mouvements. Ceci a fait l'objet du chapitre suivant.

2.3 Références

Candes, E. J., Romberg, J. and Tao, T. (2006) ‘Robust uncertainty principles: exact signal reconstruction from highly incomplete frequency information’, *IEEE Transactions on Information Theory*, 52(2), pp. 489–509.

Marques, J. P. *et al.* (2010) ‘MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field’, *NeuroImage*. Elsevier Inc., 49(2), pp. 1271–1281.

Shin, W. *et al.* (2016) ‘CNR improvement of MP2RAGE from slice encoding directional acceleration’, *Magnetic Resonance Imaging*. Elsevier Inc., 34(6), pp. 779–784.

Trotier, A. J. *et al.* (2019) ‘Compressed-Sensing MP2RAGE sequence: Application to the detection of brain metastases in mice at 7T’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 81(1), pp. 551–559.

Uecker, M. *et al.* (2014) ‘ESPIRiT-an eigenvalue approach to autocalibrating parallel MRI: Where SENSE meets GRAPPA’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(3), pp. 990–1001.

Van de Moortele, P.-F. *et al.* (2009) ‘T1 weighted brain images at 7 Tesla unbiased for Proton Density, T2* contrast and RF coil receive B1 sensitivity with simultaneous vessel visualization.’, *NeuroImage*. NIH Public Access, 46(2), pp. 432–446.

Vasanawala, S. S. *et al.* (2011) ‘Practical parallel imaging compressed sensing MRI: Summary of two years of experience in accelerating body MRI of pediatric patients’, *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. IEEE, 2011, pp. 1039–1043.

NOTE

Compressed-Sensing MP2RAGE sequence: Application to the detection of brain metastases in mice at 7T

Aurélien J. Trotier¹ | Stanislas Rapacchi² | Thibaut L. Faller¹ |
Sylvain Miraux¹ | Emeline J. Ribot¹

¹Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, CNRS-University Bordeaux, Bordeaux, France

²Aix Marseille Université, CNRS, CRMBM, Marseille, France

Correspondence

Emeline J. Ribot, Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR 5536 CNRS/University Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France. Email: emeline.ribot@rmsb.u-bordeaux.fr

Purpose: To develop a Compressed Sensing (CS)-MP2RAGE sequence to drastically shorten acquisition duration and then detect and measure the T_1 of brain metastases in mice at 7 T.

Methods: The encoding trajectory of the standard Cartesian MP2RAGE sequence has been modified (1) to obtain a variable density Poisson disk under-sampling distribution along the k_y - k_z plane, and (2) to sample the central part of the k -space exactly at T_{I1} and T_{I2} inversion times. In a prospective study, the accuracy of the T_1 measurements was evaluated on phantoms containing increasing concentrations of gadolinium. The CS acceleration factors were increased to evaluate their influence on the contrast and T_1 measurements of brain metastases in vivo. Finally, the 3D T_1 maps were acquired with at 4-fold increased spatial resolution. The volumes and T_1 values of the metastases were measured while using CS to reduce scan time.

Results: The implementation of the CS-encoding trajectory did not affect the T_1 measurements in vitro. Accelerating the acquisition by a factor of 2 did not alter the contrast or the T_1 values of the brain metastases. 3D T_1 maps could be obtained in < 1 min using a CS factor of 6. Increasing the spatial resolution enabled more accurately measurement of the metastasis volumes while maintaining an acquisition duration below 5 min.

Conclusion: The CS-MP2RAGE sequence could be of great interest in oncology to either rapidly obtain mouse brain 3D T_1 maps or to increase the spatial resolution with no penalty on the scan duration.

KEYWORDS

compressed sensing, metastases, MP2RAGE, mouse brain, 7T

1 | INTRODUCTION

Metastases are the major cause of death of cancer patients. Longitudinal relaxation time T_1 mapping has shown great promises in the detection and characterization of metastases.^{1,2} 3D T_1 mapping at high resolution would allow identification of early growing metastases and limit partial volume effects on the T_1 and the volume measurements. Among T_1

mapping sequences, very few are carried out in 3D because of prolonged acquisition times, which are incompatible in the clinical settings or for scanning large cohorts of animals in preclinical studies. Interestingly, the MP2RAGE sequence provides 3D T_1 maps in a reasonable scan time.³ It has also shown great potential in human brain imaging because of the high contrast it provides between brain structures, especially at high clinical magnetic field strengths.⁴⁻⁶ Similarly in mice,

it has been used to obtain T_1 structural brain imaging following Manganese injection.

Unfortunately, the current MP2RAGE sequence required 10 min to image the whole human brain at 1 mm isotropic resolution and 31 min to obtain 156 μm isotropic mouse brain T_1 maps. These durations are still too long for it to be routinely applicable in either the clinic or preclinical studies. Consequently, there is a need to accelerate the 3D MP2RAGE sequence. A common method is to combine it with parallel imaging.^{3,4,7} The common use of receive arrays with a limited number of channels prohibits the efficiency of this approach in preclinical studies. Another way to reduce acquisition time is the compressed sensing (CS) technique. It relies on the sparsity of the data within the k -space. Compared to parallel imaging, the amount of receiver coils is not a limitation. The CS technique is still largely unused on small animals. To date, only two studies combined it with T_1 -parametric sequences^{8,9} but only to obtain 2D maps.

To our knowledge, human MP2RAGE data have only been reconstructed with the CS technique retrospectively.¹⁰ To prospectively accelerate the acquisition, specific encoding schemes need to be developed to fit the characteristics of this sequence.

The goal of our study was to develop a MP2RAGE sequence with a specific k -space encoding to enable the CS technique. This CS-MP2RAGE was used to prospectively reduce the acquisition time of mouse brain T_1 maps to detect brain metastases. Then, this CS-MP2RAGE sequence was used to increase the spatial resolution of the mouse brain T_1 maps without lengthening acquisition time. It therefore enabled to detect early growing brain metastases and measure their corresponding T_1 .

2 | METHODS

2.1 | MP2RAGE sequence

A Cartesian MP2RAGE sequence as described by Marques et al³ (Supporting Information Figure S1A) was implemented and called “Fully” thereafter. TI_1 and TI_2 are the two inversion times where the center of the k -space of the two gradient echo blocs (GRE) positioned in respect to the center of the inversion pulse. The delay between the inversion pulse and each echo of the GRE block is indicated as $TI_{e(n)}$ (TI_{e1} to TI_{e128}).

2.2 | CS-undersampled acquisition strategy

The encoding trajectory of this standard Cartesian MP2RAGE sequence has been modified (1) to obtain a variable density Poisson (VDPoisson) disk undersampling

distribution along the k_y - k_z plane,^{11,12} and (2) to sample the central part of the k -space exactly at the two inversion times. The method is described in detail in Supporting Information Figure S1B.

Figure 1A illustrates the first 4 MP2RAGE_{TR} encoding trajectories acquired with the proposed method. Their combination enables a CS acceleration factor of 4 in this case. Each region along the k_y -axis is sampled at the same effective TI_e (see color scale).

As shown in Figure 1B, by fixing the echo train length per GRE readout and decreasing the number of MP2RAGE_{TR}, the VDPoisson method concentrates the echoes at the center of the k -space. Consequently, a broader range of effective TI_e is located at the middle of the k_y -axis, depending on the acceleration factor. Figure 1C represents the TI_e as a function of the echo number in the gradient echo train, for Fully and accelerated acquisitions. TI_e is linear for the Fully acquisition and follows a sigmoid curve for the CS acquisitions. The slope at the inflexion point increases with the acceleration factor.

Simulations of the point spread function (PSF) have been performed without or with a CS $\times 4$ acceleration factor. It showed the influence of the T_1 value on the PSF using a standard MP2RAGE. The new encoding scheme only resulted in a broadening of these PSF by 10% and 17% for a substance with T_1 of 1300 and 2000 ms, respectively (Supporting Information Figure S2).

All the images acquired with the MP2RAGE sequence combined with the CS acceleration were obtained prospectively using the above encoding strategy.

2.3 | Magnet and gradient system

Experiments were performed on a 7 T Bruker BioSpec system (Ettlingen, Germany) equipped with a volume resonator (75.4 mm inner diameter, active length 70 mm) for excitation, and a 4-element (2 \times 2)-phased array surface reception coil (outer dimensions 26 \times 21 mm²).

2.4 | Cell culture and animal models of brain metastases

The human breast cancer cell line (MDA-MB-231Br) was cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (Invitrogen) containing 10% fetal bovine serum at 37°C and 5% CO₂.

All experimental procedures were approved by the local Animal Care and Use Institutional ethics committee of Bordeaux, France (CEEA50, approval 5012032-A).

Female nu/nu mice ($N = 5$; 8 weeks old; Charles River Laboratories, L'Arbresle, France) were injected into the left ventricle of the beating heart with 100 μL suspension of 150,000 MDA-MB-231Br cells. Mice were scanned bi-weekly from day 21 post-injection.

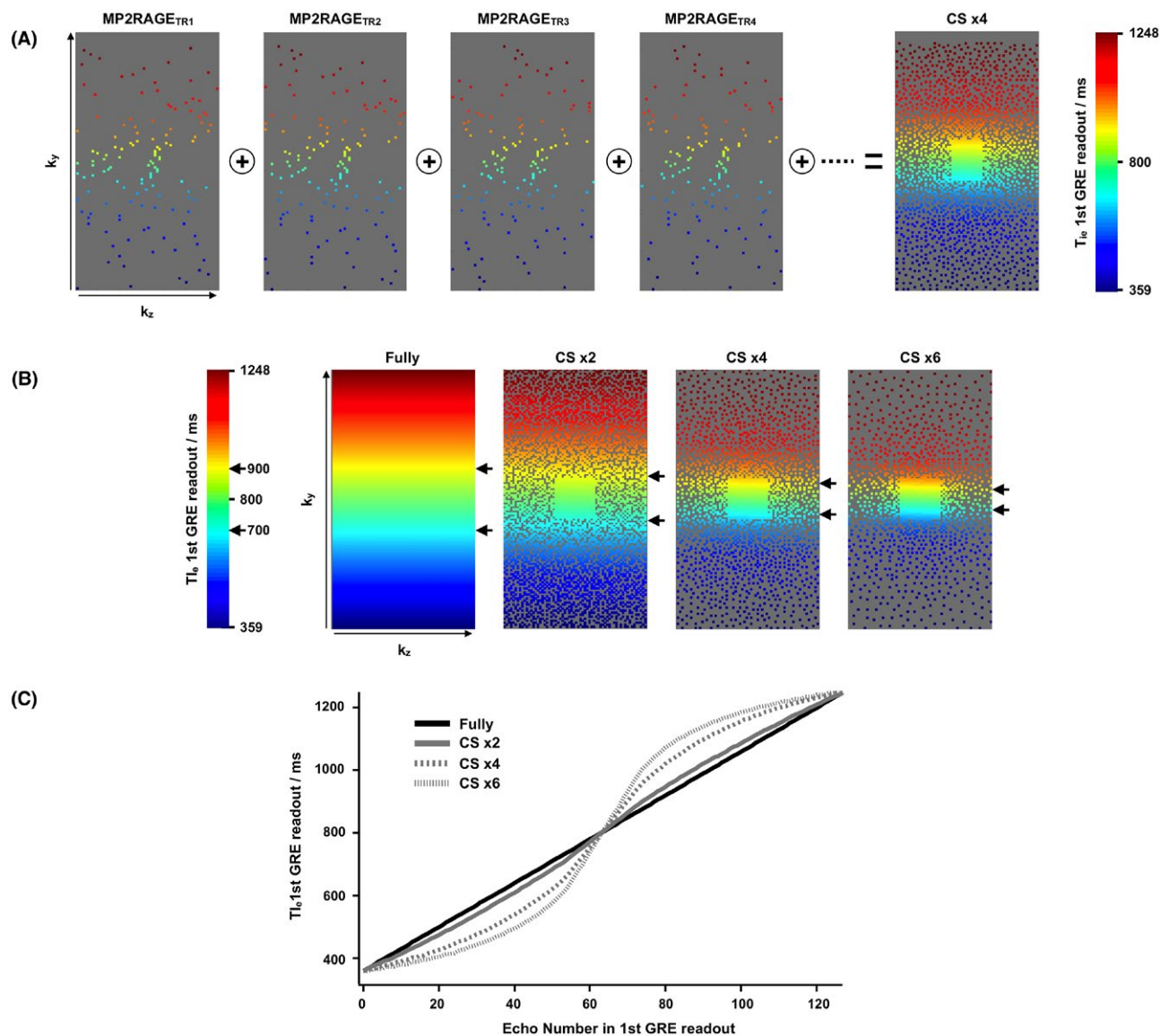


FIGURE 1 (A) Encoding trajectories within the k -spaces for a CS-MP2RAGE sequence with an acceleration factor of 4. The trajectories in the k_y - k_z plane during the first four $MP2RAGE_{TR}$ and their combination are shown. The example of the first GRE readout (set at TI_1 value of 800 ms) is shown. $TI_{e(n)}$ within the 1st GRE readout are color-encoded (see color scale). (B) Effect of the CS acceleration factors ($\times 2$, $\times 4$, and $\times 6$) on the TI_e position in the k -space. The example of the first GRE readout (set at TI_1 value of 800 ms) is shown. The arrows point at $TI_e = 700$ and 900 ms to show the increasing concentration of the TI_e at the center of the k -spaces. (C) Curves of TI_e as a function of the echo number in the GRE readout, for Fully and accelerated acquisitions

2.5 | In vitro experiments

A phantom containing vials with 46–216 μM of Gd-DTPA (ProHance) in physiological serum was prepared (generating T_1 values from 792–1979 ms) to evaluate the T_1 measurements accuracy using the CS-MP2RAGE sequence. Six independent experiments were conducted.

2.6 | In vivo experiments

Mice were anesthetized with isoflurane (1.5–2% in air) and positioned with the brain at the center of the NMR coil.

Animal breathing was monitored during the scanning session (SA Instruments, Stony Brook, NY).

2.7 | Imaging parameters

The MP2RAGE parameters were as follow: $TI_1/TI_2/MP2RAGE_{TR} = 800 \text{ ms}/2200 \text{ ms}/6250 \text{ ms}$; $FOV = 25 \times 20 \times 18 \text{ mm}$; flip angle = 7° ; number of points in the central part of the k_y - k_z plane = 20×18 ; 128 echoes per GRE readout.

A low spatial resolution set (noted LR thereafter) with matrix = $128 \times 128 \times 64$ was used with the following parameters: $TE/TR = 3.253/7 \text{ ms}$; receiver band width (rBW) =

232.5 Hz/pixel; 6 min 40 s. Combined with CS $\times 2$, CS $\times 4$, and CS $\times 6$, the duration was shortened to 3 min 20 s, 1 min 40 s, and 50 s, respectively.

A second set of acquisitions was performed with high spatial resolution (noted HR thereafter): matrix = $192 \times 160 \times 128$; TE/TR = 3.072/8.056 ms; rBW = 260.4 Hz/pixel; scan time: 16 min 42 s, 8 min 07 s, and 4 min 16 s when Fully or combined with CS $\times 2$ and CS $\times 4$, respectively.

For the in vitro experiments, reference T_1 were measured using an inversion-recovery (IR) sequence: 120 TI acquired every 100 ms, from 100 to 12,000 ms; TE/TR = 10 ms/15 s; FOV: 25×18 mm; matrix: 128×64 ; rBW = 781 Hz/pixel; slice thickness = 2 mm, scan time = 8 hours.

2.8 | Reconstruction

The CS encoding scheme was used to perform a L1-ESPIRiT¹³ reconstruction with L1 wavelet regularization (W) and total variation (TV) on both TI images. This ESPIRiT-based parallel imaging and CS reconstruction was performed using the Berkeley Advanced Reconstruction Toolbox (BART, DOI:10.5281/zenodo.592960). Estimation of the coil sensitivity was performed using ESPIRiT calibration. Multiple values of W and TV parameters were tested. The number of iteration was set to 60.

2.9 | Image analysis

TI₁ and TI₂ images were combined to provide the MP2RAGE image.³ The 3D T_1 maps were reconstructed according to the MP2RAGE relationship using in-house MATLAB software (The MathWorks, Natick, MA).

Regions of interest (ROI) were manually drawn around 88 metastases (present within 5 mice, scanned at different time points), the cortex, and several head structures on the LR Fully and CS ($\times 2$, $\times 4$, $\times 6$) T_1 maps. The mean T_1 values were measured as the mean of the values of each voxel within the ROI. The contrast of the metastases was measured as the difference in T_1 values between the metastases and the surrounding healthy brain. The CNR calculation from Marques et al³ could not be applied in our case, as the CS technique virtually alters noise intensity. In addition, the T_1 of each metastasis was individually compared between the LR Fully, LR + CS $\times 2$, LR + CS $\times 4$, and LR + CS $\times 6$.

In parallel, the volumes of 12 metastases were measured through ROIs manually drawn on every slice where the metastases could be detected on the HR Fully MP2RAGE images, HR + CS $\times 2$, HR + CS $\times 4$, and the LR Fully MP2RAGE images, using Amira software (TGS, San Diego, CA). The T_1 of the metastases were also measured using the corresponding

T_1 maps. This analysis was performed by three independent observers.

2.10 | Statistical analysis

The T_1 values, the volumes and the metastasis contrasts were compared using a one-way ANOVA test followed by the Bonferroni posttest (GraphPad Prism 5.0). A P -value < 0.05 was considered to be statistically significant.

3 | RESULTS

In vitro experiments demonstrated that the T_1 values of each Gd-DTPA concentration were not different between the MP2RAGE Fully and acceleration factors of 2, 4, and 6 and the IR sequence (Supporting Information Figure S3).

Figure 2 shows the TI₁, TI₂, and MP2RAGE images of a mouse brain bearing breast cancer-derived brain metastases acquired with Fully and CS $\times 2$ reconstruction.

The impact of TV and W weighting factors on image quality is illustrated; a decrease in noise and smoothing of spatial features were observed in the CS $\times 2$ images with increasing regularization. TV and W were chosen at 0.0001 and 0.01, respectively, to facilitate metastases identification. Using the chosen parameters set, brain metastases were detected as hyper-intense areas on GRE_{TI1} and as hypo-intense areas on the GRE_{TI2} and the MP2RAGE images.

The influence of applying increasing CS factors on the detection of brain metastases was evaluated on LR MP2RAGE images and T_1 maps (Figure 3). Early growing metastases were clearly detectable both on the Full data set and on the CS $\times 2$ images (dashed arrow), despite the reduced acquisition time of the latter (6 min 40 s and 3 min 20 s, respectively). Metastasis detection got hampered for CS of 4 and 6. These observations were confirmed by the quantitative analyses of the T_1 maps. The contrast of the metastases on the T_1 maps was similar on the Fully sampled T_1 map and on the CS $\times 2$ T_1 map. However, the metastasis contrasts decreased when applying CS $\times 4$ and CS $\times 6$ ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively).

The mean T_1 of more than 80 metastases was similar on the LR Fully and CS $\times 2$ T_1 maps (Table 1). This value decreased by a maximum of 6% when CS $\times 4$ and CS $\times 6$ were applied ($P = 0.007$ and $P = 0.0005$, respectively). It is important to note that the T_1 of the cortex, hippocampus, cerebellum (white matter), and olfactory bulbs did not significantly vary between the Fully data set and all the CS ones. For tissues with very long (ventricles, aqueous humor) or very short (lens) T_1 values, the CS factor could influence the measurements.

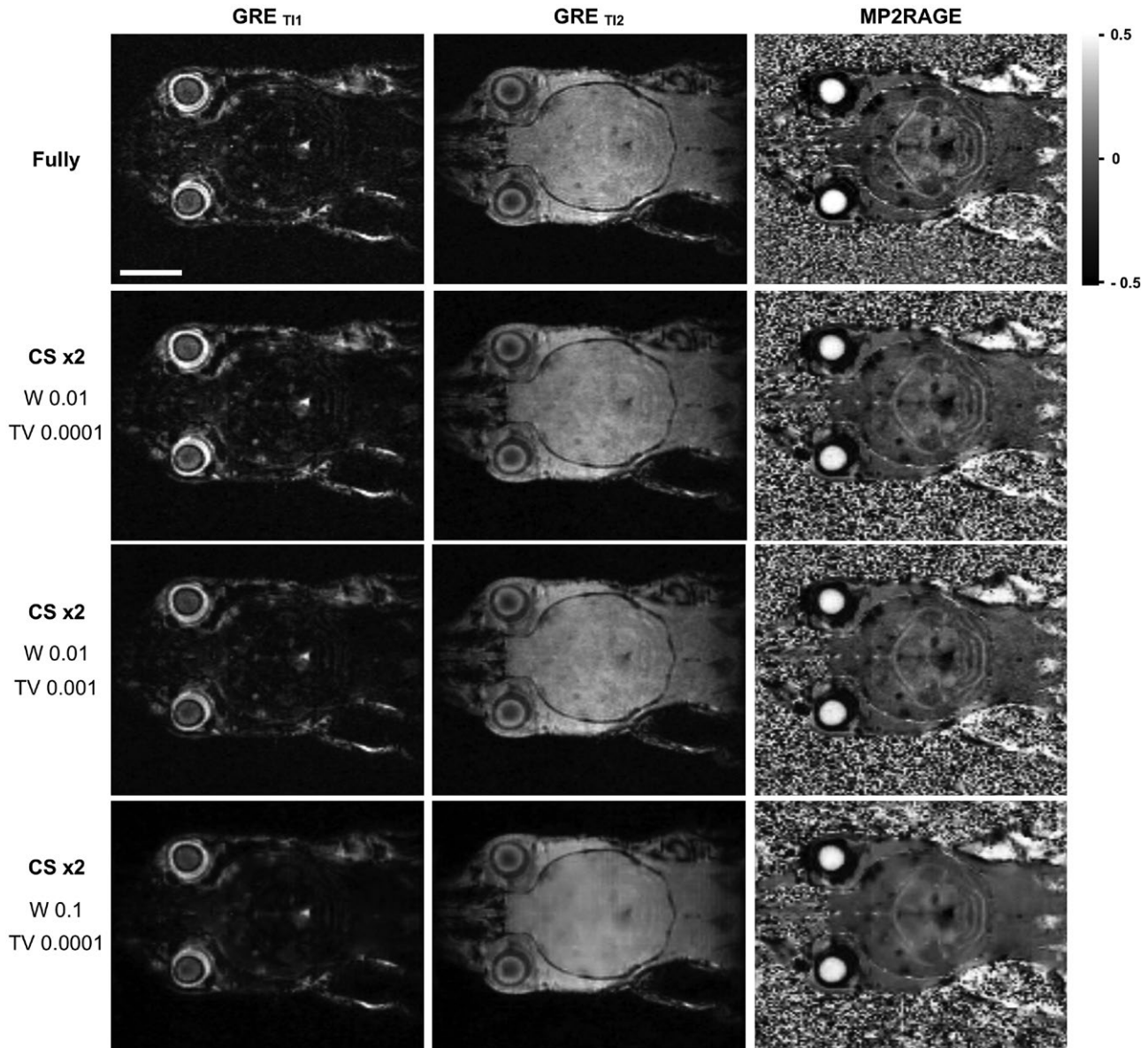


FIGURE 2 Coronal views of the two images acquired at the 2 TI (GRE_{T11} and GRE_{T12}) and the combined MP2RAGE images acquired on a mouse brain bearing brain metastases. The images were acquired with LR full data set (Fully) and prospectively under-sampled with a CS factor of 2 (CS $\times 2$). Different total variation (TV) and wavelet (W) weighting factors are shown. Acquisition times were < 7 min and < 3.5 min for the Fully and CS $\times 2$ acquisitions. Scale bar, 0.5 mm.

Finally, the CS technique was used to increase the spatial resolution by 4 without lengthening acquisition time (Figure 4). The measured metastasis volume was on average 45% lower in HR images compared to LR data sets ($P < 0.0001$). In addition, some early growing metastases that were hardly detectable on LR images were easily distinguished from healthy brain tissue on the HR images (arrows). The metastasis volumes were similar in the HR Fully data set and in the HR + CS images. No significant difference was measured on the T_1 values of the metastases between the different sequences used. Consequently, the HR + CS $\times 4$ images and T_1 maps were of better quality, more informative, and faster to acquire than the LR Fully T_1 maps.

4 | DISCUSSION

This article proposes the acceleration of the MP2RAGE sequence acquisition for the detection of brain metastases in mice. For the sequence to be compatible with the CS technique, a specific encoding trajectory had to be implemented to accommodate the dual inversion time acquisition. The CS-MP2RAGE sequence enabled to increase image quality by decreasing noise and/or increasing spatial resolution while shortening acquisition time. This study showed that applying the CS technique did not affect *in vitro* T_1 measurements. Even though the $MP2RAGE_{TR}$ was set at 6.2 s to

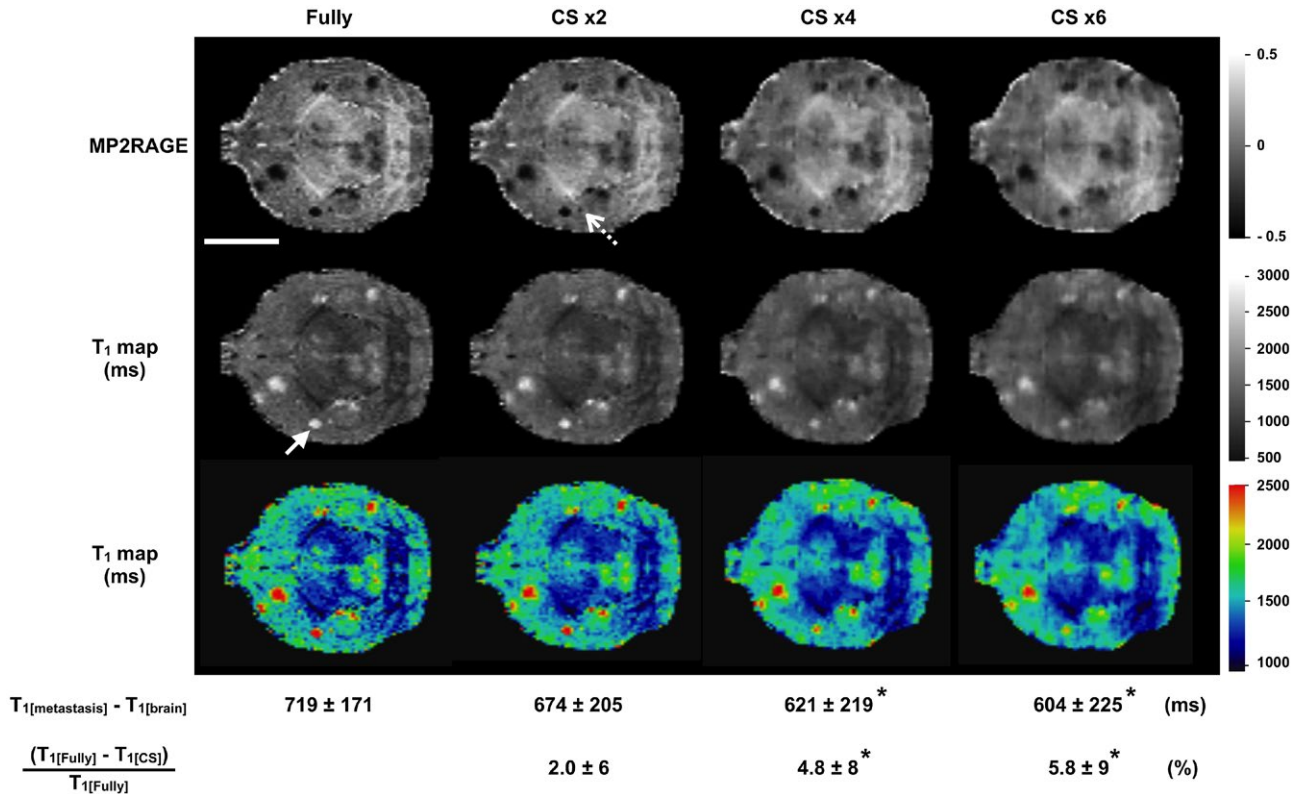


FIGURE 3 MP2RAGE images and the corresponding T_1 maps (coronal views) of a mouse brain bearing brain metastases acquired with LR full data set and with increasing CS factors ($\times 2$, $\times 4$, $\times 6$). Acquisition times were < 7 min, < 4 min, < 2 min, and < 1 min, respectively. The last row shows the same T_1 maps with a narrow color scale to better appreciate the effect of CS undersampling on the T_1 values throughout the brain. The arrows point at two separate metastases. The contrast of the metastases measured on the T_1 maps (called $T_{1[\text{metastasis}]} - T_{1[\text{brain}]}$) and their difference in T_1 values between the Fully data set and the CS ones ($(T_{1[\text{Fully}]} - T_{1[\text{CS}]})/T_{1[\text{Fully}]}$) are shown under each corresponding image. Scale bar, 0.5 mm. * $P < 0.05$ compared to Fully.

TABLE 1 T_1 values measured with the MP2RAGE sequence with the full data set (Fully) and acceleration factors of 2, 4, and 6 (CS $\times 2$, CS $\times 4$, CS $\times 6$, respectively) on several healthy brain structures and on a population of 88 metastases

T_1/ms	Metastases	Cortex	Hippocampus	cerebellum WM	olfactory bulb	ventricle	Head muscle	Aqueous humor	Lens
Fully	2240 ± 184	1516 ± 55	1508 ± 32	1535 ± 52	1639 ± 22	2502 ± 77	1382 ± 9	2407 ± 96	576 ± 35
CS x2	2197 ± 213	1509 ± 52	1505 ± 35	1480 ± 74	1603 ± 53	2264 ± 80*	1365 ± 16*	2476 ± 112	566 ± 43
CS x4	2132 ± 230*	1490 ± 60	1507 ± 55	1481 ± 62	1614 ± 47	1993 ± 102*	1379 ± 25	2539 ± 138*	597 ± 70
CS x6	2109 ± 240*	1461 ± 89	1477 ± 98	1438 ± 108	1558 ± 97	1779 ± 80	1352 ± 72	2575 ± 122*	645 ± 72*

* $P < 0.05$ compared to Fully.

maximize the acceleration of the MP2RAGE sequence, it could be lengthened to accommodate for imaging at high magnetic fields. Nonetheless, the T_1 of the mouse brain cortex and metastases measured in vivo were similar to the wide range of values found in the literature^{14–18} and were not modified when applying CS. In the case of very small structures, spatial smoothing can occur and affect the measurements.

Although the MP2RAGE sequence is often used for multiple sclerosis detection in humans, it has not been applied in oncology. For the first time, our study demonstrates the

use of the MP2RAGE sequence to obtain high brain metastasis contrast in mice. Acceleration through the CS technique enabled the maintenance of this contrast even though, when acceleration factors were higher than 2, this contrast tends to decrease because of the regularization method used during the reconstruction of the images. Nonetheless, because of large T_1 values differences, the contrast of the metastases with healthy brain was still high enough to easily detect metastases throughout the whole brain in < 1 min (CS $\times 6$).

In parallel, the CS technique can also be used to increase the spatial resolution without majorly lengthening acquisition

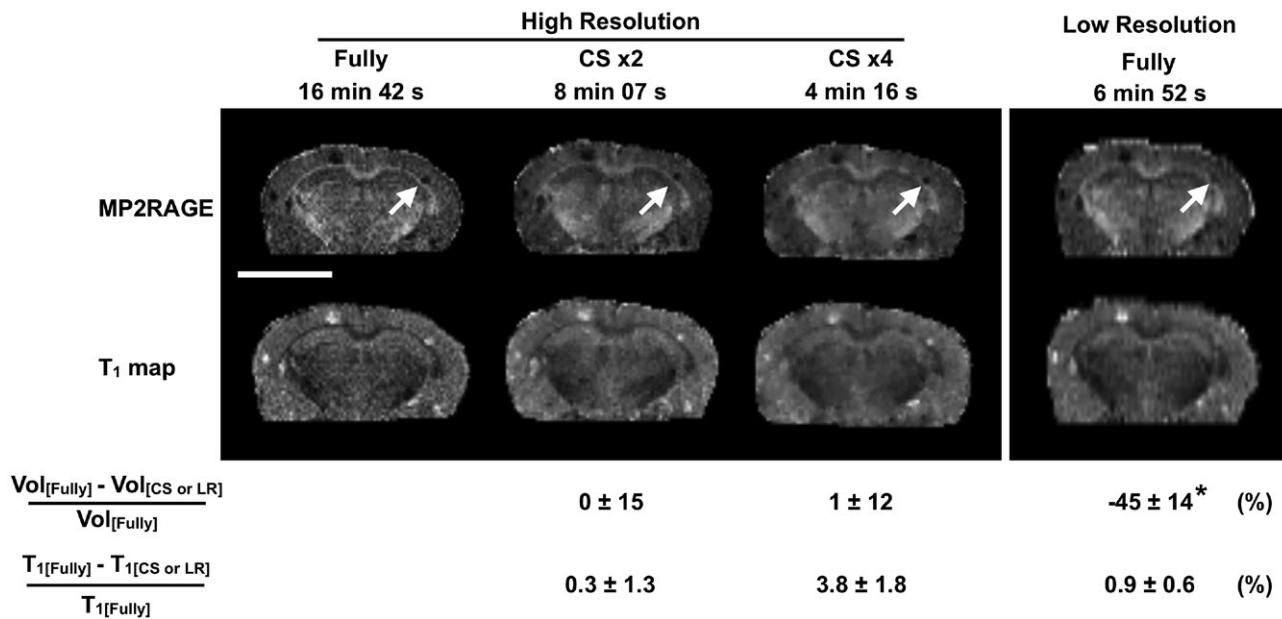


FIGURE 4 MP2RAGE images and the corresponding T₁ maps (axial views) of a mouse brain bearing brain metastases acquired with LR full data set, HR full data set, and with increasing CS factors (×2, ×4). The arrow points at 1 early growing metastasis that can hardly be detectable on the LR images but is easily detectable on the HR + CS images in shorter acquisition times. The difference in metastasis volume and T₁ values between the HR Fully data set and the CS ones or the LR data set ($\text{Vol}[\text{Fully}] - \text{Vol}[\text{CS or LR}]/\text{Vol}[\text{Fully}]$ and $(\text{T}_1[\text{Fully}] - \text{T}_1[\text{CS or LR}])/\text{T}_1[\text{Fully}]$, respectively) are shown under each corresponding image. Scale bar, 0.5 mm. * $P < 0.05$

duration. This approach has already been used for DCE imaging in rats.¹⁹ In our case, the spatial resolution of the images was increased to facilitate the detection of early growing metastases that have small diameters and to more accurately measure their volumes. Indeed, metastases covering < 10 voxels and representing volumes of < 0.023 mm³ were detected. On these small structures, T₁ values were also measured. Therefore, the CS-MP2RAGE sequence would be relevant for longitudinal studies of large cohorts of animals, where acquisition time is crucial and for evaluating the efficiencies of innovative therapies.

The first limitation of this study is inherent to the use of the MP2RAGE sequence, as it involves the setting of the sequence parameters with an a priori knowledge of the T₁ of the pathology of interest. In oncology, metastases and tumors usually have longer T₁ than healthy tissues because of high vascularity and the presence of edema. A setting similar to the one used in human studies,²⁰ enables the measurement of a wide range of T₁ values. Consequently, the images obtained in our study generated enough contrast to detect the brain metastases. Second, even though the MP2RAGE sequence has been shown to be sensitive to B₁,³ our acquisition set-up containing a large transmit coil compared to the sample size should maintain a high B₁ homogeneity in the mouse brain.

Another limitation relies on the CS technique. The CS parameters used for the reconstruction were chosen empirically

and the same parameters were used for both TI images. Consequently, further optimization considering alternative CS priors and adaptive weightings is warranted to improve the contrast and delineation of the metastases.

In addition, the CS-encoding strategy concentrates the echoes at the center of the k-space which affects the PSF peak, depending on the T₁ value. This partially explains the image deterioration with the CS technique. Nonetheless, the standard MP2RAGE sequence already modifies the PSF.

The CS-MP2RAGE sequence can be improved to demonstrate its potential for other applications, such as imaging respiration affected regions (using radial sampling)²¹ or dynamic imaging.²²

5 | CONCLUSION

In conclusion, the MP2RAGE acquisition can be drastically shortened by benefiting from the proposed CS technique implementation. This can be used either to reduce acquisition duration or to increase spatial resolution without lengthening scan time to increase the sensitivity for small structure detection in small animals at high magnetic fields. This method can also be easily transferred to human imaging and would further benefit from its combination with parallel imaging.²³ The MP2RAGE sequence could therefore become a routine sequence in clinic.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was achieved within the context of the Laboratory of Excellence TRAIL ANR-10-LABX-57.

REFERENCES

1. Ravoori MK, Nishimura M, Singh SP, et al. Tumor t_1 relaxation time for assessing response to Bevacizumab anti-angiogenic therapy in a mouse ovarian cancer model. *PLoS One*. 2015;10:e0131095.
2. Weidensteiner C, Allegrini PR, Sticker-Jantschkeff M, Romanet V, Ferretti S, McSheehy P. Tumour T_1 changes in vivo are highly predictive of response to chemotherapy and reflect the number of viable tumour cells – a preclinical MR study in mice. *BMC Cancer*. 2014;14:88.
3. Marques JP, Kober T, Krueger G, Van Der Zwaag W, Van de Moortele PF, Gruetter R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T_1 -mapping at high field. *Neuroimage*. 2010;49:1271–1281.
4. Rioux JA, Levesque IR, Rutt BK. Biexponential longitudinal relaxation in white matter: characterization and impact on T_1 mapping with IR-FSE and MP2RAGE. *Magn Reson Med*. 2016;75:2265–2277.
5. Hagberg GE, Bause J, Ethofer T, et al. Whole brain MP2RAGE-based mapping of the longitudinal relaxation time at 9.4T. *Neuroimage*. 2017;144:203–216.
6. Metere R, Kober T, Möller HE, Schäfer A. Simultaneous quantitative MRI mapping of T_1 , T_2^* and magnetic susceptibility with multi-echo MP2RAGE. *PLoS One*. 2017;12:e0169265.
7. Shin W, Shin T, Oh SH, Lowe MJ. CNR improvement of MP2RAGE from slice encoding directional acceleration. *Magn Reson Imaging*. 2016;34:779–784.
8. Lee DK, Han S, Cho HJ. Optimization of sparse phase encodings for variable repetition-delay turbo-spin echo (TSE) T_1 measurements for preclinical applications. *J Magn Reson*. 2017;274:57–64.
9. Li W, Griswold M, Yu X. Fast cardiac T_1 mapping in mice using a model-based compressed sensing method. *Magn Reson Med*. 2012;68:1127–1134.
10. Mussard E, Hilbert T, Meuli R, Thiran JP, Kober T. Accelerated MP2RAGE imaging using sparse iterative reconstruction. In Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada, 2016. Abstract 4216.
11. Vasanawala SS, Alley MT, Hargreaves BA, Barth RA, Pauly JM, Lustig M. Improved pediatric MR imaging with compressed sensing. *Radiology*. 2010;256:607–616.
12. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: the application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med*. 2007;58:1182–1195.
13. Uecker M, Lai P, Murphy MJ, et al. ESPIRiT - an eigenvalue approach to autocalibrating parallel MRI: where SENSE meets GRAPPA. *Magn Reson Med*. 2014;71:990–1001.
14. Driencourt L, Romero CJ, Lepore M, Eggenschwiler F, Reynaud O, Just N. T_1 mapping of the mouse brain following fractionated manganese administration using MP2RAGE. *Brain Struct Funct*. 2017;222:201–214.

15. Castets CR, Koonjoo N, Hertanu A, et al. In vivo MEMRI characterization of brain metastases using a 3D look-locker T_1 -mapping sequence. *Sci Rep*. 2017;6:39449.
16. Guilfoyle DN, Dyakin VV, O'Shea J et al. Quantitative measurements of proton spin-lattice (T_1) and spin-spin (T_2) relaxation times in the mouse brain at 7.0 T. *Magn Reson Med*. 2003;49:576–580.
17. Miraux S, Massot P, Ribot EJ et al. 3D TrueFISP imaging of mouse brain at 4.7T and 9.4T. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:497–503.
18. Kuo YT, Herlihy AH, So PW, Bhakoo KK, Bell JD. In vivo measurements of T_1 Relaxation times in mouse brain associated with different modes of systemic administration of manganese chloride. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21:334–339.
19. Han SH, Cho FH, Song YK, et al. Ultrafast 3D spin-echo acquisition improves Gadolinium-enhanced MRI signal contrast enhancement. *Sci Rep*. 2014;4:5061.
20. Marques JP, Gruetter R. New developments and applications of the MP2RAGE sequence - focusing the contrast and high spatial resolution R1 mapping. *PLoS One*. 2013;8:e69294.
21. Chandarana H, Feng L, Ream J, et al. Respiratory motion-resolved compressed sensing reconstruction of free-breathing radial acquisition for dynamic liver magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2015;50:749–756.
22. Feng L, Srichai MB, Lim RP, et al. Highly accelerated real-time cardiac cine MRI using k-t SPARSE-SENSE. *Magn Reson Med*. 2013;70:64–74.
23. King KF. Combining compressed sensing and parallel imaging. In Proceedings of the 16th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada, 2008. p. 1488.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

FIGURE S1 (A) Chronogram of the MP2RAGE sequence. TI_1 and TI_2 are the delays between the RF pulse and the echo recorded at the center of the k-space, of the 1st and the 2nd GRE readouts, respectively. TI_{e1} , TI_{e2} , ..., TI_{e128} are the times from the RF pulse and the 1th to 128th echoes recorded. (B) Steps to create the CS-MP2RAGE encoding trajectory. (1) Generation of the VDPOISSON mask in the k_y - k_z plane using the E-SPIRiT toolbox developed by Uecker et al¹³. The number of mask point (NMP) generated has to be dependent on the CS acceleration factor and a multiple of the number of echoes per GRE readout. (2) For each point of the mask, recording of the encoding coordinates (k_{y1} , k_{y2} , ... and k_{z1} , k_{z2} , ...) and ordering starting from the bottom left part to the top right part of the k-space. (3) Reordering of the coordinates to create different encoding trajectories for each $MP2RAGE_{TR}$. The list of points was then divided in $N_{set} = N_{mask}/GRE_n$ so that, for each $MP2RAGE_{TRi}$, an encoding trajectory was created as follow: [i , $i + NMP/GRE_n$, $i + 2 * NMP/GRE_n$, ..., $i + (GRE_n - 1) * NMP/GRE_n$]. The

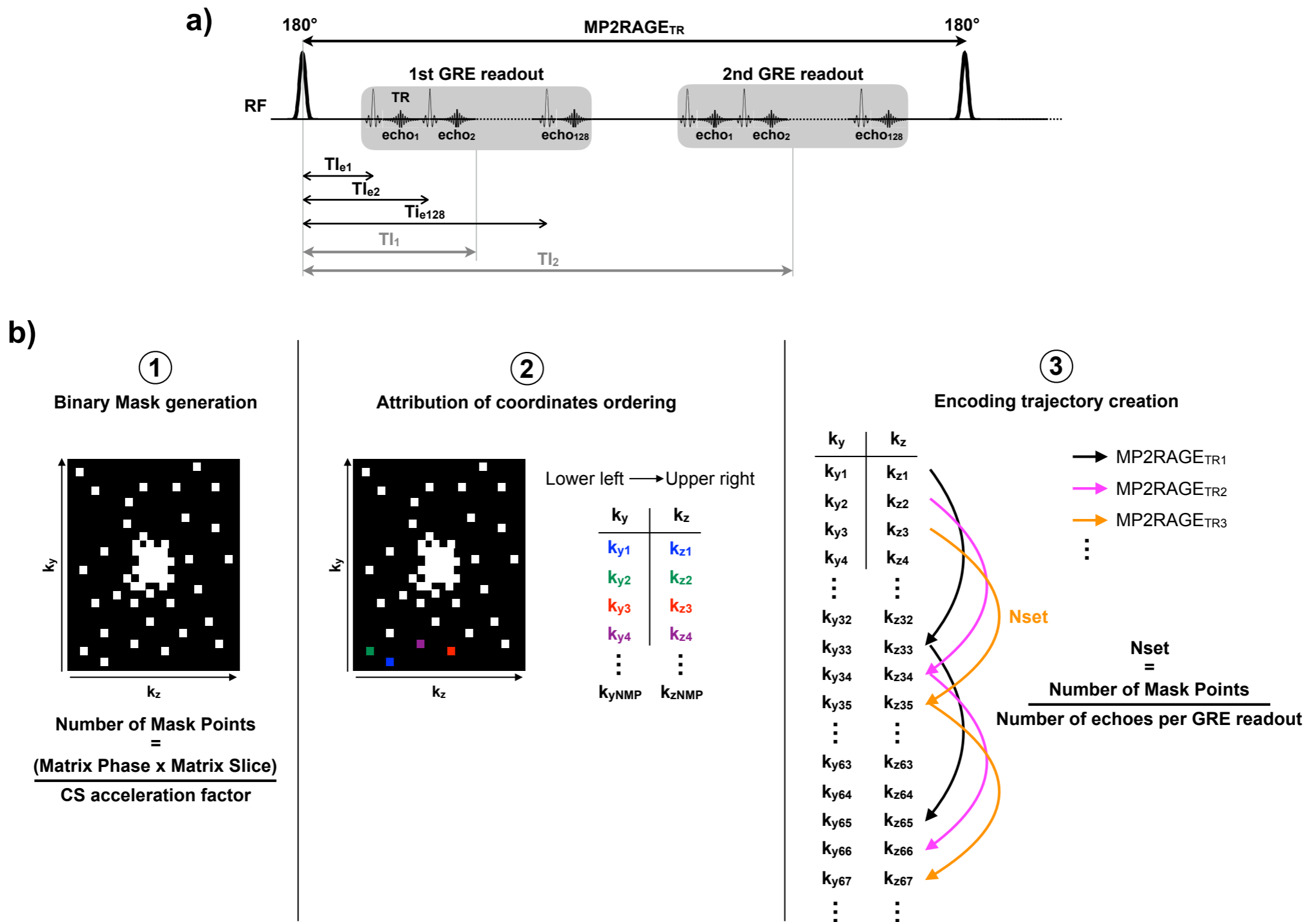
example of a matrix size of 128×64 and an acceleration factor of 2 is presented.

FIGURE S2 Simulated point spread function (PSF) for two tissues with $T_1 = 1300$ ms (top) and 2000 ms (bottom) and $T_{11} = 800$ ms obtained for a standard MP2RAGE sequence (blue) and a CS $\times 4$ MP2RAGE sequence (red). The corresponding measurements of the full width at half maximum (FWHM) are shown.

FIGURE S3 T_1 values measured with the MP2RAGE sequence with the full data set (Fully) and acceleration factors of 2, 4, and 6 (CS $\times 2$, CS $\times 4$, CS $\times 6$, respectively) on tubes

containing increasing concentrations of Gd-DTPA. The values were compared to the gold-standard inversion recovery measurements.

How to cite this article: Trotier AJ, Rapacchi S, Faller TL, Miraux S, Ribot EJ. Compressed-sensing MP2RAGE sequence: Application to the detection of brain metastases in mice at 7T. *Magn Reson Med*. 2019;81:551–559. <https://doi.org/10.1002/mrm.27438>



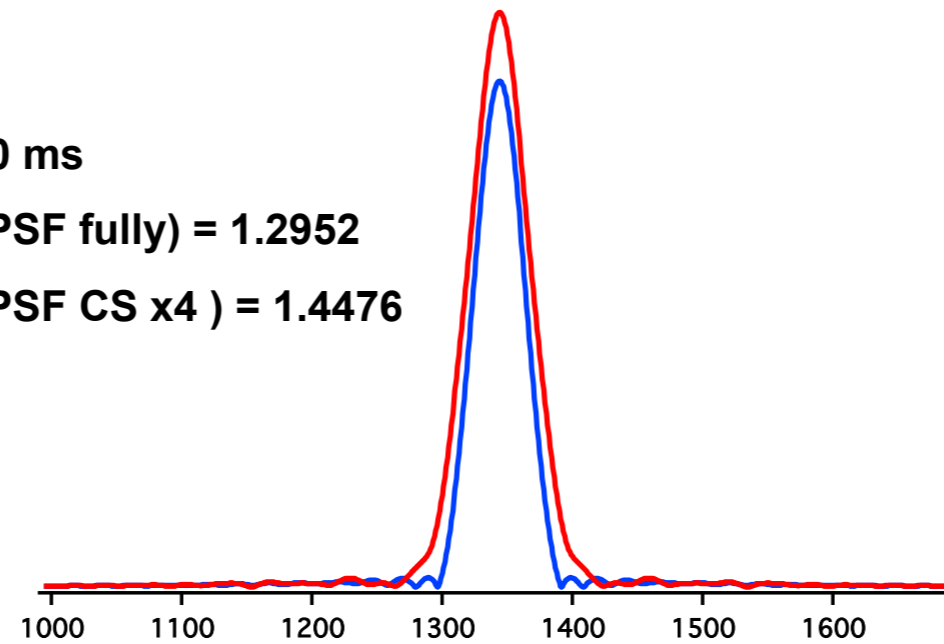
Supporting Information Figure S1: a) Chronogram of the MP2RAGE sequence. TI_1 and TI_2 are the delays between the RF pulse and the echo recorded at the center of the k-space, of the 1st and the 2nd GRE readouts, respectively. TI_{e1} , TI_{e2} , ..., TI_{e128} are the time from the RF pulse and the 1th to 128th echoes recorded.

b) Steps to create the CS-MP2RAGE encoding trajectory. (1) Generation of the VD Poisson mask in the k_y - k_z plane using the E-SPIRiT toolbox developed by Uecker et al (Uecker M, Lai P, Murphy MJ, Virtue P, Elad M, Pauly JM, Vasanawala SS, Lustig M. ESPIRiT - An eigenvalue approach to autocalibrating parallel MRI: Where SENSE meets GRAPPA. Magn Reson Med 2014;71(3):990–1001). The number of mask point (NMP) generated has to be dependent on the CS acceleration factor and a multiple of the number of echoes per GRE readout. (2) For each point of the mask, recording of the encoding coordinates(k_{y1} , k_{y2} , ... and k_{z1} , k_{z2} ,...) and ordering starting from the bottom left part to the top right part of the k-space. (3) Reordering of the coordinates in order to create different encoding trajectories for each $MP2RAGE_{TR}$. The list of points was then divided in $N_{set} = N_{mask}/GRE_n$ so that, for each $MP2RAGE_{TRi}$, an encoding trajectory was created as follow: $[i, i + NMP/GRE_n, i + 2 * NMP/GRE_n, \dots, i + (GRE_n - 1) * NMP/GRE_n]$. The example of a matrix size of 128x64 and an acceleration factor of 2 is presented.

$T_1 = 1300$ ms

FWHM (PSF fully) = 1.2952

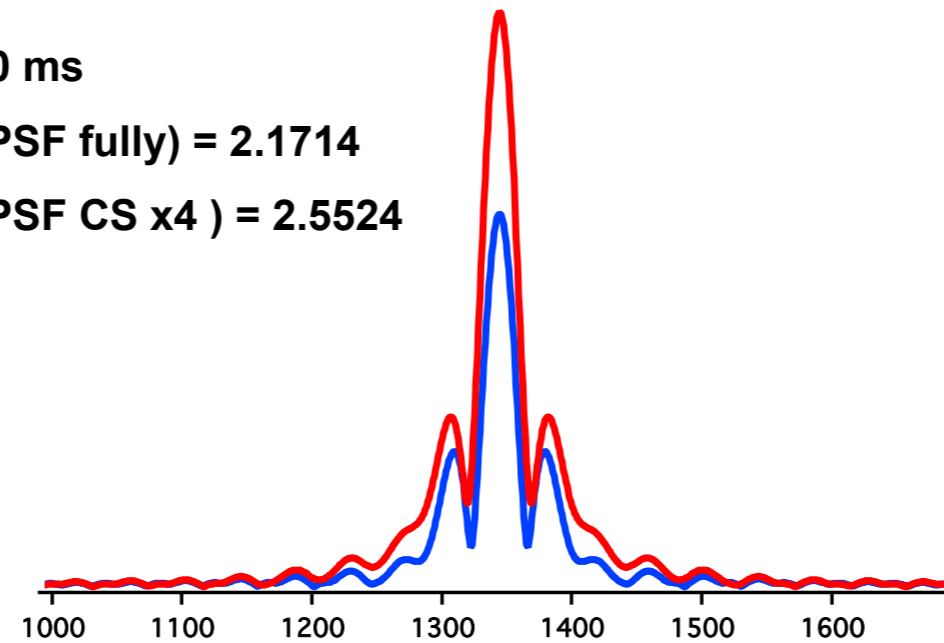
FWHM (PSF CS x4) = 1.4476



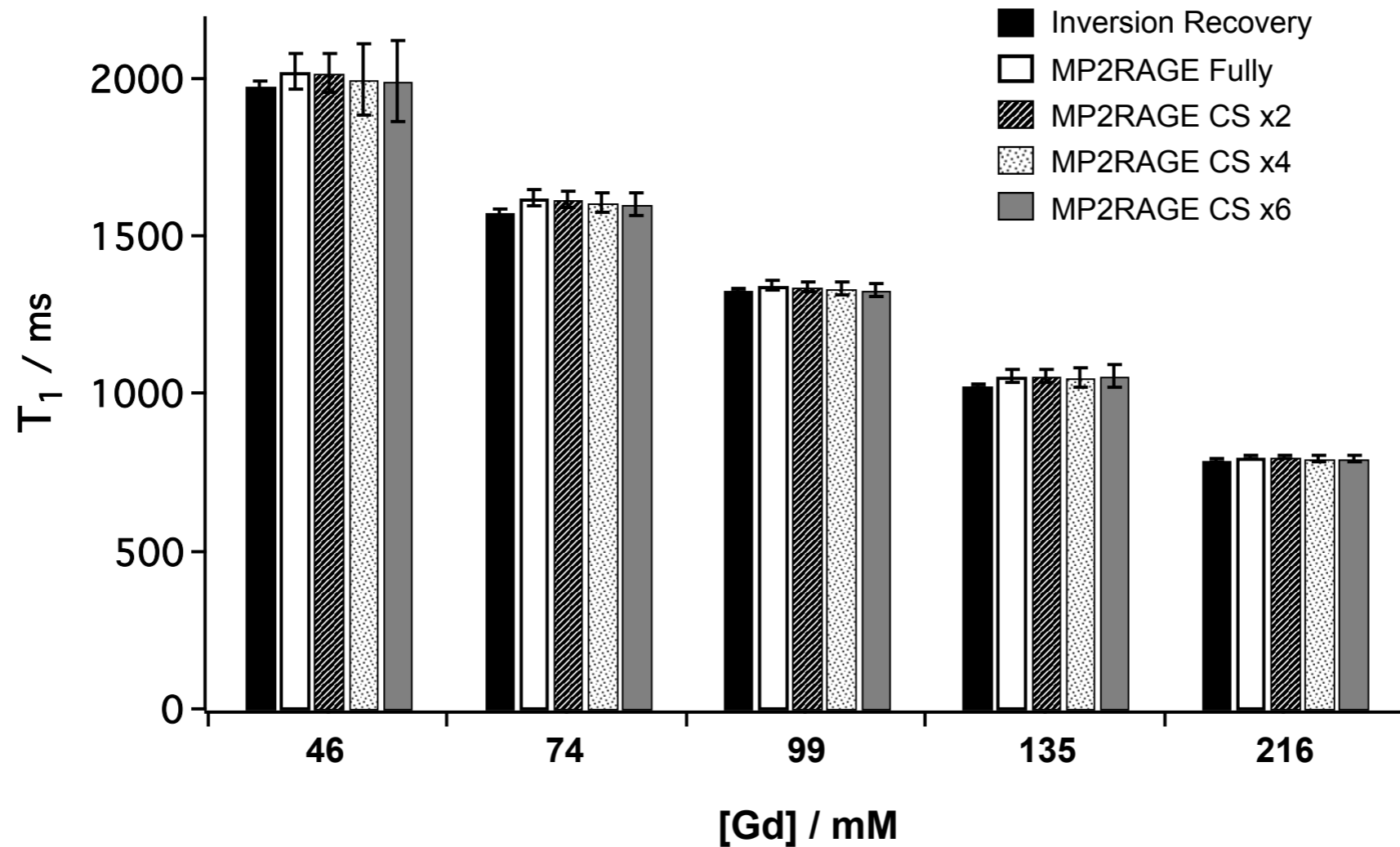
$T_1 = 2000$ ms

FWHM (PSF fully) = 2.1714

FWHM (PSF CS x4) = 2.5524



Supporting Information Figure S2: simulated Point Spread Function (PSF) for 2 tissues with $T_1 = 1300$ ms (top) and 2000 ms (bottom) and $T_{II} = 800$ ms obtained for a standard MP2RAGE sequence (blue) and a CS x4 MP2RAGE sequence (red). The corresponding measurements of the Full Width at Half Maximum (FWHM) are shown.



Supporting Information Figure S3: T1 values measured with the MP2RAGE sequence with the full data set (Fully) and acceleration factors of 2, 4 and 6 (CS x2, CS x4, CS x6, respectively) on tubes containing increasing concentrations of Gd-DTPA. The values were compared to the gold-standard Inversion Recovery measurements.

Chapitre 3

La séquence MP2RAGE radiale 3D

3 La séquence MP2RAGE radiale 3D

3.1 Introduction

L'enjeu du chapitre précédent était de détecter et mesurer rapidement le T_1 de petites métastases se développant dans le cerveau. Pour cela, la séquence MP2RAGE cartésienne a été utilisée et accélérée grâce à la méthode CS. Les métastases peuvent cependant se développer dans le corps entier. Il est donc nécessaire d'avoir des outils adaptés pour les détecter et les caractériser. En particulier, l'IRM en haute résolution spatiale de l'abdomen du petit animal pose des problèmes supplémentaires, liés notamment aux mouvements respiratoires : ceux-ci génèrent des artéfacts de mouvements sur l'image.

Pour remédier à ces problèmes de mouvements, des techniques de synchronisation de l'acquisition avec la respiration de l'animal peuvent être utilisées. Ces techniques entraînent cependant un allongement de la durée de l'acquisition et ne sont pas compatibles avec la séquence MP2RAGE car des délais fixes (TI en particulier) doivent être respectés. Une méthode d'auto-synchronisation peut être utilisée pour supprimer *a posteriori* les lignes affectées par la respiration. Cependant, la suppression de lignes au centre de l'espace de Fourier peut fortement altérer la qualité et le signal des images. Les lacunes résultantes doivent alors être comblées soit par des acquisitions supplémentaires, soit en utilisant la méthode CS. Si le mouvement arrive pendant l'acquisition du centre de l'espace de Fourier, le signal des images pourrait être modifié, d'où une modification des T_1 mesurés.

Une autre possibilité consiste à utiliser un schéma d'encodage radial plutôt que cartésien, beaucoup plus robuste aux mouvements. De plus, comme le centre de l'espace de Fourier est échantillonné par toutes les projections, la méthode est robuste au sous-échantillonnage. Ainsi, la suppression de lignes par une méthode d'auto-synchronisation ne nécessite pas leur remplacement, ni l'utilisation du CS. L'encodage radial a été combiné aux séquences VFA (Svedin *et al.*, 2018) ou Look-Locker (Winkelmann *et al.*, 2007). Cette dernière a aussi été implémentée avec un échantillonnage en empilement de spirales pour obtenir des cartes T_1 3D du thorax de souris (Castets *et al.*, 2015). Cependant, la présence de tissu adipeux, qui possède une fréquence de résonance différente de l'eau, peut induire des artéfacts d'*off-resonance*, correspondant à un flou supplémentaire sur les images. Cet encodage est donc mal adapté à l'imagerie de l'abdomen qui contient une grande quantité de graisse.

En vue d'obtenir rapidement des cartes T_1 de l'abdomen en forte résolution spatiale, robustes aux hétérogénéités de sensibilité de l'antenne, la séquence MP2RAGE a été développée avec un échantillonnage radial 3D.

Ce chapitre présente le développement de cette séquence et son utilisation pour détecter, caractériser et suivre l'évolution de métastases hépatiques chez la souris. La

possibilité de réduire le nombre de projections par rapport à celui préconisé par le critère de Nyquist a été évaluée. La séquence a aussi été utilisée pour caractériser des métastases pulmonaires chez la souris. En vue d'améliorer la robustesse aux mouvements de la séquence et de quantifier le déplacement de métastases au cours de la respiration, une méthode d'auto-synchronisation a ensuite été développée.

3.2 Développement de la séquence

3.2.1 Encodage radial

L'échantillonnage radial 3D utilisé a consisté à remplir une boule en utilisant des projections réparties de manière isotrope. Pour cela, les directions des projections ont été déterminées en utilisant une distribution en spirale généralisée (Saff and Kuijlaars, 1997). Pour permettre une meilleure répartition des projections au cours de l'acquisition et permettre un sous-échantillonnage des images *a posteriori*, les projections ont été réordonnées en utilisant le nombre d'or (Koktzoglou, 2013; Trotier *et al.*, 2015). Ainsi, quel que soit le nombre de projections successives considérées, celles-ci sont toujours réparties de manière isotrope à l'intérieur de la boule (*Figure 3.1*).

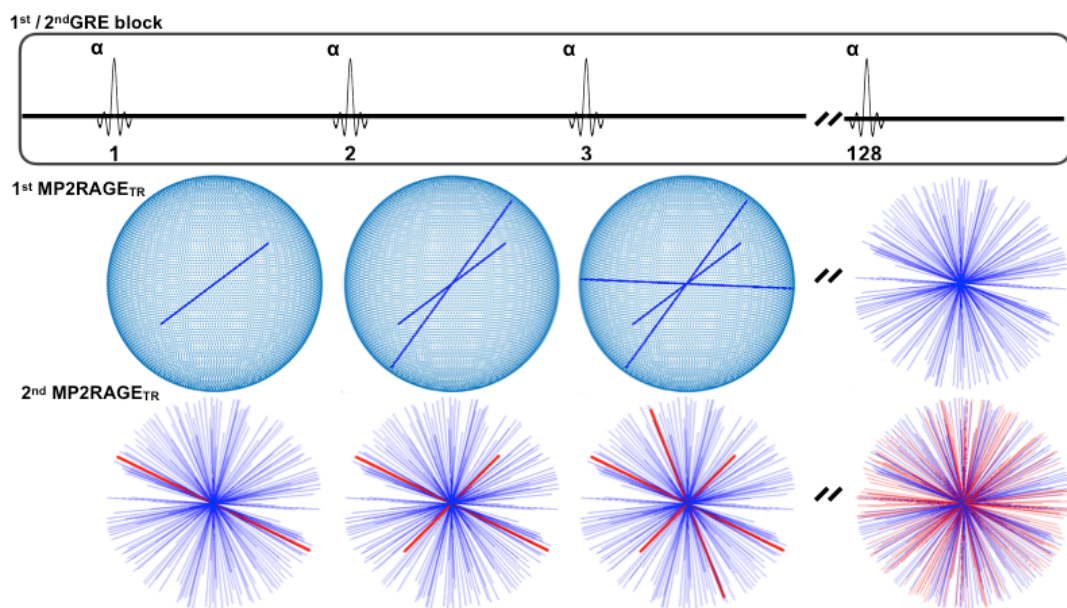


Figure 3.1 : Distribution des projections au cours de la séquence MP2RAGE 3D radiale. Les projections sont ordonnées de manière pseudo-aléatoire. Après une première inversion (1^{st} $MP2RAGE_{TR}$), les 128 premières projections sont acquises au temps TI_1 et au temps TI_2 . Suite à la deuxième inversion (2^{nd} $MP2RAGE_{TR}$), les 128 projections suivantes sont acquises, et ainsi de suite jusqu'à ce que les 16384 projections soient acquises. Image issue de l'article *MP2RAGE 3D radiale* (Faller, Trotier, et al., 2019).

En utilisant un encodage radial 3D (boule), aucune contrainte n'est imposée concernant le nombre d'échos par train ou le nombre d'inversions – à l'inverse de l'encodage cartésien standard où les dimensions de l'espace de Fourier échantillonné conditionnent le nombre d'échos par train et le nombre d'inversions. Ainsi, il est possible d'augmenter le nombre d'échos par train pour améliorer la résolution spatiale et réduire les artéfacts de repliement, ou de le diminuer pour raccourcir la longueur d'un train d'écho et ainsi réduire le T_1 . Cela pourrait être intéressant pour mesurer de courts T_1 . Pour accélérer la séquence, le nombre total d'inversions peut aussi être réduit sans que cela n'induisse d'importants artéfacts de repliement. En revanche, par rapport à un encodage cartésien, un nombre supérieur de projections devraient être enregistrées pour satisfaire le critère de Nyquist (25 736 projections au lieu de 16 384 lignes pour encoder un espace cartésien 3D de dimensions 128^3). D'où une durée de 27 minutes contre 18 minutes avec l'encodage cartésien (pour 128 échos par train et $MP2RAGE_{TR}=8,25$ s). Malgré cela, dans le but de comparer les séquences MP2RAGE avec les deux encodages (cartésien et radial), le même nombre d'échos par train (128) et d'inversions (128) ont été utilisés, générant des temps d'acquisitions identiques. Ainsi, les cartes T_1 acquises avec la séquence MP2RAGE à encodage cartésien étaient échantillonnées en respectant le critère de Nyquist, tandis que les cartes enregistrées en utilisant l'échantillonnage radial étaient sous-échantillonnées, de base, d'un facteur $\pi/2$ par rapport au critère de Nyquist.

3.2.2 Modification du contraste MP2RAGE

En remplaçant l'encodage cartésien par un encodage radial, le signal des images GRE_1 et GRE_2 a été modifié. Par conséquent, les équations du signal des images (GRE_1 et GRE_2) utilisées pour déterminer la carte de correspondance dans le cas cartésien – (Eq 2.2) et (Eq 2.3), respectivement – ont dû être modifiées pour correspondre effectivement au signal des images enregistrées suite à un encodage radial.

En effet, le contraste des images est avant tout déterminé par les fréquences au centre de l'espace de Fourier. Comme celui-ci est échantillonné uniquement par l'écho au milieu du train de n échos dans le cas cartésien (*Figure 3.2*), seul cet écho central est considéré pour calculer le contraste des images – d'où le coefficient $n/2$ dans les équations (Eq 2.1) et (Eq 2.2). En revanche, dans le cas radial, toutes les projections échantillonnent le centre de l'espace de Fourier.

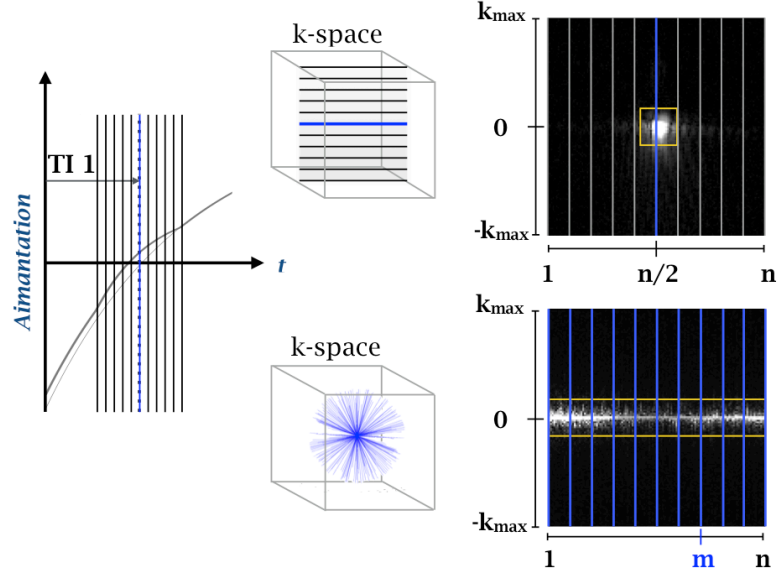


Figure 3.2 : Effet de l'encodage radial sur le contraste MP2RAGE. A gauche : remontée du signal pendant un train d'écho. Au centre : répartition des projections au cours d'un train d'écho en encodage cartésien (en haut) et radial (en bas). A droite : superposition des n projections enregistrées au cours d'un train d'échos, en acquisition cartésienne et radiale. Le centre de l'espace de Fourier, pour lequel le signal est maximal, n'est enregistré qu'une fois au milieu du train en encodage cartésien (en haut). Il est enregistré pour chaque projection en encodage radial (en bas). Du fait de l'annulation du signal de certains tissus au TI fixé, le signal est plus faible au centre du train d'échos qu'aux extrémités.

Par conséquent, tous les échos ($m \in \llbracket 1 ; n \rrbracket$) doivent être considérés. Ainsi, le signal relatif à chaque écho a été évalué pour les trains d'échos GRE_1 (Eq 3.1) et GRE_2 (Eq 3.2) :

$$GRE_{TI1}(T_1, m) = B_1^- e^{-\frac{TE}{T_2^*}} M_0 \sin \alpha_1 \left[\left(\frac{-\text{eff. } m_{z,SS}}{M_0} EA + (1 - EA) \right) (\cos \alpha_1 E_1)^{m-1} + (1 - E1) \frac{1 - (\cos \alpha_1 E_1)^{m-1}}{1 - \cos \alpha_1 E_1} \right] \quad (\text{Eq 3.1})$$

$$GRE_{TI2}(T_1, m) = B_1^- e^{-\frac{TE}{T_2^*}} M_0 \sin \alpha_2 \left[\frac{\frac{m_{z,SS}}{M_0} - (1 - EC)}{EC (\cos \alpha_1 E_1)^{n-m}} - (1 - E1) \frac{(\cos \alpha_2 E_1)^{m-n} - 1}{1 - \cos \alpha_2 E_1} \right] \quad (\text{Eq 3.2})$$

Le signal d'une image est alors proportionnel à la moyenne des n échos du train :

$$GRE_{TI1,2}(T_1) = \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n GRE_{TI1,2}(T_1, m) \quad (\text{Eq 3.3})$$

Cette modification affecte aussi l'image MP2RAGE : pour les paramètres utilisés (T_1 - T_1 - T_2 -MP2RAGE $_{TR}$ = 1-3-8 secondes), le signal d'un même T_1 sera plus faible sur l'image radiale que sur l'image cartésienne (Figure 3.3).

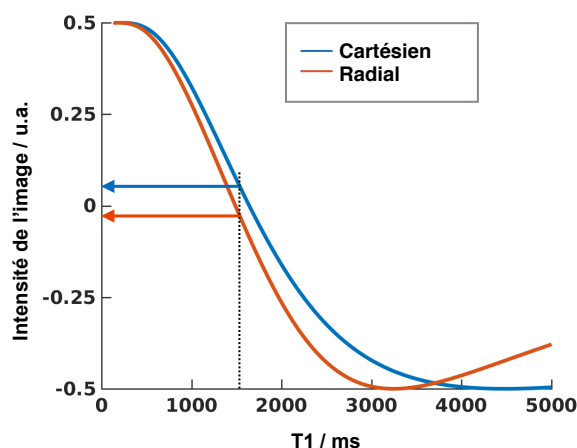


Figure 3.3: Adaptation de la courbe de correspondance à l'encodage radial. Pour une même valeur de T_1 , le signal de l'image MP2RAGE cartésienne a une valeur supérieure à celle de l'encodage radial. Image issue de l'article MP2RAGE 3D radiale (Faller, Trotier, et al., 2019).

3.3 Résultats

3.3.1 Évaluation de la justesse *in vitro*

La justesse de la séquence a tout d'abord été étudiée *in vitro* (Figure 3.4) en comparant les mesures de la séquence MP2RAGE radiale à celles de la séquence MP2RAGE cartésienne et de l'Inversion-Récupération (IR).

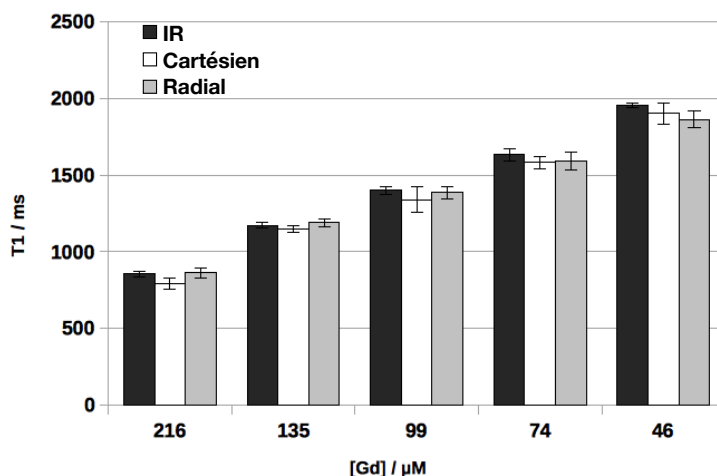


Figure 3.4 : Validation *in vitro* de la séquence MP2RAGE 3D radiale. Comparaison des mesures de T_1 *in vitro* entre l'inversion-récupération et les séquences MP2RAGE cartésienne et radiale pour cinq concentrations différentes de gadolinium. Image issue de l'article MP2RAGE 3D radiale (Faller, Trotier, et al., 2019).

La différence de T_1 entre l'IR et les séquences MP2RAGE était inférieure à 10%. Une légère sous-estimation pourrait apparaître pour des T_1 aux alentours de 2000 ms. Cette sous-estimation pourrait être due au bruit sur les images MP2RAGE.

3.3.2 Comparaison des séquence MP2RAGE *in vivo*

Les deux séquences MP2RAGE ont tout d'abord été comparées *in vivo* sur la tête de souris, dans le cortex cérébral, le mésencéphale et le muscle mandibulaire. Un écart de T_1 inférieur à 6% a été mesuré. Les valeurs de T_1 mesurées dans le cortex (1500 ms) étaient légèrement inférieures à celles de la littérature : un T_1 de 1630 ± 50 ms a été mesuré avec une séquence Look-Locker cartésienne (Guilfoyle *et al.*, 2003).

Au niveau de l'abdomen, du fait de l'amélioration de la robustesse aux mouvements, de petites structures telles que des vaisseaux sanguins ont été mieux détectées avec la séquence radiale (*Figure 3.5*). La réduction des artéfacts de mouvements a permis aussi une meilleure homogénéité des valeurs de T_1 mesurées dans le foie : une réduction de 50% de la largeur à mi-hauteur des valeurs de T_1 mesurées dans le foie (Faller, Trotier, et al., 2019). Le T_1 du foie était mesuré à 1133 ± 34 ms, soit 140 ms de plus que celui mesuré par Chow *et al* (Chow *et al.*, 2012).

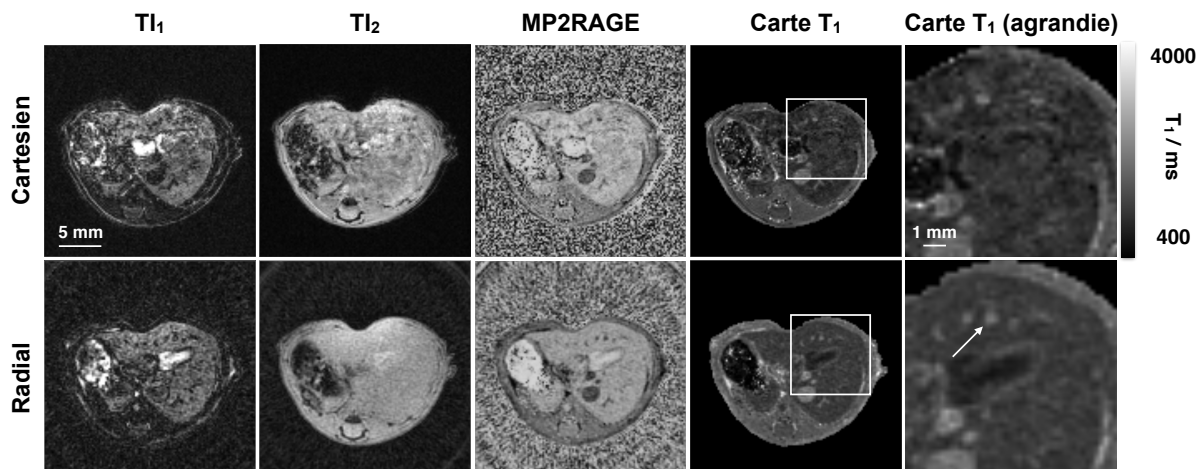


Figure 3.5: Effet de l'encodage radial sur la résolution des images MP2RAGE. Comparaison des images obtenues par les séquences MP2RAGE cartésienne et radiale acquises au niveau de l'abdomen de souris. Les coupes axiales extraites des images 3D montrent un flou sur les images cartésiennes, qui est éliminé sur les images radiales. La flèche indique de petits vaisseaux sanguins mieux distingués sur les images radiales. Image issue de l'article MP2RAGE 3D radiale (Faller, Trotier, et al., 2019).

3.3.3 Reproductibilité de la séquence

La reproductibilité de la séquence MP2RAGE radiale a été mesurée *in vivo* au niveau de l'abdomen sur 3 souris différentes imagées à trois jours différents.

Dans le foie, un écart type de 34 ms – correspondant à un coefficient de variation de 3% ($T_1 = 1133$ ms) – a été mesuré. Dans les reins présentant des T_1 plus longs, un coefficient de variation de 4% a été mesuré dans le cortex rénal et la médulla externe (respectivement 1309 ± 57 ms et 1740 ± 62 ms). Enfin pour le long T_1 de la médulla interne (2677 ± 162 ms), un coefficient de variation de 6% a été mesuré (*Figure 3.6*).

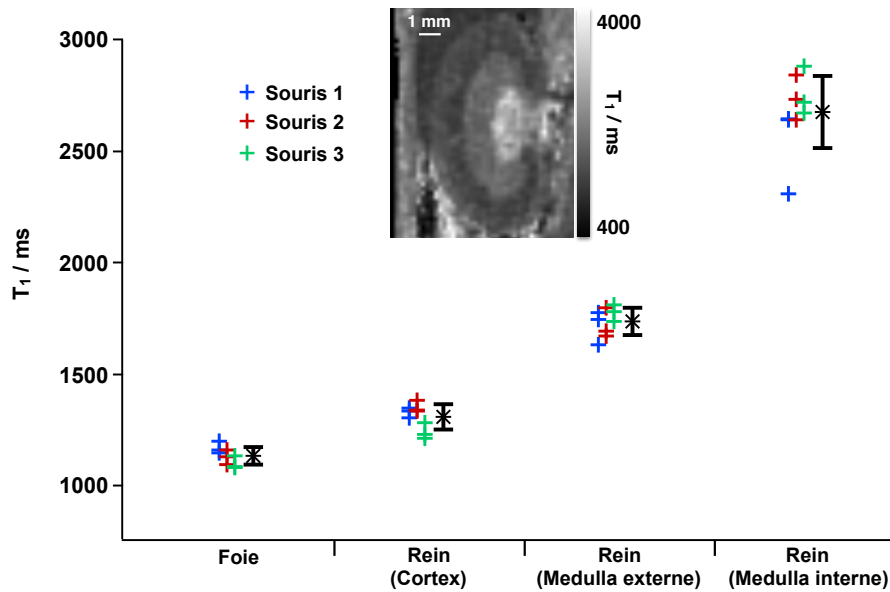


Figure 3.6 : Évaluation *in vivo* de la répétabilité de la séquence *in vivo*. Mesure du T_1 sur le foie et trois zones du rein (cortex, médulla externe et interne) pour trois souris (points bleus, rouges, verts) sur trois jours différents. La moyenne et l'écart type sont représentés en noir. Image issue de l'article MP2RAGE 3D radiale (Faller, Trotier, et al., 2019).

3.3.4 Suivi longitudinal de métastases

Une séquence cartésienne balanced Steady State Free Precession (bSSFP) avec auto-synchronisation a été utilisée pour vérifier la présence de métastases hépatiques, comme démontré par Ribot *et al* (Ribot *et al.*, 2015) ($TE/TR = 2/4$ ms ; impulsion hermitienne de 30° ; bande passante en réception: 781.25 Hz/pixel ; 5 points d'auto-synchronisation par écho ; 4 images décalées en fréquence de = 0, 61, 122, et 183 Hz ; 4 répétitions/image ; 18 minutes d'acquisition ; résolution isotrope de 0,195 μ m).

Cette séquence permet d'obtenir des images pondérées en T_2/T_1 , et donc de détecter les métastases hépatiques en signal hyper-intense. La séquence MP2RAGE

ensuite été appliquée avec la même durée d'acquisition et la même résolution. Elle a alors permis de détecter des métastases d'allures globales similaires à celles observées sur les images bSSFP (*Figure 3.7*). En plus d'une capacité de détection des métastases similaire à celle de la séquence bSSFP, la séquence MP2RAGE 3D radiale a permis de les caractériser via leur T_1 . Une hétérogénéité de T_1 a été observée entre des métastases différentes de même qu'au sein d'une même métastase. Les métastases se distinguaient du foie par un T_1 plus élevé, de l'ordre de 1800 ms. Des zones avec de longs T_1 (environ 2800 ms) ont été observées – indiquant un milieu plus liquide tel qu'un œdème. Une zone avec un faible T_1 (environ 1100 ms) a aussi pu être détectée.

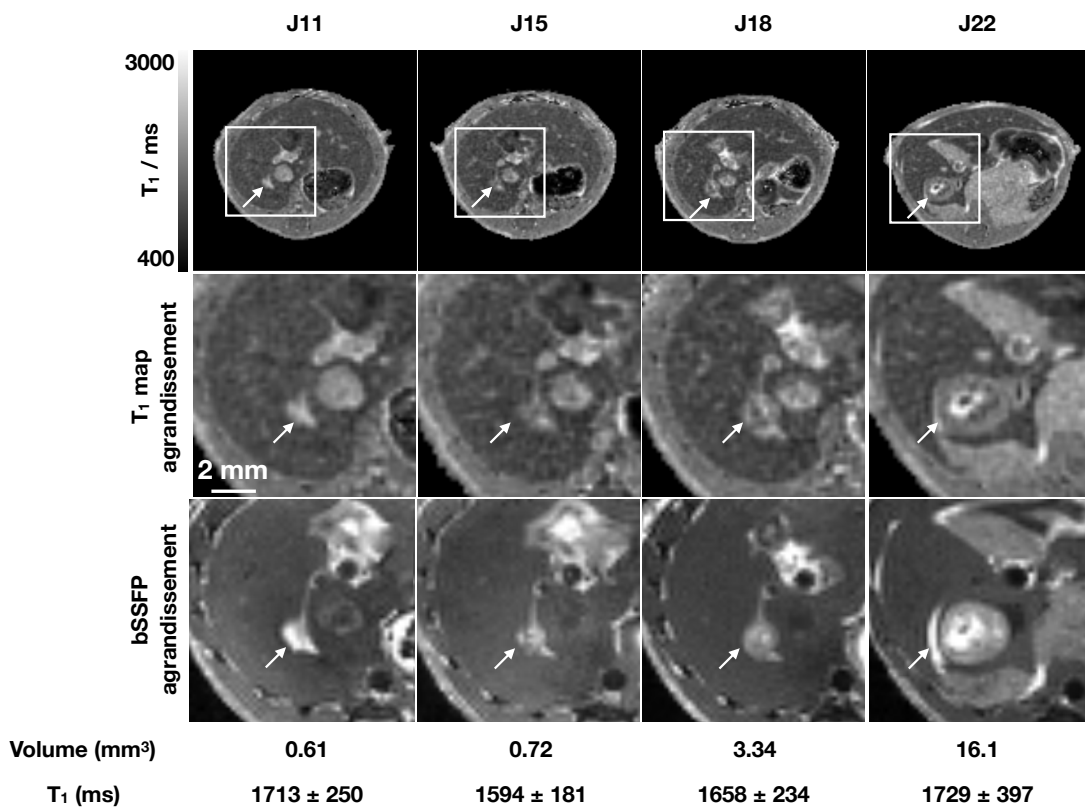


Figure 3.7 : Suivi longitudinal d'une métastase hépatique. La même souris a été imagée avec la séquence MP2RAGE 3D radiale aux jours 11, 15, 18 et 22 après l'injection de cellules cancéreuses. L'évolution d'une métastase (flèches blanches) a été étudiée. Le T_1 global de la métastase ne varie pas de manière monotone au cours de son développement. En particulier, il semble que l'on puisse distinguer différents compartiments. Image extraite et modifiée de l'article MP2RAGE 3D radiale (Faller, Trotier, et al., 2019).

3.3.5 Sous-échantillonnage

Grâce à l'encodage pseudo-aléatoire de l'espace de Fourier utilisé ici, pour simuler une acquisition avec un facteur de sous-échantillonnage plus important, il a suffi de supprimer les dernières données acquises.

L'image initiale étant sous-échantillonnée d'un facteur $\pi/2$ par rapport au critère, un sous échantillonnage d'un facteur π a été obtenu en ne conservant que la moitié du jeu de données initial. Les cartes T_1 obtenues étaient alors de qualité comparable à la carte T_1 initiale. Des métastases, même de petites tailles, étaient facilement détectables. Avec un sous-échantillonnage de 2π , des petits vaisseaux sanguins devenaient difficilement détectables. Cependant, une métastase de 1 mm de diamètre pouvait toujours être détectée et caractérisée. Un sous-échantillonnage de 4π ne permettait plus de détecter de petites structures (*Figure 3.8*).

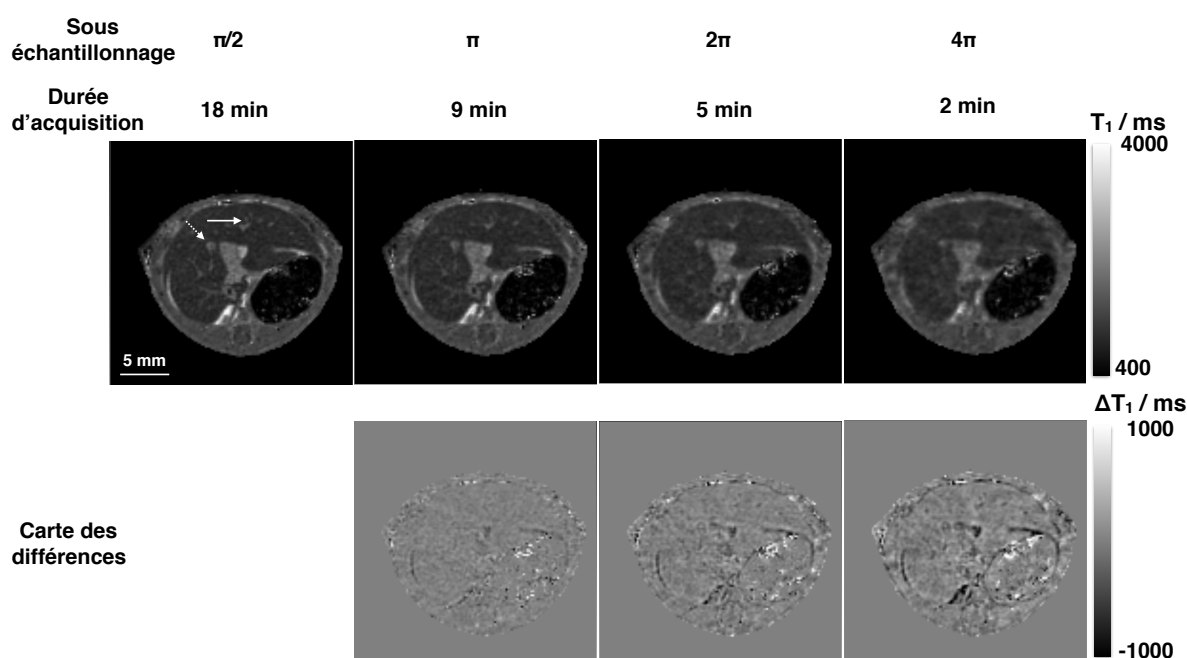


Figure 3.8 : Influence du sous-échantillonnage. Première rangée : cartes T_1 sous-échantillonnées de $\pi/2$ à 4π par rapport au critère de Nyquist. Deuxième rangée : différence de T_1 par rapport à l'échantillonnage $\pi/2$. Image extraite et modifiée de l'article MP2RAGE 3D radiale (Faller, Cardiet, et al., 2019).

En conclusion, une carte T_1 3D de l'abdomen entier de souris a pu être obtenue en 9 min, sans artefact de mouvement, tout en permettant de détecter et caractériser des métastases hépatiques.

3.3.6 Imagerie des poumons

3.3.6.1 Encodage UTE

La séquence a alors été utilisée pour détecter des métastases pulmonaires chez la souris (*Figure 3.9*). La forte densité de protons et le long temps T_2^* des métastases par rapport à celui des poumons ont permis de bien les différencier sur les images. Aucun artefact de mouvement n'a été observé, permettant ainsi la détection et caractérisation de petites lésions. Des T_1 entre 1400 et 1800 ms ont ainsi pu être mesurés dans ces métastases. L'application de cette séquence sur le corps entier du petit animal est donc envisageable.

Comme les poumons contiennent de nombreux interfaces air-tissus, ils sont caractérisés par un T_2^* court et une faible densité de protons ; il en résulte un faible rapport signal/bruit à l'intérieur des poumons. En effet, un signal similaire très faible a été mesuré dans les poumons sur les deux images GRE_1 et GRE_2 (45 ± 20 et 50 ± 15 u.a., respectivement), alors que la valeur mesurée dans le bruit était de 58 ± 20 u.a. sur l'image GRE_2 . Le signal de l'image MP2RAGE ne provenait donc que du bruit des deux images initiales. En utilisant la table de correspondance, les T_1 obtenus n'avaient donc aucune signification physique, bien que la valeur moyenne, de 1380 ms était proche de la littérature (Guo *et al.*, 2018). Cette valeur était d'ailleurs associée à un fort écart type, de 410 ms.

En vue de pouvoir mesurer le T_1 des poumons, la séquence a été développée avec un encodage consistant à acquérir des trajectoires sous forme de rayons partant du centre de l'espace de Fourier. Cet encodage permet d'obtenir un TE ultra-court (UTE).

Un signal pulmonaire plus important a alors été mesuré sur la deuxième image (160 ± 40 u.a.), permettant une estimation du T_1 des poumons. Ce T_1 était de 1300 ± 120 ms, ce qui est proche de celui de 1452 ± 87 ms obtenu dans la littérature (Guo *et al.*, 2018).

La différence de valeurs peut s'expliquer par une faible efficacité d'inversion. En effet, les T_2 très courts des poumons peuvent réduire cette efficacité, ce qui se traduirait par une sous-estimation du T_1 (Kellman, Herzka and Hansen, 2014; Olsson and Hockings, 2016). De plus, l'influence du bruit sur les mesures de T_1 reste encore à approfondir : les simulations numériques du chapitre précédent ont seulement été utilisées pour étudier la précision des mesures pour un SNR constant sur l'image et des valeurs de T_1 variables. Dans l'article initial de Marquès *et al* (Marques *et al.*, 2010), l'influence du SNR sur les valeurs de T_1 (SNR de 10 et de 50) montre des variations non seulement de l'écart-type mais aussi des valeurs de T_1 estimées. Sachant qu'en préclinique, des SNR largement inférieurs sont en général obtenus, il reste à étudier l'influence du SNR sur la justesse des mesures dans nos conditions.

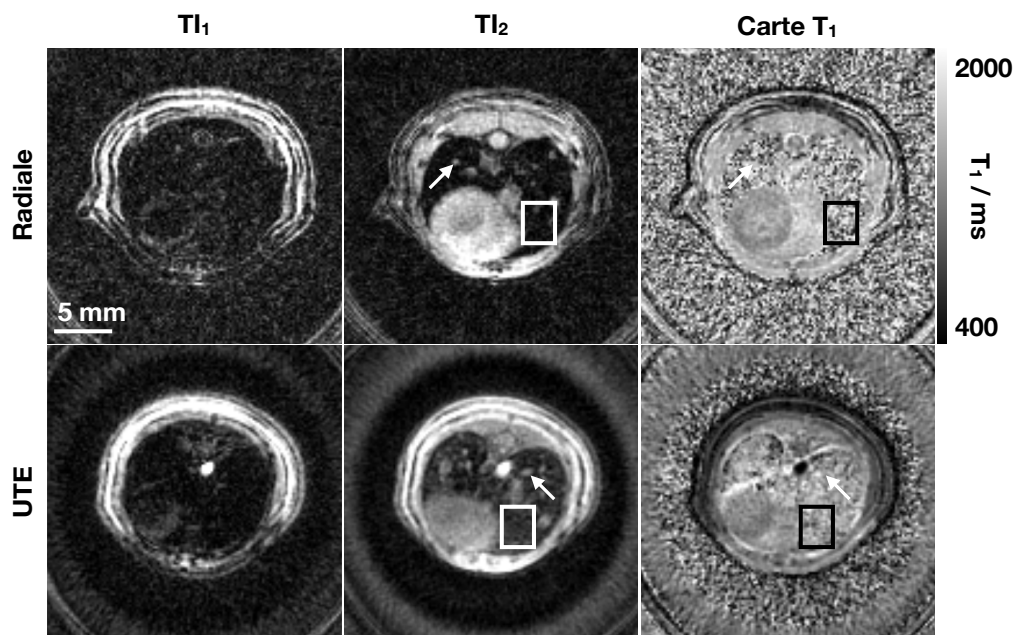


Figure 3.9 : Coupe axiale d'un poumon de souris en encodage radial ou UTE. Les flèches blanches pointent des métastases pulmonaires. L'encodage radial ne permet pas de mesurer de signal à l'intérieur des poumons (cadre blanc). L'encodage UTE a permis d'obtenir un signal au niveau des poumons sur l'image T_1 (cadre blanc). Une valeur de T_1 a ainsi pu être mesurée (cadre noir).

3.3.6.2 Auto-synchronisation

Comme démontré précédemment, la méthode MP2RAGE à encodage radial ou UTE est robuste aux mouvements respiratoires chez la souris. Le cycle respiratoire de la souris peut être décrit comme une alternance de deux phases : une première phase stable, sans mouvements conséquents, puis une phase courte d'inspiration-expiration qui peut causer des artefacts de mouvements. Sous anesthésie, la phase stable est bien plus longue que la deuxième. Ainsi, une minorité de projections est affectée par le mouvement respiratoire, d'où l'obtention – en encodage radial – d'images nettes sans traitement d'image supplémentaire. Cependant, si un nombre trop important de projections est affecté par les mouvements, les images finales et la carte T_1 risqueraient d'être floues. Ce cas peut être rencontré lors d'imagerie chez l'homme où les mouvements respiratoires sont continus (la phase stable n'existe plus). L'imagerie de l'abdomen ou des poumons est alors beaucoup plus sujette à des artefacts de mouvements.

Pour y remédier, une méthode d'auto-synchronisation a été développée. Cette méthode consiste à détecter les données affectées par la respiration en vue de les supprimer ou de les corriger. Pour cela, le centre de l'espace de Fourier a été échantillonné avant l'acquisition de chaque projection, par une méthode d'auto-

synchronisation. En effet, le mouvement respiratoire induit une variation de l'intensité du signal. Comme celle-ci est faible, la lecture du centre de l'espace de Fourier permet d'obtenir la meilleure sensibilité et est encodé par chaque projection en imagerie radiale.

Toutefois, les variations du signal d'auto-synchronisation étaient très faibles comparées à la variation causée par l'évolution de l'aimantation longitudinale au cours de la séquence MP2RAGE, en particulier pendant l'acquisition de l'image GRE₁ (*Figure 3.10, a*). La composante liée à l'évolution de l'aimantation longitudinale a alors dû être supprimée pour observer les variations du signal d'auto-synchronisation.

Comme le signal enregistré par l'antenne est un signal complexe, afin de simplifier le traitement des données, une première étape a consisté à ne sélectionner qu'une composante réelle du signal. Toutefois, si la phase du signal complexe est proche de $\pi/2$ ou $-\pi/2$, la partie réelle du signal est beaucoup plus faible que la partie imaginaire. Ainsi pour maximiser l'amplitude du signal étudié, la moyenne de la phase du signal complexe a été mesurée à la fin du train d'échos (où le signal est maximum) pour être ensuite retirée du jeu de données. La partie réelle du signal a alors été extraite.

La composante du signal liée à la relaxation de l'aimantation a été évaluée, pour chacun des deux trains d'échos, par la médiane des 128 répétitions (MP2RAGE_{TR}) (*Figure 3.10, b*). Après soustraction de cette composante, un signal fortement bruité a été obtenu (*Figure 3.10, c*). Ce signal a alors été lissé par un filtre gaussien, qui permet de retirer aisément les composantes haute-fréquence majoritairement liées au bruit (*Figure 3.10, d*). Une fonction de détection de pics (Matlab) a ensuite été utilisée pour détecter les périodes de respiration. Les N_{Resp} projections acquises lors des périodes de mouvements (inspiration-expiration) ont alors été retirées avant la reconstruction des cartes T₁.

La méthode utilisée ne permettait cependant pas de détecter les périodes de mouvements respiratoires en marge des trains d'échos. De ce fait, un nombre plus important de projections était retiré au centre du train d'écho. La variation du nombre d'échos, en fonction de la position dans le train, risquait alors d'influencer le signal des images GRE₁ et GRE₂ ainsi que l'image MP2RAGE correspondante. Pour corriger cet effet, le signal des deux images GRE a été estimé en prenant en compte le nombre final de projections conservées pour chaque position $m \in \llbracket 1; n \rrbracket$ dans le train d'échos. Ainsi, au lieu de calculer la moyenne arithmétique du signal des n échos, une moyenne pondérée a été calculée en affectant, au signal de chaque écho (de position m), un poids w proportionnel au nombre d'échos conservés à cette même position :

$$GRE_{T_{1,2}}(T_1) = \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n GRE_{T_{1,2}}(T_1, m) * w_{1,2}(m) \quad (Eq\ 3.4)$$

Des cartes T_1 ont ainsi été obtenues après retrait des projections acquises pendant le mouvement respiratoire de la souris. Le retrait de ces projections n'a pas eu d'influence notable sur la qualité des images. Cela montre la robustesse de l'encodage radial aux mouvements respiratoires chez le petit animal.

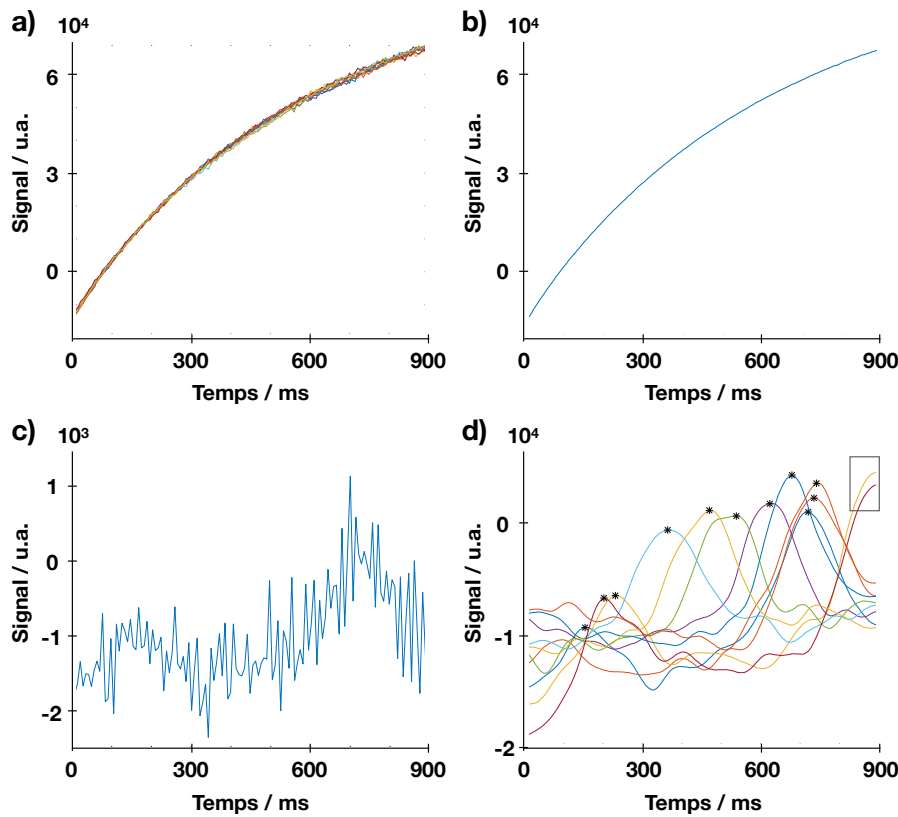


Figure 3.10: Détection des cycles respiratoires par auto-synchronisation. a) Signal d'auto-synchronisation enregistré au cours du premier train d'échos. b) Médiane du signal au cours des 128 répétitions. c) Différence entre le signal d'auto-synchronisation d'un train d'échos et la médiane. d) Détection des périodes de mouvement respiratoire après application d'un filtre gaussien lors de dix acquisitions successives du premier train d'écho. Les mouvements en marge du train d'écho ne sont pas détectés par la méthode de détection utilisée (cadre gris).

Cette méthode a aussi été utilisée pour enregistrer des cartes T_1 au cours d'une phase inspiration/expiration. A partir des données d'auto-synchronisation, la durée de cette phase a été estimée entre 200 et 300 ms. Il a alors été choisi de reconstruire 11

cartes T_1 au cours de cette phase. Pour cela, pour chaque phase détectée, 11 paquets de projections de 60 ms ont été constitués. Pour les paramètres utilisés précédemment ($TR=7ms$), un paquet contenait alors seulement 9 projections. Avec un tel TR , un trop grand nombre de répétitions auraient été nécessaires pour permettre une bonne qualité d'image en un temps compatible avec une acquisition *in vivo*. Pour cela, le TR a été réduit à 2,8 ms, permettant de constituer des paquets de 20 projections. Une acquisition d'une heure (512 répétitions) a alors permis d'obtenir une image sous-échantillonnée d'un facteur π par rapport au critère de Nyquist.

Les projections acquises en fin d'inspiration et d'expiration ont été utilisées pour reconstruire deux cartes T_1 . Grâce à une collaboration avec B. Denis de Senneville (Institut de Mathématiques de Bordeaux), des cartes de déplacement en 3D ont été créées (*Figure 3.11*), permettant de quantifier le mouvement des métastases lors de la respiration. Les métastases se développant dans le haut des poumons subissaient un déplacement plus faible ($<0,5$ mm, soit environ deux pixels) que les métastases se développant dans le bas du poumon, près du foie (environ 1 mm dans la direction antéro-postérieure).

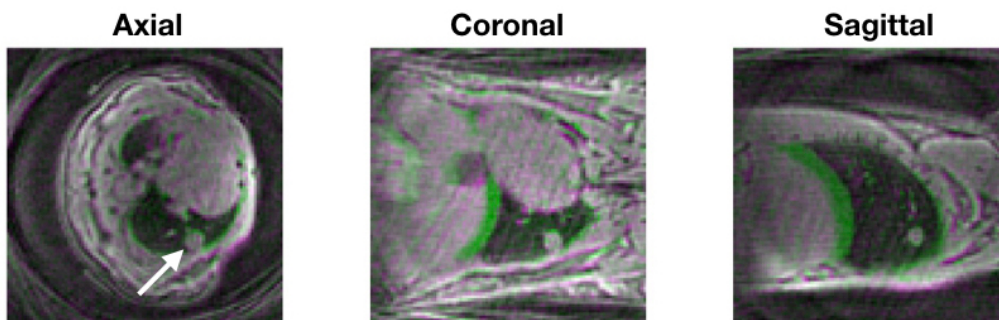


Figure 3.11: Carte de déplacement des poumons de souris comportant une métastase au cours de la respiration. La flèche blanche indique une métastase pulmonaire. La superposition des images acquises à la fin de l'expiration (vert) ou de l'inspiration (rose) a permis d'apprécier (entre autre) le déplacement de métastases pulmonaires au cours d'une respiration. (Faller, Cardiet, et al., 2019).

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, il a été montré qu'un encodage radial 3D de la séquence MP2RAGE permettait une amélioration nette de la robustesse aux mouvements respiratoires. Moyennant une modification des équations du signal, cette séquence a permis d'obtenir *in vitro* des résultats similaires à la séquence IR de référence, et *in vivo* – sur le cerveau de souris – des résultats similaires à ceux mesurés avec la séquence MP2RAGE cartésienne. Les valeurs de T_1 mesurées dans le cortex cérébral étaient cependant légèrement plus faibles que celles mesurées dans la littérature. Cette

différence pourrait provenir d'une croissance bi-exponentielle, provenant des phénomènes de transfert d'aimantation, comme montré par Rioux *et al* dans le cerveau humain (Rioux, Levesque and Rutt, 2016). En effet, le modèle utilisé pour la séquence MP2RAGE fait l'hypothèse d'une croissance mono-exponentielle de l'aimantation.

La séquence MP2RAGE radiale a alors permis d'observer l'évolution du T_1 de métastases hépatiques au cours du temps. Par sa robustesse au sous-échantillonnage, le temps d'acquisition d'une carte T_1 3D de l'abdomen de souris a pu être réduit à 9 minutes. L'encodage radial a aussi permis de détecter et de mesurer le T_1 de métastases pulmonaires chez la souris. Une méthode d'auto-synchronisation a alors été implémentée. Ceci a permis deux améliorations. Premièrement, il a été possible de supprimer les données affectées par le mouvement en vue d'améliorer la qualité des images. Comme la séquence est en cours de transfert vers une IRM 3T clinique dédiée à la recherche, cette méthode pourrait être utilisée pour réduire les artéfacts de mouvements respiratoires chez l'homme. Deuxièmement, cette méthode d'auto-synchronisation a permis de reconstruire des cartes T_1 à différents temps au cours du cycle respiratoire. Des cartes de déplacement ont pu être générées montrant des amplitudes de mouvements différentes en fonction de la localisation au sein des poumons.

En vue de mesurer le T_1 des poumons, un encodage UTE a été utilisé. Il est apparu que le rapport signal/bruit avait une grande influence sur la mesure du T_1 . De plus, des études ont montré que des temps de relaxation T_2 courts pouvaient avoir un effet considérable sur l'efficacité d'inversion (Kellman, Herzka and Hansen, 2014). Or le T_2 des poumons est extrêmement court : inférieur à 10 ms à 4,7T chez la souris (Olsson and Hockings, 2016). Comme dans notre étude, l'efficacité d'inversion était estimée idéale ($eff=1$), il est fort probable que les valeurs mesurées dans le tissu pulmonaire soient sous-estimées. Des études sont en cours pour mesurer l'efficacité d'inversion avec la séquence MP2RAGE et ainsi corriger les valeurs de T_1 .

La séquence MP2RAGE à encodage radial ou UTE peut être accélérée par sous-échantillonnage d'au moins un facteur π par rapport au critère de Nyquist sans détérioration significative de la qualité des images. Pour réduire encore plus les temps d'acquisition, des facteurs d'échantillonnage supérieurs pourraient être employés au risque d'un plus grand nombre d'artéfacts de repliements. Une reconstruction par CS devrait permettre de réduire ces artéfacts (Nam *et al.*, 2013). Une autre manière d'améliorer la résolution temporelle serait d'acquérir des cartes T_1 en 2D plutôt qu'en 3D. Ceci fait l'objet du Chapitre suivant.

3.5 Références

- Castets, C. R. *et al.* (2015) ‘Fast and robust 3D T₁ mapping using spiral encoding and steady RF excitation at 7 T: application to cardiac manganese enhanced MRI (MEMRI) in mice’, *NMR in Biomedicine*, 28(7), pp. 881–889.
- Chow, A. M. *et al.* (2012) ‘Measurement of liver T₁ and T₂ relaxation times in an experimental mouse model of liver fibrosis’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(1), pp. 152–158.
- Faller, T. L., Cardiet, C. R., *et al.* (2019) ‘Development of a 3D UTE MP2RAGE sequence for mouse pulmonary T₁ mapping at 7T’, in *Proc., ISMRM, 27 Annual Meeting*, p. 4390.
- Faller, T. L., Trotier, A. J., *et al.* (2019) ‘Radial MP2RAGE sequence for rapid 3D T₁ mapping of mouse abdomen: application to hepatic metastases’, *European Radiology*.
- Guilfoyle, D. N. *et al.* (2003) ‘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*, 49(3), pp. 576–580.
- Guo, J. *et al.* (2018) ‘Murine pulmonary imaging at 7T: T₂* and T₁ with anisotropic UTE’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(4), pp. 2254–2264.
- Kellman, P., Herzka, D. A. and Hansen, M. S. (2014) ‘Adiabatic inversion pulses for myocardial T₁ mapping.’, *Magnetic resonance in medicine*, 71(4), pp. 1428–34.
- Koktzoglou, I. (2013) ‘4D dark blood arterial wall magnetic resonance imaging: Methodology and demonstration in the carotid arteries’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(4), pp. 956–965.
- Marques, J. P. *et al.* (2010) ‘MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T₁-mapping at high field’, *NeuroImage*. Elsevier Inc., 49(2), pp. 1271–1281.
- Nam, S. *et al.* (2013) ‘Compressed sensing reconstruction for whole-heart imaging with 3D radial trajectories: A graphics processing unit implementation’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(1), pp. 91–102.
- Olsson, L. E. and Hockings, P. D. (2016) ‘In vivo measurements of T₂ relaxation time of mouse lungs during inspiration and expiration’, *PLoS ONE*, 11(12). doi: 10.1371/journal.pone.0166879.
- Ribot, E. J. *et al.* (2015) ‘Self-gated bSSFP sequences to detect iron-labeled cancer cells and/or metastases in vivo in mouse liver at 7 Tesla’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 41(5), pp. 1413–1421.

- Rioux, J. A., Levesque, I. R. and Rutt, B. K. (2016) ‘Biexponential longitudinal relaxation in white matter: Characterization and impact on T1 mapping with IR-FSE and MP2RAGE.’, *Magnetic resonance in medicine*, 75(6), pp. 2265–77.
- Saff, E. B. and Kuijlaars, A. B. J. (1997) ‘Distributing many points on a sphere’, *The Mathematical Intelligencer*, 19(1), pp. 5–11.
- Svedin, B. T. *et al.* (2018) ‘Multiecho pseudo-golden angle stack of stars thermometry with high spatial and temporal resolution using k-space weighted image contrast’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(3), pp. 1407–1419.
- Trotier, A. J. *et al.* (2015) ‘Time-resolved TOF MR angiography in mice using a prospective 3D radial double golden angle approach’, *Magnetic Resonance in Medicine*.
- Winkelmann, S. *et al.* (2007) ‘An Optimal Radial Profile Order Based on the Golden Ratio for Time-Resolved MRI’, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(1), pp. 68–76.

Chapitre 4

La séquence
MP2RAGE radiale
2D multi-coupes

4 La séquence MP2RAGE radiale 2D multi-coupes

4.1 Introduction

L'encodage radial s'est montré efficace pour améliorer la robustesse au mouvement. Le sous-échantillonnage possible des données avec cet encodage peut être utilisé afin de réduire d'un facteur 2 le temps d'acquisition d'une carte 3D. Ce temps reste cependant long pour une application clinique, ou lorsqu'il est nécessaire de visualiser un phénomène dynamique, comme le passage d'un agent de contraste.

Pour améliorer la résolution temporelle, un encodage 2D apparaît alors préférable, bien que celui-ci induise une réduction de SNR et donc de la résolution spatiale dans la dimension de coupes. La séquence VFA permettrait par exemple d'obtenir des cartes T_1 2D très rapidement. Il a cependant été montré qu'elle était trop sensible aux hétérogénéités de champ magnétique B_1^+ et aux variations du profil fréquentiel des impulsions de sélection de coupe pour être utilisée avec une implémentation 2D (Svedin and Parker, 2017). Les séquences Look-Locker 2D pourraient être une deuxième alternative : par l'utilisation de méthodes d'accélération, il est possible d'enregistrer une coupe en une seule répétition. Un article récent a par ailleurs tiré profit de la sélectivité des impulsions pour enregistrer deux coupes en une seule répétition de 6.7 s (Jiang *et al.*, 2017).

Une autre alternative pourrait être d'utiliser une séquence MP2RAGE 2D multi-coupe, combiné à un encodage radial mieux adapté à l'imagerie corps entier. L'étude présentée ici a consisté à évaluer la justesse et la robustesse de cette nouvelle méthode en vue d'une application à la cartographie T_1 rapide du petit animal.

Cette séquence a ensuite été utilisée pour mesurer l'évolution temporelle de la température sur des tubes de gadolinium. En effet, une des particularité du temps de relaxation T_1 est sa dépendance quasi-linéaire avec la température, bien que l'accroissement du T_1 avec la température dépende du tissu. Plusieurs études ont donc porté sur la possibilité d'utiliser le T_1 comme mesure de température (Quesson, de Zwart and Moonen, 2000; Svedin, Payne and Parker, 2019), pour remplacer la méthode de référence (Proton Resonance Frequency ou PRF) dans des cas spécifiques. La PRF consiste à mesurer les variations de fréquence de résonance des protons de l'eau, et ne peut donc pas être utilisée dans des environnements privés d'eau comme les tissus adipeux. De plus, comme les séquences de PRF requièrent des temps d'écho longs, la thermométrie dans des tissus à T_2^* courts comme les poumons ou les os n'est pas possible. Cependant, par rapport aux séquences de quantification du T_1 , les séquences de mesures de PRF ont l'avantage d'être extrêmement rapides.

Le but de ce chapitre était d'évaluer si, à terme, la séquence MP2RAGE 2D radiale multi-coupes pouvait être utilisée pour cartographier très rapidement le T_1 dans le corps entier, voire pour l'appliquer en thermométrie.

4.2 Développement de séquence

4.2.1 Développement de la séquence MP2RAGE 2D radiale

La séquence MP2RAGE_{TR} 2D radiale se différencie de la séquence 3D par un encodage de l'espace de Fourier sous forme de disque (*Chapitre 1, Figure 1.4*) ainsi que par l'utilisation de modules de sélection de coupe appliqués pendant les impulsions RF d'inversion et d'excitation. Par ailleurs, comme le nombre de projections à enregistrer est considérablement réduit, une coupe peut être acquise en un seul MP2RAGE_{TR}.

4.2.1.1 Choix de l'angle d'or

En encodage 2D radial, l'encodage uniforme avec un incrément d'angle $\Delta\phi = \pi/N_{\text{Pro}}$ est régulièrement utilisé (avec N_{Pro} le nombre de projections totales). Son utilisation n'est cependant pas compatible avec la séquence MP2RAGE 2D radial. En effet, pour obtenir un fort contraste T_1 , le premier train d'écho est enregistré alors que l'aimantation de plusieurs tissus s'annule. De plus, le signal varie fortement au cours de ce train d'échos. Si un encodage uniforme était utilisé, le signal varierait alors en fonction de la direction. Par exemple, sur la *Figure 4.1*, l'augmentation du signal au cours du train d'échos se traduit par une augmentation régulière du signal dans la moitié supérieure de l'espace de Fourier, de droite (0°) à gauche (180°). Comme les échos correspondent à des diamètres, le même comportement s'observe dans la partie basse de gauche (180°) à droite (360°). Il en résulte une différence de signal entre les premières et les dernières projections enregistrées (entourées en orange). Ceci induit un étalement vertical des points de l'image GRE₁. Comme la variation de l'aimantation est plus faible au cours du second train d'échos, ces artéfacts sont moins visibles sur la deuxième image (GRE₂). Le contraste des 2 images étant modifié, des erreurs surviennent sur la mesure des T_1 , comme montré sur la carte T_1 correspondante.

L'utilisation d'un angle d'or (Winkelmann *et al.*, 2007) a l'avantage de répartir les projections successives de manière isotrope. Un signal équivalent est alors conservé dans toutes les directions de l'espace de Fourier, d'où une disparition des artéfacts précédemment observés. La séquence MP2RAGE radiale 2D a donc été encodée avec un angle d'or.

Pour un schéma d'acquisition de rayons (de type UTE), l'angle séparant deux projections successives correspond à l'angle d'or, adapté à une périodicité de 360° , calculé comme suit :

$$360^\circ - \frac{360^\circ}{\varphi} \approx 137,5^\circ$$

Après avoir choisi la manière de répartir les projections à l'intérieur du disque, les paramètres de la séquence liés aux impulsions sélectives ont été optimisés.

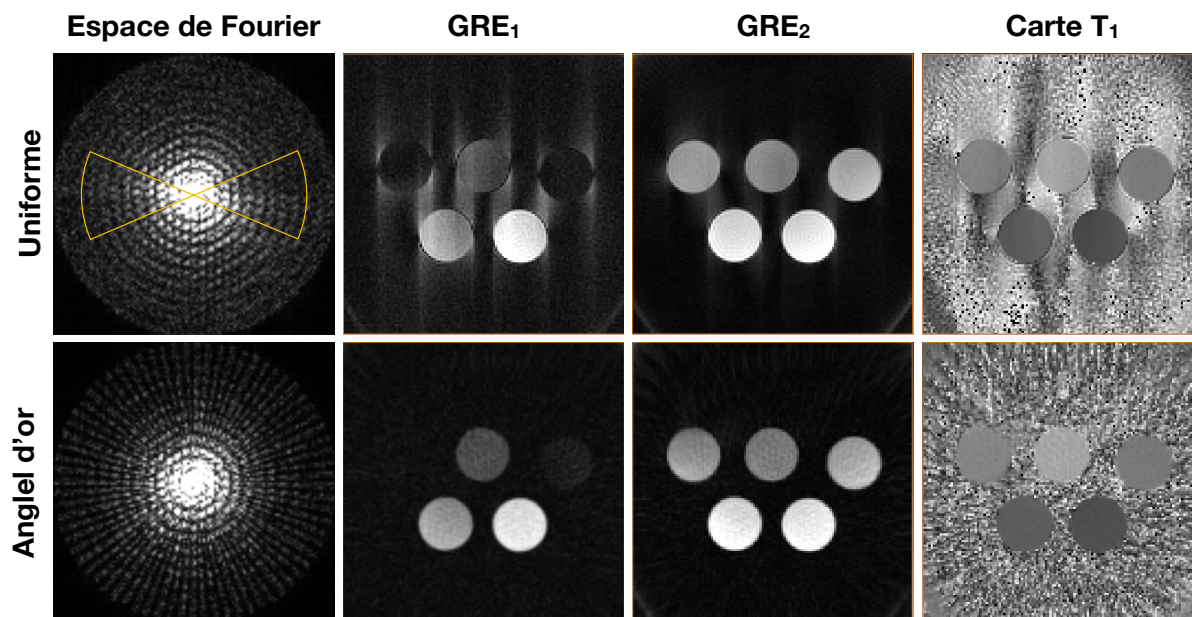


Figure 4.1 : Cartographie MP2RAGE radiale utilisant une distribution uniforme ou un angle d'or. De gauche à droite sont représentés : l'échantillonnage de l'espace de Fourier, les images GRE_1 et GRE_2 correspondantes et la carte T_1 reconstruite à partir des deux images. La zone entourée en orange met en évidence un saut de signal (ligne horizontale) dans l'espace de Fourier de l'encodage uniforme. L'encodage à l'angle d'or permet une répartition isotrope du signal.

4.2.1.2 Etude de la sélectivité spatiale des impulsions d'excitation dans les GRE

La manière la plus simple et la plus rapide de basculer un ensemble d'isochromats possédant la même fréquence de précession ω_0 est d'utiliser une impulsion RF dont le profil temporel correspond à une fonction *créneau*. Cette impulsion *créneau*, extrêmement rapide (moins de 0,1ms), est particulièrement utile en encodage UTE 3D, puisqu'elle permet de réduire le temps d'écho à son minimum.

Toutefois, lors de la sélection d'une coupe 2D, un gradient est utilisé pour modifier la fréquence de précession des isochromats. L'objectif est alors de basculer tous les isochromats dont les fréquences correspondent à la coupe d'intérêt sans perturber les autres. L'impulsion *créneau* n'est alors plus adaptée pour deux raisons. Premièrement, l'énergie déposée à l'intérieur de la coupe varie fortement en fonction de la fréquence de précession des isochromats et donc de leur position dans la direction de sélection de coupe. Ainsi, tous les isochromats de la coupe ne sont pas basculés d'un même angle. Deuxièmement, une quantité considérable d'énergie est déposée en dehors de la coupe d'intérêt, et induit un basculement d'isochromats situés en dehors de celle-ci (*Figure 4.2*). L'image résultante est donc parasitée par du signal provenant de tissus situés en dehors de la coupe.

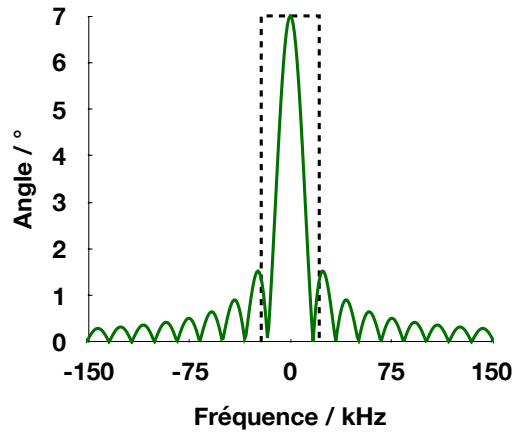


Figure 4.2 : Profil fréquentiel d'une impulsion créneau. *Le profil fréquentiel d'une impulsion créneau (vert) est comparé au profil d'une impulsion idéale (noir discontinu).*

Pour cette raison, des impulsions de forme gaussienne, hermitienne ou sinus cardinal à trois lobes (sinc^3), qui ont une meilleure sélectivité en fréquence, peuvent être employées. La *Figure 4.3* permet de comparer, pour une même bande passante, les profils temporels et fréquentiels pour ces différentes impulsions. Les profils temporels mettent en évidence les durées d'impulsions. Tous les isochromats situés au centre de la coupe reçoivent l'énergie nécessaire à leur basculement d'un angle donné. Cependant, même avec ces trois types d'impulsions, l'angle de bascule varie en fonction de la position dans la direction de sélection de coupe. Par exemple, pour un angle de bascule fixé à 7° , les isochromats situés aux extrémités de la coupe, ne seront basculés que de 3° environ ; pour les autres positions, l'angle dépend du profil de coupe utilisé.

Parmi les trois profils d'impulsion, le profil fréquentiel de l'impulsion sinc^3 a l'avantage de se rapprocher le plus du profil idéal. Le profil gaussien a quant à lui l'avantage d'être le plus court.

Lors de la création de la table de correspondance, les équations utilisées pour estimer le signal des images GRE_1 et GRE_2 partent de l'hypothèse que tous les isochromats, à l'intérieur de la coupe d'intérêt, ont été basculés avec le même angle, et que les isochromats situés en-dehors n'ont pas été perturbés. Cependant, l'angle de bascule effectif des isochromats dépend de leurs positions dans la direction de coupe. Or il a été montré (Chapitre 2, *Figure 2.4*) que l'angle de bascule influençait la courbe de correspondance. Un biais dans les valeurs de T_1 mesurées peut donc apparaître en raison de l'écart entre l'angle de bascule effectif, lié au profil d'excitation (*Figure 4.3*), et l'angle désiré.

En vue de corriger cette erreur, la forme de l'impulsion a été prise en compte dans le calcul de la courbe de correspondance. Pour cela, le profil fréquentiel de chacune des impulsions RF a tout d'abord été simulé² sur un intervalle étendu à deux fois la bande passante d'excitation. Ainsi, avec une bande passante de 21,6 kHz et une résolution fréquentielle de 100 Hz, le profil contient $N_\alpha = 4320$ valeurs d'angles de bascule α . Le signal de chaque écho a ensuite été évalué pour chacune des N_α valeurs d'angle du profil de coupe simulé. Le signal d'une image GRE a alors été calculé comme la somme des signaux des N_α positions. Le signal d'une image correspondait alors à la moyenne des n échos du train :

$$GRE(T_1) = \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n \sum_{i=1}^{N_\alpha} GRE_{TI}(T_1, m, \alpha_i) \quad (Eq\ 4.1)$$

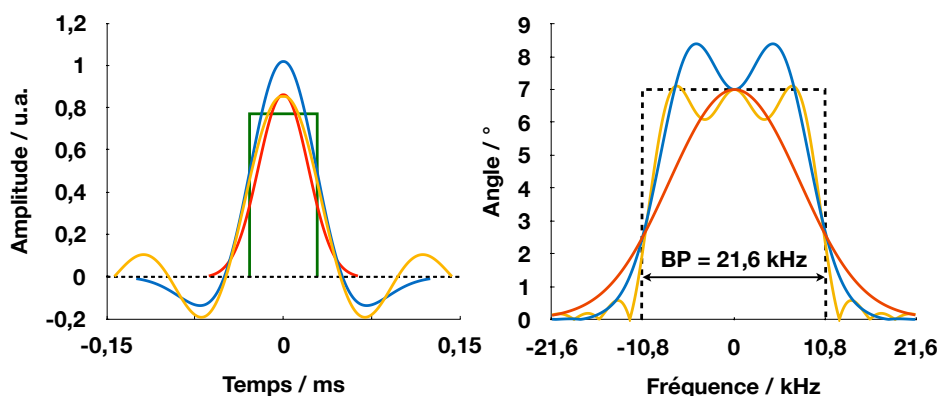


Figure 4.3 : Etude de la qualité de sélection de coupe en fonction de l'impulsion RF choisie. a) Représentation du profil d'impulsions dans le domaine temporel pour les impulsions hermitienne (bleue), sinus cardinal (jaune), gaussienne (rouge) et créneau (vert). b) Représentation du profil fréquentiel correspondant – excepté pour l'impulsion créneau – sur un intervalle étendu à deux fois la bande passante d'excitation pour mettre en évidence l'excitation non désirable en dehors de la coupe d'intérêt. Le profil fréquentiel de l'impulsion idéale est représenté en noir discontinu.

² Code Matlab de Brian Hargreaves avec approximation des petits angles.
https://github.com/mribri999/MRSignalsSeqs/blob/master/Lecture-Examples/exampleB1_17.m

4.2.1.3 Etude de la sélectivité des impulsions d'inversion

L'impulsion d'inversion utilisée dans la séquence MP2RAGE 3D était une impulsion adiabatique (sécante hyperbolique, 10ms). Son profil est différent de ceux utilisés pour l'excitation : plutôt qu'une simple modulation de l'amplitude, la phase est aussi modulée. De cette manière contrairement aux impulsions conventionnelles, les différentes fréquences sont excitées à des moments différents. Ce type d'impulsion a l'avantage d'être plus robuste aux hétérogénéités de champ magnétique que les impulsions conventionnelles. Cette impulsion a donc été utilisée pour la séquence MP2RAGE 2D.

4.2.2 Développement de la séquence MS-MP2RAGE : Accélération par une acquisition multi-coupe

Profitant de la sélectivité des excitations, une séquence MP2RAGE multi-coupes (MS-MP2RAGE) a été développée, afin d'accélérer l'acquisition d'un volume d'intérêt. En effet, la séquence MP2RAGE contient plusieurs délais qui permettent à l'aimantation de relaxer. Ces délais ont été utilisés pour encoder le signal de cinq autres coupes (*Figure 4.4*).

Afin d'obtenir des délais suffisamment longs pour enregistrer les GRE des autres coupes, la durée des trains d'échos a été réduite de 900 à 640 ms *via* une réduction du TR (entre deux impulsions α successives) de 7 à 5 ms. Cette opération a nécessité une augmentation de la bande passante en réception de 50 à 100 kHz, ce qui a pu introduire un bruit supplémentaire. Les coupes ont alors été acquises de manière entrelacée pour éviter une perturbation du signal par les coupes adjacentes.

De manière générale, le délai entre une impulsion d'inversion et le train d'écho GRE₁ correspondant est devenu suffisamment long (670 ms) pour enregistrer le train d'écho (GRE₁ ou GRE₂) d'une autre coupe. Par ailleurs, le délai entre les deux trains d'échos GRE₁ et GRE₂ est devenue suffisamment long (1360 ms) pour enregistrer deux trains d'échos d'autres coupes. Ainsi, les trains GRE₁ des coupes 3 et 5 ont pu être enregistrés entre les trains GRE₁ et GRE₂ de la coupe 1. Les inversions correspondantes ont été effectuées juste avant les trains GRE₁ des coupes 1 et 3, respectivement. Les trains GRE₂ des coupes 3 et 5 ont été enregistrés après le train GRE₂ de la coupe 1. Après l'acquisition du train GRE₂ de la coupe 5, un délai permettait la remontée de l'aimantation. Ce délai a alors été utilisé pour enregistrer, de la même manière, trois autres coupes (2, 4 et 6). Pour réduire le temps d'acquisition, l'inversion de la coupe 2 a été effectuée avant le train GRE₂ de la coupe 5.

De cette manière, il a été possible de mesurer simultanément les T₁ de six coupes en un seul MP2RAGE_{TR}, soit neuf secondes (avec TI1-TI2 = 1000-3000 ms). La méthode rapide de reconstruction de la séquence MP2RAGE a permis de reconstruire les cartes T₁ des six coupes en moins de deux secondes.

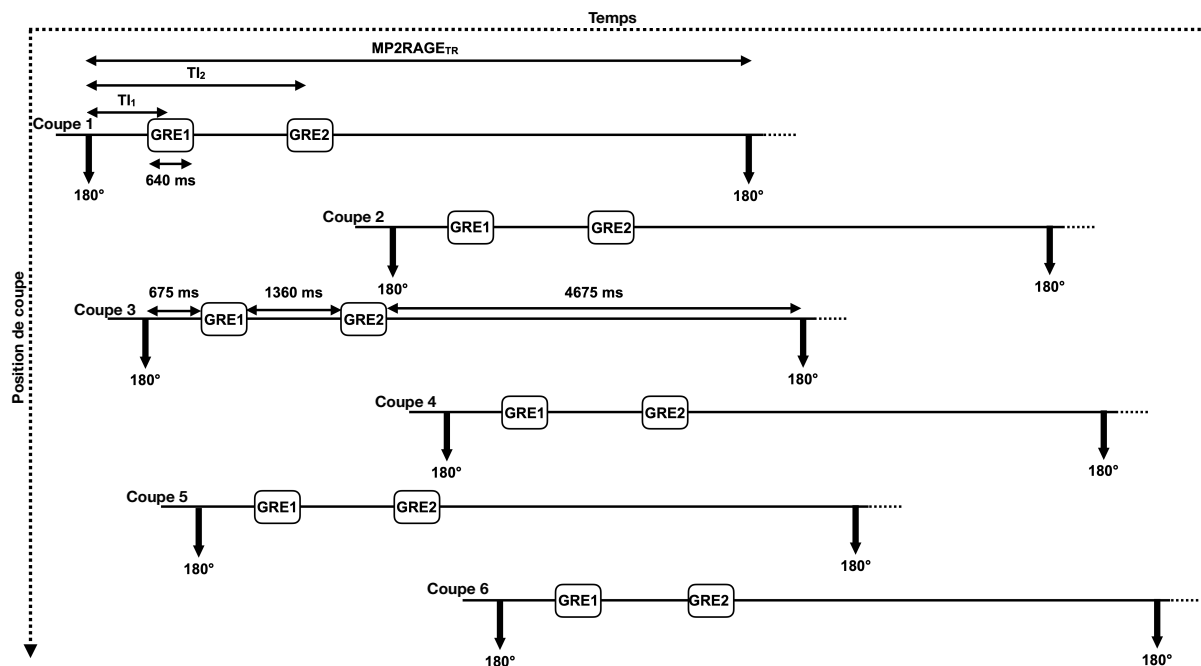


Figure 4.4: Chronogramme de la séquence MS-MP2RAGE. La séquence MS-MP2RAGE permet d'acquérir six coupes simultanément. Les coupes ont été enregistrées de manière entrelacées : les coupes 1, 3 et 5 ont été acquises en premier, les coupes 2, 4 et 6 ont été enregistrées ensuite.

4.3 Résultats

4.3.1 Résultats *in vitro*

4.3.1.1 Choix du profil d'impulsion

Des images MP2RAGE ont tout d'abord été acquises en utilisant les trois différents profils d'impulsion (gaussien, hermitien et sinc3) sur un fantôme contenant des tubes à différentes concentrations de gadoteridol. Les cartes T_1 ont alors été reconstruites en tenant compte, ou pas, du profil des impulsions d'excitation (α). Pour les trois impulsions, gaussienne, hermitienne et sinc3, la bande passante était de 21,6 kHz mais les durées d'impulsion étaient de 0,13 ms, 0,25 ms et 0,64 ms, respectivement.

Sans prise en compte du profil de coupe, les valeurs de T_1 mesurées avec une impulsion gaussienne étaient plus élevées que celles mesurées avec les deux autres types d'impulsions (Figure 4.5). La prise en compte du profil a permis d'obtenir des valeurs similaires pour les trois impulsions. Il semble y avoir une légère surestimation, inférieure à 5%, du T_1 par rapport à la mesure d'Inversion-Récupération.

Si la durée de l'impulsion d'excitation devient un facteur limitant, il est possible de privilégier une impulsion gaussienne. L'impulsion créneau est, quant à elle, trop peu sélective spatialement pour être utilisée.

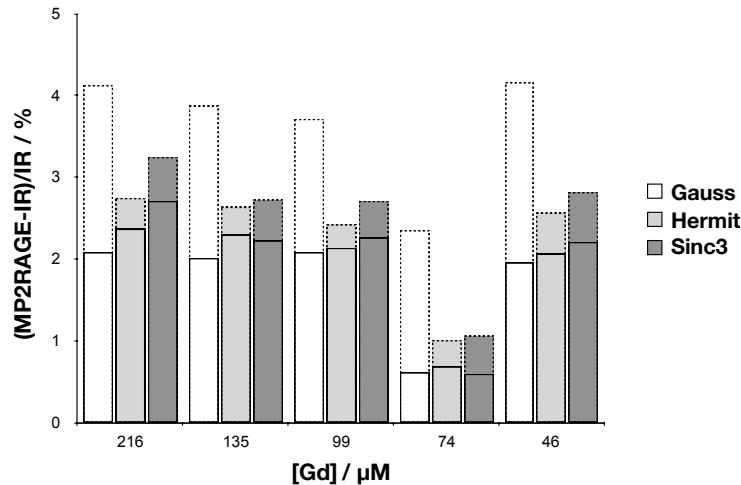


Figure 4.5 : Effet de l'utilisation du profil fréquentiel des impulsions pour corriger les cartes T_1 MP2RAGE. L'écart relatif des T_1 mesurés par la séquence MP2RAGE par rapport à la séquence d'IR sont indiqués en pointillés lorsque les T_1 n'ont pas été corrigés par le profil d'impulsion et en trait plein lorsque cette correction a été effectuée.

4.3.1.2 Optimisation de la sélectivité d'inversion

Pour remplacer une acquisition 3D par une acquisition multi-coupe 2D, l'idéal serait d'assurer une contiguïté entre les coupes 2D. A défaut, il faudrait réduire au minimum l'espace entre deux coupes adjacentes.

L'inversion de l'aimantation d'une coupe ne doit cependant pas perturber l'aimantation des coupes adjacentes. Les impulsions d'inversion doivent donc être les plus sélectives possible. Toutefois, comme les impulsions d'excitation ne sont pas idéales (sinc3, par exemple) et perturbent les isochromats situés à l'extérieur de la coupe d'intérêt (Figure 4.6), la section inversée doit être plus épaisse que la coupe d'intérêt.

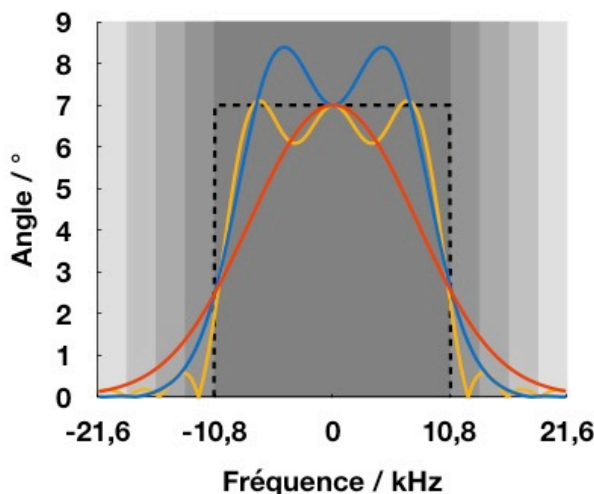


Figure 4.6: Sélectivité de l'impulsion d'inversion. Les rectangles gris représentent la portion inversée. Les sélectivités de l'inversion par rapport à la coupe d'imagerie (en pointillés) sont de 100, 125, 150, 175 et 200 % (du plus foncé au plus clair). Les profils des impulsions hermitienne, sinc3, et gaussienne, sont représentées en bleu, jaune et rouge, respectivement.

La *Figure 4.7* montre l'effet de six sélectivités d'inversion différentes sur la mesure du T_1 pour les trois impulsions RF d'excitation (appliquées lors des GRE_1 et GRE_2). L'épaisseur de la coupe d'inversion a été soit ajustée à la même épaisseur que la coupe (idéale) d'intérêt (100%), soit plus large : entre 125% et 1000%. Une forte sous-estimation du T_1 a ainsi été observée lorsque l'épaisseur de la coupe d'inversion était égale à l'épaisseur de la coupe d'excitation. Une différence est aussi apparue entre les trois profils d'excitation, malgré la prise en compte de leurs profils dans la reconstruction de la carte T_1 (selon l'équation (Eq 4.1)). En effet, l'énergie déposée à l'extérieur de la coupe par l'impulsion sinc3 est plus faible que celle déposée par les impulsions hermitienne et gaussienne, limitant ainsi le biais des valeurs de T_1 .

La *Figure 4.7* montre que pour une impulsion sinc3, le T_1 augmente avec l'épaisseur de la coupe d'inversion jusqu'à atteindre une valeur stable pour une épaisseur de coupe de 150%. Les valeurs de T_1 mesurées avec une impulsion sinc3 et une épaisseur supérieure à 150% surestiment légèrement le T_1 . En comparaison, le T_1 mesuré avec une épaisseur de 125% est plus juste. Cependant, cette réduction du biais témoigne d'une inversion encore trop sélective. D'où une préférence pour les inversions supérieures à 150%. Pour les impulsions hermitienne et gaussienne, la stabilisation des mesures de T_1 était obtenue pour des épaisseurs supérieures à 175 et 200 %, respectivement.

Les mesures ultérieures ont donc été effectuées avec une impulsion d'excitation sinc3 et une inversion adiabatique (sécante hyperbolique) d'une sélectivité de 150%.

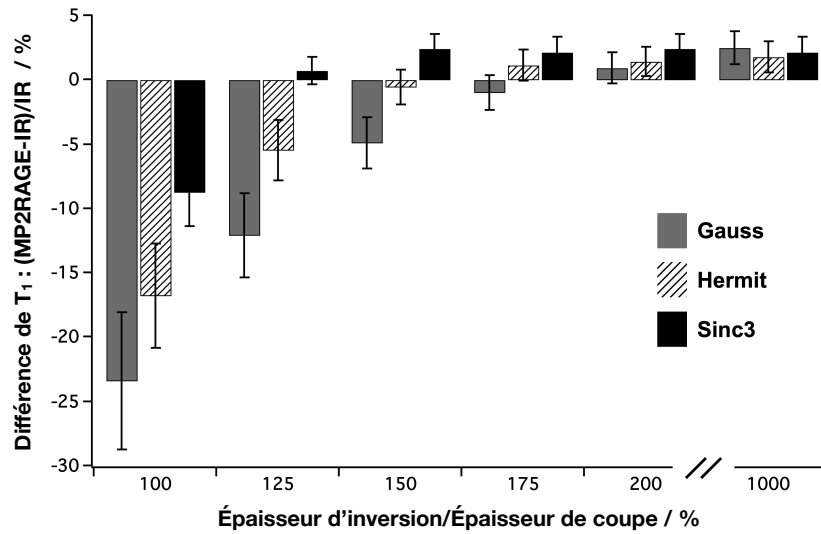


Figure 4.7 : Effet de l'épaisseur d'inversion sur la mesure du T_1 . La différence relative entre les valeurs de T_1 obtenues par les méthodes MP2RAGE et IR est représentée, en pourcentage du T_1 , pour différentes épaisseurs de coupe d'inversion (elle-même exprimée en pourcentage de l'épaisseur de coupe d'imagerie).

4.3.1.3 Optimisation de l'espace entre les coupes

Suite à l'optimisation de la sélectivité de la coupe d'inversion, l'espace entre les coupes adjacentes a été optimisé. La *Figure 4.8* montre clairement une perturbation du T_1 lorsque deux coupes adjacentes sont jointives, même avec une acquisition entrelacée des coupes. Pour l'inversion de 150% utilisée, il est donc préférable d'utiliser un intervalle correspondant à 50% de l'épaisseur de coupe imagée.

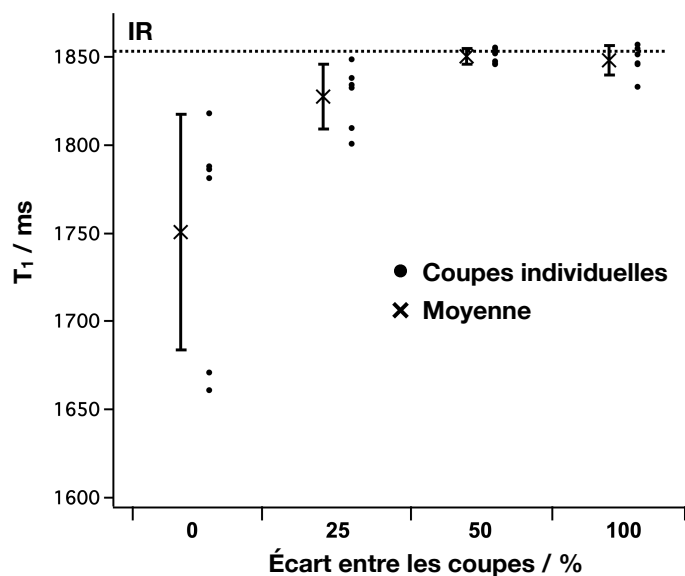


Figure 4.8: Effet de l'écart inter-coupes sur les mesures de T_1 . Mesure des T_1 (points) sur six coupes différentes avec la séquence MS-MP2RAGE à l'intérieur d'un tube contenant du gadolinium à $75 \mu M$ (1850 ms mesurée avec la méthode d'IR, ligne en pointillés). Des écarts inter-coupes, égaux à 0, 25, 50 ou 100% de l'épaisseur de coupe, ont été utilisés. Pour chaque écart, le T_1 moyen (croix) et l'écart type sur les six coupes ont été mesurés.

4.3.1.4 Effets des paramètres de séquence

Après avoir fixé les paramètres spécifiques de cette nouvelle méthode (angle des projections, profils d'excitation et d'inversion et géométrie des coupes), l'influence de paramètres généraux de la séquence MP2RAGE a été évaluée (TI_1 , TI_2 , $MP2RAGE_{TR}$ et angle α).

Au cours du développement des séquences MP2RAGE 3D cartésienne et radiale, différents paramètres de la séquence avaient déjà été modifiés pour observer leur éventuelle influence sur les valeurs de T_1 . A part une sous-estimation des valeurs de T_1 pour un $MP2RAGE_{TR}$ trop court, aucun effet particulier n'avait été observé.

Après développement, la rapidité de la séquence MP2RAGE 2D a alors été mise à profit pour une étude plus large de l'influence des différents paramètres sur la mesure de T_1 . Les quatre paramètres TI_1 , TI_2 , $MP2RAGE_{TR}$ et α ont été modifiés séparément. Globalement, les valeurs de ces quatre paramètres n'influencent que très peu les valeurs de T_1 obtenus pour une gamme de 900 à 1900ms. Cette étude témoigne donc d'une grande robustesse de la séquence aux modifications de paramètres pour des études *in vitro*.

4.3.1.5 Justesse et répétabilité de la séquence *in vitro*

Suite aux différentes optimisations, cette séquence a permis de mesurer le T_1 de 6 coupes en un seul MP2RAGE_{TR}.

Les mesures de T_1 *in vitro* obtenues avec la séquence MP2RAGE 2D multi-coupes ont alors été comparées à celles obtenues par inversion-récupération. Un écart inférieur à 1% a été mesuré.

Comme l'aimantation longitudinale est maximale avant la première répétition, l'hypothèse d'une aimantation en régime permanent $m_{z,ss}$ inférieure à M_0 peut ne pas être valable pour la première carte T_1 enregistrée. Les variations de T_1 entre les trois premières répétitions a donc été étudiées pour des T_1 inférieurs à 2000 ms (T_{I_1} - T_{I_2} -MP2RAGE_{TR} = 1000-3000-9000 ms). Cette étude (*Figure 4.9*) montre que le régime permanent est atteint dès la deuxième répétition. Les valeurs de T_1 sont légèrement plus élevées lors de la première répétition, toutefois l'écart entre les T_1 de la première répétition et des répétitions suivantes reste inférieur à 2% pour des T_1 inférieurs à 2 s.

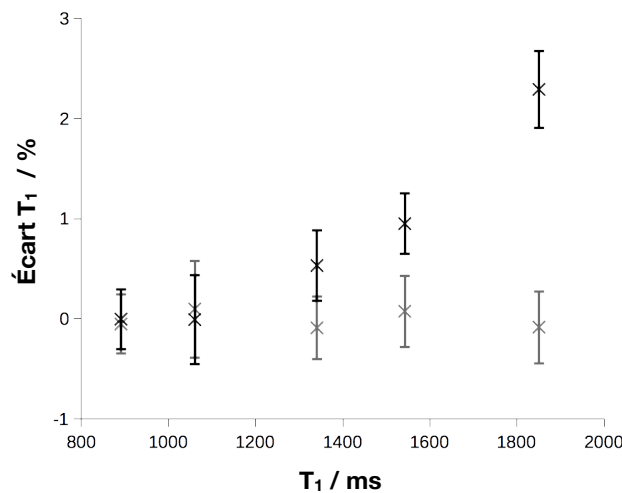


Figure 4.9 : Évolution des valeurs de T_1 obtenues au cours des trois premières répétitions de la séquence MP2RAGE 2D. *En noir est représenté l'écart relatif mesuré entre les valeurs de T_1 obtenues pour les deux premières répétitions. En gris, cet écart a été mesuré entre la deuxième et la troisième répétition. On constate que le régime permanent est atteint dès la deuxième répétition.*

4.3.2 Résultats *in vivo*

Après validation *in vitro*, la séquence a été testée *in vivo*, d'abord pour cartographier le cerveau puis l'abdomen de souris saines. Elle a ainsi permis de suivre l'évolution du T_1 au cours du temps et donc d'évaluer la reproductibilité des valeurs de T_1 .

4.3.2.1 Évolution du T_1 au cours du temps

La nouvelle méthode MS-MP2RAGE 2D a été appliquée sur le cerveau et sur l'abdomen de souris à 7T, avec une épaisseur de coupe de 1,5 mm et un FOV=(30 mm)², résolution spatiale : (312 μ m)². Six coupes ont donc pu être enregistrées toutes les 9s pendant 30 minutes (avec 200 répétitions).

La *Figure 4.10* montre un T_1 stable au cours du temps. Des mesures semblent cependant montrer une légère baisse du T_1 – de l'ordre de 2% dans le cortex et 1% dans le mésencéphale – au cours des 30 minutes d'acquisition. Cette baisse pourrait être attribuée à une légère baisse de température corporelle des animaux anesthésiés. En effet, une sonde thermique anale a permis d'enregistrer une diminution de 1°C de la température corporelle au cours de l'expérience.

En revanche, le T_1 varie fortement au niveau du foie (où le T_1 est de l'ordre de 1000 ms) : un écart-type de 50 ms a été mesuré, soit 5% de la valeur de T_1 et des variations rapides de 200 ms ont été observées.

Les faibles variations du T_1 dans le cerveau et les muscles dorsaux montre la stabilité de la mesure au cours du temps, en l'absence de mouvements. Les variations du T_1 du foie démontrent, pour leur part, un manque de robustesse de la séquence aux mouvements respiratoires. En effet, si l'encodage radial permet d'obtenir une bonne robustesse aux mouvements à l'intérieur du plan, cet encodage est sensible aux mouvements ayant lieu dans la direction de coupe. En particulier, le mouvement respiratoire peut déplacer les tissus entre l'inversion de l'aimantation et l'acquisition de la première image GRE₁. A cause de la sélectivité de l'inversion, une partie de l'aimantation des tissus imagés pourrait ne pas être inversée. Les variations de T_1 peuvent aussi être dues à des mouvements apparus entre l'inversion et l'acquisition de la deuxième image ou entre les acquisitions des deux images GRE.

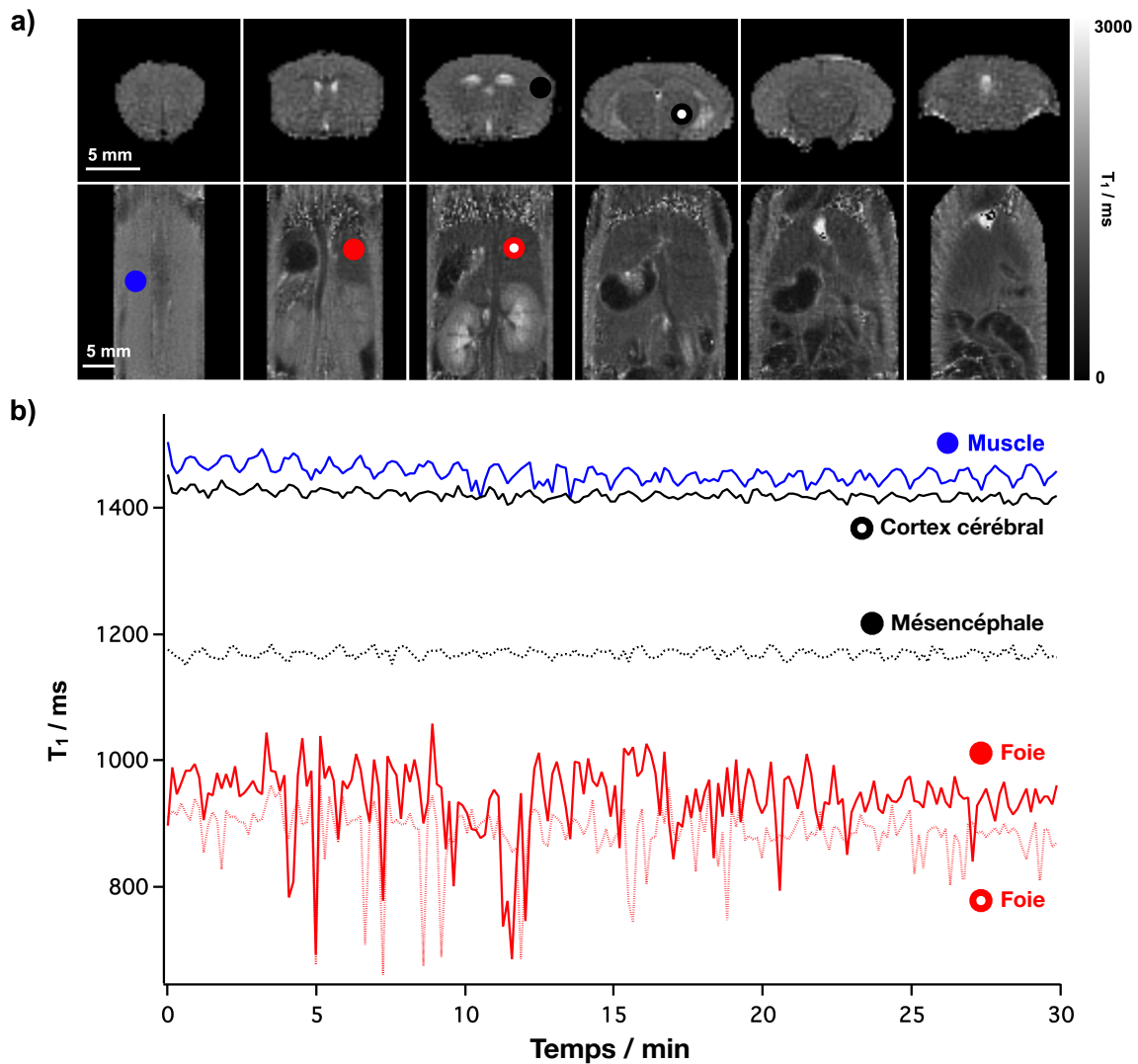


Figure 4.10 : Evolution du T_1 mesuré par la séquence MS-MP2RAGE 2D au cours de 30 minutes d'acquisition sur le cerveau et l'abdomen de souris.
a) six coupes axiales de cerveau de souris (haut) et six coupes coronales d'abdomen de souris (bas). b) Variation du T_1 sur des régions d'intérêt placées dans le cortex (noir continu), dans le mésencéphale (noir discontinu) ou au niveau du muscle dorsal (bleu) et deux régions différentes du foie (rouge).

4.3.2.2 Amélioration du signal et de la résolution spatiale

Comme le montre la *Figure 4.10*, en l'absence de mouvement, seules de faibles variations de T_1 sont enregistrées sur une même région d'intérêt au cours du temps (contenant des dizaines de pixels). Toutefois, pour un pixel en particulier, des variations beaucoup plus importantes sont enregistrées. Ainsi, des écarts-types de 100 ms ont pu être mesurés sur des coupes de 1 mm du cerveau de souris du fait d'un faible SNR des images 2D initiales (*Figure 4.11, a*).

Pour améliorer la résolution spatiale effective de l'image, il serait possible d'utiliser une méthode de fenêtre glissante. Cette méthode consiste à utiliser les projections de plusieurs répétitions successives de la séquence pour générer une seule image. Cette méthode permet une amélioration du SNR et donc une amélioration de la résolution spatiale effective. Si, de plus, des projections différentes sont enregistrées d'une répétition à l'autre, la mise en commun de ces projections permet de réduire de potentiels artéfacts de repliement. Pour pouvoir profiter de ces deux avantages, en plus de conserver un angle d'or entre les projections d'un train d'écho, un angle d'or a aussi été introduit entre la dernière projection de la répétition N et la première projection de la répétition N+1.

Cette méthode a été utilisée pour améliorer la résolution spatiale de cartes T_1 enregistrées sur le cerveau (*Figure 4.11, b*). Une fenêtre glissante sur 8 répétitions successives a été utilisée. L'écart type moyen entre deux cartes T_1 sur le cerveau a alors été réduit de 100 à 30 ms (*Figure 4.11, c et d*). Elle a cependant l'inconvénient de moyennner le signal sur plusieurs répétitions et donc de nuire à la résolution temporelle. Cette méthode ne peut donc pas être utilisée pour observer des variations rapides de T_1 (lors de l'injection d'un agent de contraste par exemple).

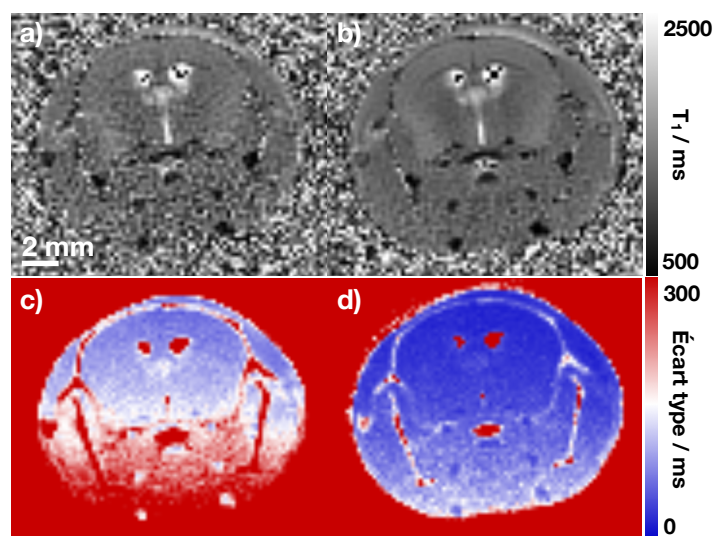


Figure 4.11 : Coupe axiale 2D de cerveau de souris enregistrée avec la séquence MS-MP2RAGE 2D au cours de 200 répétitions (30 minutes). *a,b*) Cartographie T_1 , *c,d*) écart type de T_1 sur 30 minutes ; *a,c*) reconstruction avec les données acquises en un seul MP2RAGETR, *b,d*) reconstruction avec une fenêtre glissante sur 8 répétitions.

4.3.3 Preuve de concept de thermométrie *in vitro*

La séquence MS-MP2RAGE a l'avantage de permettre une mesure rapide du T_1 : 6 coupes en 9s. Elle est donc d'un intérêt considérable pour la quantification et le suivi de processus rapides.

Cet avantage pourrait être mis à profit pour mesurer la température à intervalle régulier lorsque la mesure de phase par PRF est impossible. La séquence MS MP2RAGE 2D a donc été évaluée pour mesurer de fortes élévations de température *in vitro*.

Un système de chauffage par bain-marie a été confectionné au laboratoire grâce à une imprimante 3D (*Figure 4.12*). Trois tubes contenant un mélange de gel d'agarose (0,5%) et de Gadotéridol à différentes concentrations ont été préparés et un quatrième tube a servi à placer une sonde thermique (Luxtron) pour corrélérer les valeurs de T_1 à des valeurs de température. L'eau circulante a été chauffée de 1°C à 60°C pendant 50 minutes puis de 60°C à 80°C pendant les 40 minutes suivantes. Ce système a permis de faire varier la température des tubes entre 10°C et 60°C. L'évolution du T_1 des trois tubes a été mesurée au cours du chauffage par la séquence MS-MP2RAGE 2D sur six coupes de 3mm chacune, séparées de 1,5 mm. Des coupes axiales permettaient de mesurer le T_1 des 3 tubes simultanément. Une de ces coupes englobait l'extrémité de la sonde thermique.

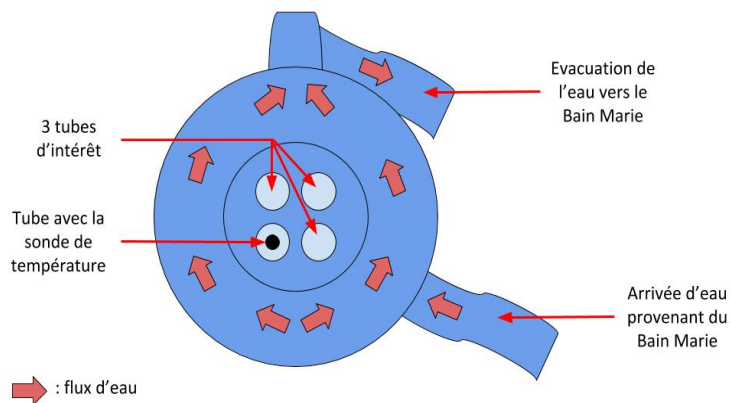


Figure 4.12: Schéma du dispositif de chauffage

4.3.3.1 Mesure de la relation linéaire entre le T_1 et la température

Pour chacun des trois tubes, une augmentation linéaire du T_1 avec la température (mesurée par la sonde) a été mesurée (*Figure 4.13*). De grandes variations de T_1 ont été mesurées d'une part car la température a évolué sur une large amplitude, d'autre part car les paramètres choisis pour la séquence MS-MP2RAGE 2D permettaient la mesure de T_1 compris entre 400 ms et 2500 ms. Le T_1 du tube contenant la concentration la plus faible en gadolinium n'a donc pas pu être mesuré correctement au-dessus de 40°C.

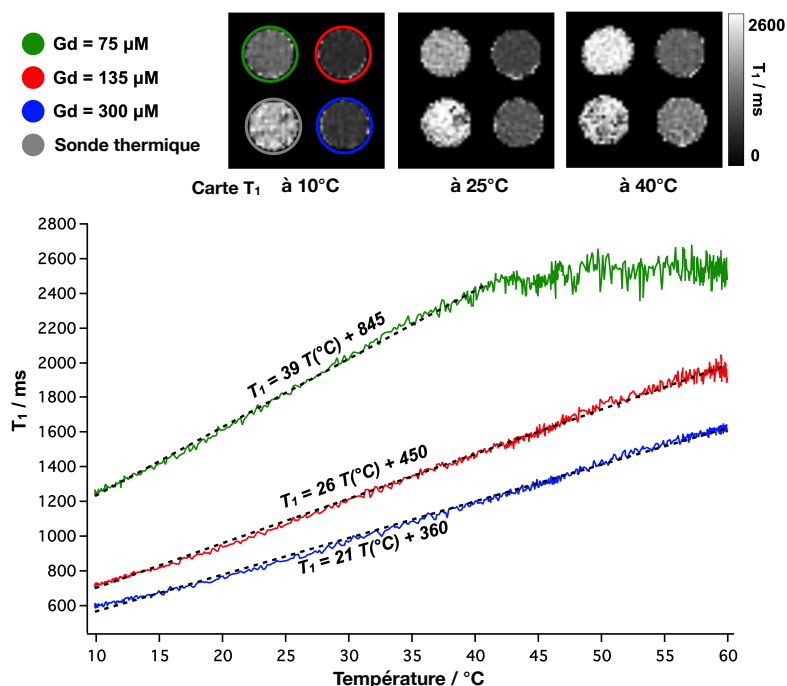


Figure 4.13: Relation linéaire entre le T_1 et la température. Le T_1 de trois tubes contenant du gadolinium à différentes concentrations a été mesuré au cours d'une élévation de température. Dans les trois tubes, le T_1 semble augmenter de façon linéaire lorsque la température augmente. Les paramètres utilisés dans la séquence ne permettant pas de mesurer le T_1 au-dessus de 2500 ms, seules les mesures jusqu'à 40°C ont été prises en compte pour le tube à la plus faible concentration en gadolinium (75µM, vert).

4.3.3.2 Estimation de la température à partir du T_1

L'expérience a été répétée sur trois jours différents. En se basant sur la relation de linéarité entre le T_1 et la température, précédemment mise en évidence sur les trois tubes (*Figure 4.13*), il a été possible, lors d'une quatrième expérience, d'estimer cette fois-ci la température à partir du T_1 mesuré dans les tubes (*Figure 4.14*).

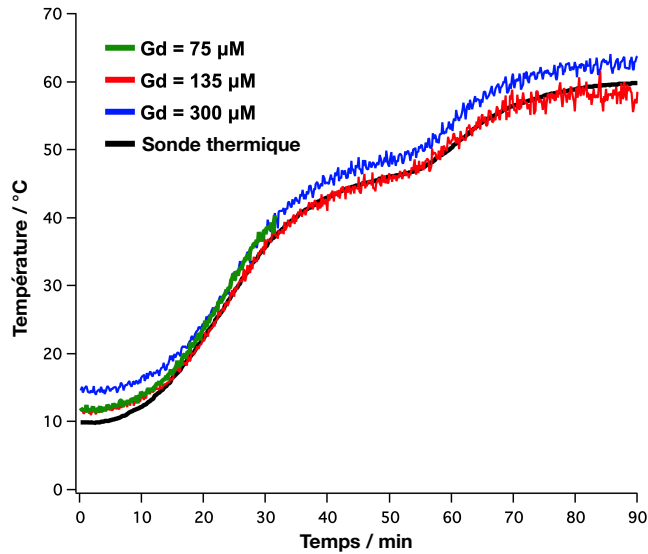


Figure 4.14 : Estimation de la température à partir des mesures de T_1 . Les valeurs de T_1 sont estimées à partir des relations linéaires précédemment établies (dans la Figure 4.13).

4.3.3.3 Détermination d'un coefficient de dépendance en température (TDC)

Les pentes $\frac{\Delta T_1}{\Delta T^\circ}$ mesurées entre le T_1 et la température ont ensuite été reportées en fonction du T_1 de ces tubes à 30°C. Il semble exister une relation de proportionnalité entre ces deux valeurs (Figure 4.15).

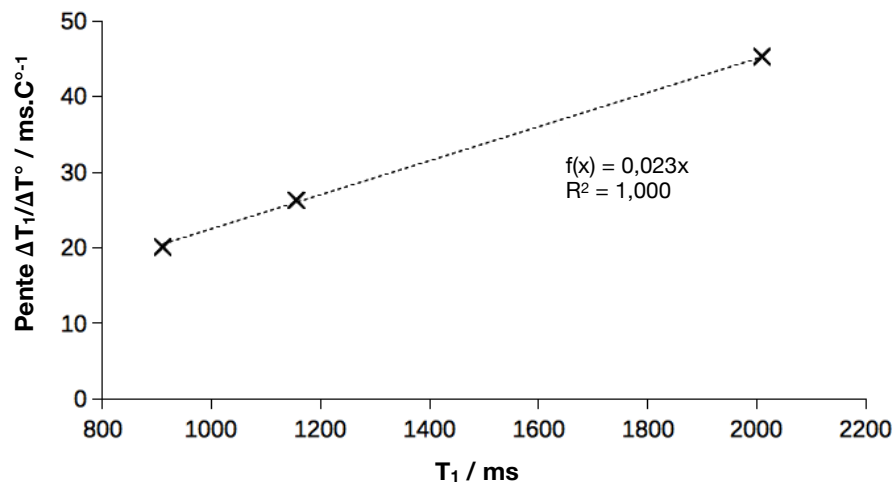


Figure 4.15: Relation de proportionnalité entre la pente $\frac{\Delta T_1}{\Delta T^\circ}$ et le T_1 .

En considérant à la fois la linéarité de l'accroissement du T_1 avec la température et cette hypothèse de proportionnalité entre la pente $\frac{\Delta T_1}{\Delta T^\circ}$ et le T_1 des tubes de gadolinium à 30°C, l'évolution du T_1 , au sein d'un gel d'agarose de composition identique à celui utilisé dans notre étude, pourrait donc être caractérisée par un unique coefficient de dépendance en température (TDC). Ce coefficient – introduit en 1987 par Nelson et Tung (Nelson and Tung, 1987) – consiste en un coefficient de proportionnalité entre le T_1 à une température donnée et le coefficient d'accroissement du T_1 avec la température. Pour déterminer le TDC, la relation suivante doit être établie :

$$TDC(T^2) = \frac{a}{T_1(T^2)} = \frac{a}{T_1(T^1) + a(T^2 - T^1)} = \frac{1}{\frac{1}{TDC(T^1)} + (T^2 - T^1)} \quad (Eq\ 4.2)$$

où a est l'accroissement linéaire du T_1 avec la température, T^1 et T^2 sont deux températures différentes, et $TDC(T)$ est le coefficient de dépendance en température à une température donnée.

On pose $TDC_0 = TDC(0^\circ C)$. Ainsi, après avoir déterminé le TDC_0 suivant l'équation (Eq 4.2) à partir du TDC (30°C), il est alors possible de calculer le coefficient linéaire a à partir du T_1 mesuré à une température T (en °C) donnée :

$$a = \frac{T_1}{\frac{1}{TDC_0} + T}$$

Dans le cas du gel d'agarose utilisé, $1/(TDC_0) = 15,4^\circ C$.

A partir d'une carte T_1 enregistrée à une température initiale (37°C par exemple) et du TDC_0 , il serait alors possible de déterminer une carte d'accroissement du T_1 sans connaître la concentration en gadolinium *a priori*.

4.4 Conclusion

Durant cette partie du travail de thèse, une séquence MS-MP2RAGE 2D a été développée et implémentée à 7T. Cette séquence a alors été optimisée et caractérisée *in vitro* et *in vivo* et permis d'estimer des variations de température sur des tubes de gadolinium. Les délais de la séquence ont été adaptés pour obtenir les cartes T_1 de six coupes en 9 s.

La séquence MS-MP2RAGE 2D a l'avantage d'être particulièrement rapide par rapport à la méthode Look-Locker. L'encodage multi-coupes permet en effet une accélération d'un facteur 2 (6 coupes en 9 s, soit 1,5 s/coupe) par rapport à la méthode Look-Locker présentée par Jiang *et al* (3,35 s/coupe) (Jiang *et al.*, 2017). En outre, la reconstruction des cartes T_1 via une courbe de correspondance est particulièrement rapide par rapport à la méthode d'ajustement de courbe (moindres carrés) utilisée dans

le cas de la séquence Look-Locker. La séquence MS-MP2RAGE est en revanche plus sensible que cette dernière aux variations d'efficacité d'inversion et de transfert d'aimantation. Il pourrait donc être nécessaire de déterminer une carte d'efficacité de l'inversion. Une étude est en cours en vue d'utiliser un troisième écho pour mesurer l'efficacité de l'inversion et corriger les valeurs de T_1 .

Comparé à la séquence VFA, qui pourrait fournir très rapidement des cartes T_1 2D, l'utilisation d'une inversion dans la séquence MS-MP2RAGE 2D lui confère une meilleure robustesse aux hétérogénéités de champ B_1 , puisque le contraste T_1 est plus important. Toutefois, il semble que certains tissus puissent induire une réduction de l'efficacité de l'inversion, d'où une sous-estimation du T_1 .

Cette séquence apparaît finalement comme attrayante tant pour l'imagerie préclinique que clinique. L'acquisition rapide permettrait par exemple de suivre l'évolution du T_1 après l'injection d'un agent de contraste. Cependant, et notamment en imagerie thoraco-abdominale, les mouvements respiratoires dans la direction de coupe peuvent affecter les mesures de T_1 . Une méthode d'auto-synchronisation pourrait dans ce cas être utilisée pour supprimer les projections affectées par la respiration. Si le nombre de projections intactes devient cependant trop faible, une méthode de type fenêtre glissante pourrait alors être utilisée. Cette dernière méthode a cependant l'inconvénient de réduire la résolution temporelle. Une dernière alternative sera d'utiliser la méthode KWIC (k-space Weighted Image Contrast), qui consiste à compléter un jeu de données uniquement par les hautes fréquences des répétitions adjacentes (Song and Dougherty, 2000). Avec cette méthode, l'échantillonnage des hautes fréquences peut être augmenté sans dégrader la résolution temporelle à basses fréquences. Cette méthode a déjà été utilisée pour une méthode de cartographie de la température basée sur la mesure simultanée du T_1 et de la phase (Svedin, Payne and Parker, 2019). Alternativement, pour améliorer la résolution temporelle et spatiale, une méthode de CS à contrainte temporelle pourrait être utilisée (Todd *et al.*, 2009).

Grâce à son acquisition rapide, la séquence MS-MP2RAGE 2D pourrait également être utilisée pour le suivi de température *in vivo*. Cependant, des études plus approfondies sont nécessaires. En effet, la variation du T_1 avec la température est différente d'un tissu à l'autre. Le suivi de température *in vivo* nécessiterait donc de bien caractériser au préalable les différents tissus. Dans le cas de la cryoablation, cette méthode pourrait aussi être combinée à un encodage de type UTE (Overduin, Fütterer and Scheenen, 2016).

On notera que l'angle d'or ($\approx 137,5^\circ$) appliqué entre deux projections successives dans les acquisitions, s'avère sous-optimal. En effet, dans le cas de l'acquisition de *diamètres*, la périodicité est de 180° au lieu de 360° . Il serait donc préférable d'utiliser un angle de $180^\circ/\varphi \approx 111,2^\circ$ (Winkelmann *et al.*, 2007) pour réduire l'écart entre deux

projections adjacentes (*Figure 4.16*). Cela devrait permettre une légère augmentation de la qualité des images obtenues.

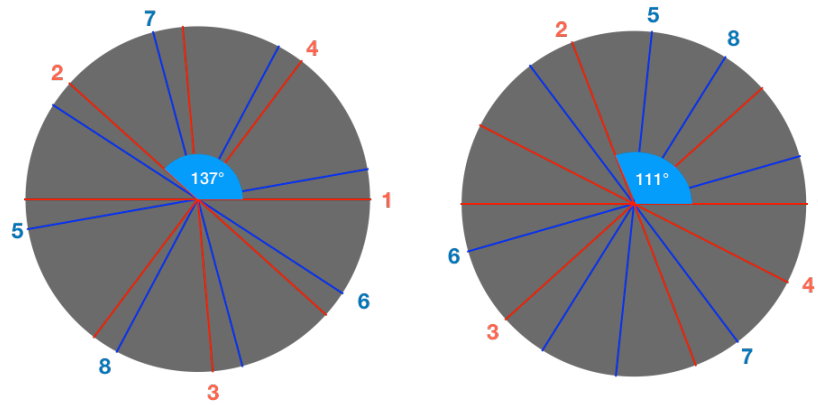


Figure 4.16 : Etude du remplissage d'un disque en acquisition 2D radial en fonction de l'angle utilisé entre 2 projections successives. *Huit diamètres sont répartis à gauche en utilisant un angle de 137,5° et un angle de 111,2° à droite. Le deuxième angle assure une meilleure répartition des projections.*

4.5 Références

- Jiang, K. *et al.* (2017) 'Fast T1 mapping of the brain at high field using Look-Locker and fast imaging', *Magnetic Resonance Imaging*. Elsevier Inc., 36, pp. 49–55.
- Nelson, T. R. and Tung, S. M. (1987) 'Temperature dependence of proton relaxation times in vitro', *Magnetic Resonance Imaging*, 5(3), pp. 189–199.
- Overduin, C. G., Fütterer, J. J. and Scheenen, T. W. J. (2016) '3D MR thermometry of frozen tissue: Feasibility and accuracy during cryoablation at 3T', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 44(6), pp. 1572–1579.
- Quesson, B., de Zwart, J. A. and Moonen, C. T. W. (2000) 'Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy.', *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 12(4), pp. 525–33.
- Song, H. K. and Dougherty, L. (2000) 'k-space weighted image contrast (KWIC) for contrast manipulation in projection reconstruction MRI.', *Magnetic resonance in medicine*, 44(6), pp. 825–32.
- Svedin, B. T. and Parker, D. L. (2017) 'Technical Note: The effect of 2D excitation profile on T1 measurement accuracy using the variable flip angle method with an average flip angle assumption.', *Medical physics*, 44(11), pp. 5930–5937.

- Svedin, B. T., Payne, A. and Parker, D. L. (2019) ‘Simultaneous proton resonance frequency shift thermometry and T₁ measurements using a single reference variable flip angle T₁ method’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 81(5), pp. 3138–3152.
- Todd, N. *et al.* (2009) ‘Temporally constrained reconstruction applied to MRI temperature data.’, *Magnetic resonance in medicine*, 62(2), pp. 406–19. doi: 10.1002/mrm.22012.
- Winkelmann, S. *et al.* (2007) ‘An Optimal Radial Profile Order Based on the Golden Ratio for Time-Resolved MRI’, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(1), pp. 68–76.

Chapitre 5

Conclusion et Perspectives

5 Conclusions et Perspectives

5.1 Conclusions

Mon travail de thèse a porté sur le développement d'une séquence de cartographie T_1 fiable et rapide pour détecter et caractériser des métastases chez la souris. Cette séquence devait donc répondre à de nombreux verrous liés à la détection et la caractérisation de métastases. En particulier, une forte résolution spatiale était nécessaire pour caractériser des lésions de faible taille et la séquence devait être suffisamment robuste aux mouvements respiratoires pour permettre la caractérisation de métastases abdominales. La séquence MP2RAGE, plus rapide que la séquence Look-Locker pour acquérir des cartes T_1 en 3D et moins affectée par les variations de champ magnétique B_1 que la séquence Variable Flip Angle, a donc été choisie comme base de ces développements.

Une première étape a consisté à accélérer la séquence MP2RAGE grâce à la méthode CS pour caractériser des métastases cérébrales. Le schéma d'encodage cartésien a donc été modifié pour être compatible avec cette méthode d'accélération. Une accélération d'un facteur 2 (temps d'acquisition de 3min20s) a montré une qualité d'image ainsi que des valeurs de T_1 comparables à la séquence standard.

Pour adapter la séquence à l'imagerie thoraco-abdominale, il a fallu améliorer la robustesse aux mouvements respiratoires. L'encodage cartésien a donc été remplacé par un encodage radial 3D. Cela a eu pour conséquence de modifier légèrement le contraste des images initiales. Les équations de signal menant aux mesures de T_1 ont donc dû être adaptées. Un suivi longitudinal du T_1 de métastases hépatiques a alors pu être réalisé. La robustesse au sous-échantillonnage de l'encodage radial a également permis d'obtenir des cartes paramétriques de l'abdomen entier de souris en 9min.

Enfin la modification de cet encodage par un encodage 2D multi-coupes a permis une forte accélération de la séquence, grâce à l'utilisation des temps morts de la séquence. Pour cela, les paramètres de la séquence ont dû être optimisés et des études sur les impulsions d'inversion et d'excitation ont dû être réalisées. Cela a permis d'obtenir 6 cartes T_1 en 9s au niveau du cerveau ou de l'abdomen de souris. Finalement, une preuve de concept de thermométrie a été réalisée *in vitro*, montrant sa sensibilité de mesure, sa vitesse de reconstruction et son adaptabilité à de multiples champs de recherche.

5.2 Travaux en cours basés sur les développements réalisés pendant la thèse

5.2.1 Accélération supplémentaire de la séquence MP2RAGE 3D

Une première perspective aux différents développements méthodologiques réalisés pendant cette thèse serait de tester leur combinaison pour accélérer encore les acquisitions.

D'une part, l'encodage radial 3D pourrait être combiné à la méthode CS soit pour accélérer la séquence avec un facteur de sous-échantillonnage plus important que 2, soit pour réduire de possibles artefacts de repliement.

D'autre part, afin d'amplifier cette accélération, un encodage 3D multi-coupes pourrait être développé pour allier la forte résolution spatiale d'un encodage 3D à l'accélération par encodage multi-coupes (*Figure 5.1*). Pour cela, les coupes 2D pourraient être remplacées par des segments 3D de forme cylindrique. Chaque segment pourrait alors être échantillonné avec un encodage 3D par empilement de disques (« Stack-Of-Star »). Un cylindre total composé de 12 segments de 10 disques chacun et de 0,2 mm d'épaisseur permettrait de couvrir un FOV de 24 mm de long pour une résolution isotrope de 0,2 mm et pourrait être enregistré en seulement 3 minutes.

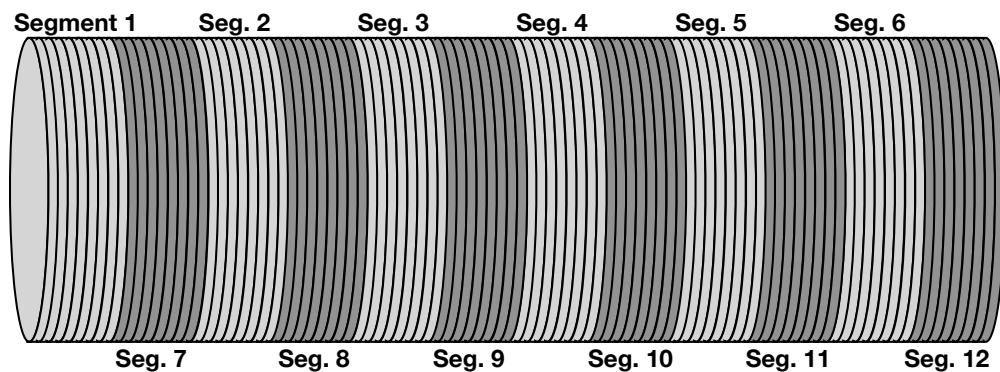


Figure 5.1 : Schéma d'encodage 3D multi-coupe. Chaque segment cylindrique (blanc ou gris) est échantillonné avec un encodage 3D par empilement de N disques. Les N disques des segments blancs seraient enregistrés lors des N premières répétitions ; ceux des segments gris seraient enregistrés lors des N répétitions suivantes.

La séquence MP2RAGE cartésienne combinée à la méthode CS a déjà été implémentée sur un aimant 3T dédié à la recherche clinique. Les premières analyses montrent une forte reproductibilité des mesures de T_1 . Des facteurs d'accélération de 8 n'altèrent pas la qualité des segmentations des structures cérébrales, comparé à la séquence MPRAGE standard.

Il est à présent envisagé d’y implémenter également la séquence MP2RAGE 3D multi-coupes décrite ci-dessus. Le développement avec un encodage radial permettrait d’appliquer la séquence MP2RAGE sur d’autres organes en vue de détecter et caractériser des métastases par exemple.

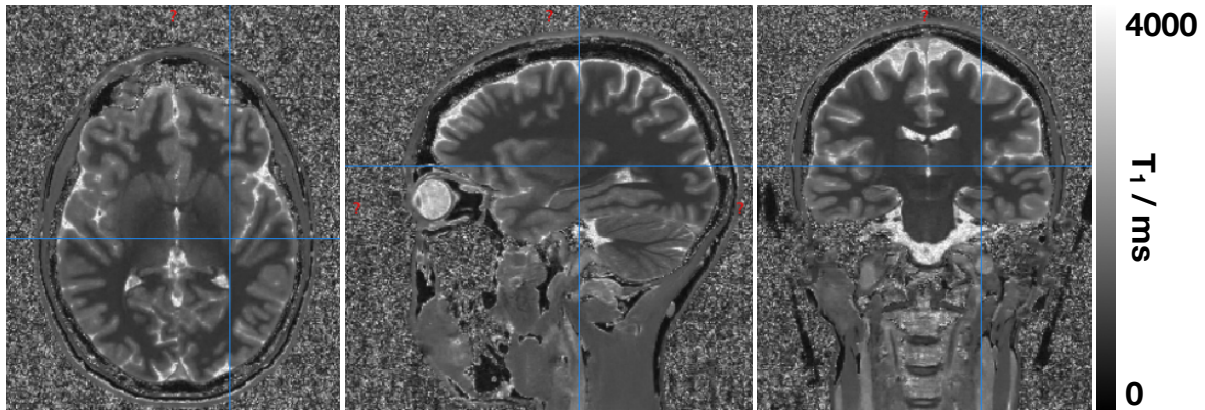


Figure 5.2: Cartographie T_1 de cerveau humain sur un appareil 3T clinique. Carte T_1 obtenue avec la séquence MP2RAGE cartésienne en vue axiale, sagittale et coronale.

L’efficacité de la séquence pourrait ensuite encore être améliorée. De même qu’un encodage de type écho-planaire (Echo Planar Imaging – EPI) a été utilisé pour accélérer l’échantillonnage cartésien de l’espace de Fourier (van der Zwaag *et al.*, 2018), un encodage spiral, plus robuste aux mouvements respiratoires que l’encodage cartésien (donc EPI), pourrait aussi être développé pour échantillonner les segments cylindriques par empilement de spirales. Obtenir une carte T_1 3D de large champ de vue en une trentaine de secondes serait alors envisageable.

5.2.2 Vers une séquence multiparamétrique quantitative

En complément de la mesure du T_1 , la mesure d’autres paramètres, comme le temps de relaxation transversal ou la susceptibilité magnétique, pourrait permettre de compléter la caractérisation de lésions.

Caan *et al* ont montré que l’implémentation d’un module multi-échocs sur le deuxième train d’échos de la séquence MP2RAGE permettait d’obtenir simultanément des cartes des temps T_1 et T_2^* , de densité de protons et de susceptibilité (Caan *et al.*, 2019). Dans ce cas, l’efficacité de la séquence est améliorée par l’acquisition de différentes cartes pour une durée d’acquisition identique. Cependant, le second train d’échos est alors considérablement allongé et les temps morts de la séquence MP2RAGE réduits de 50% à 6%. Cela empêcherait l’utilisation de l’encodage 3D multi-coupe mentionné précédemment.

Une solution possible pour réduire la durée du second train d’échos, serait de développer un schéma d’encodage en rosette (*Figure 5.3*). Ainsi, plutôt que

d'enregistrer la même ligne de l'espace de Fourier au cours des différents échos, des points différents de l'espace de Fourier pourraient être échantillonnés. Cela permettrait de combiner forte résolution spatiale et la mesure du T_2^* par multi-écho.

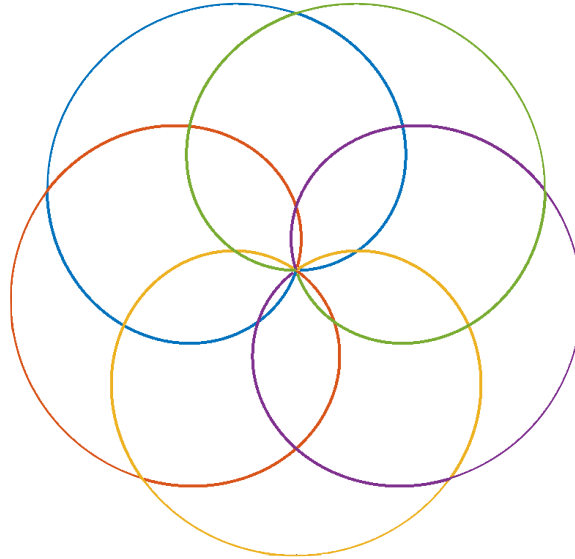


Figure 5.3 : Rosette à cinq pétales. *Après chaque impulsion RF, le centre de l'espace de Fourier peut être échantillonné à six TE différents tout en échantillonnant des fréquences différentes dans l'espace de Fourier.*

Le temps de relaxation T_2 peut toutefois être pertinent à mesurer, en complément du T_1 . C'est le cas pour l'obtention de carte de myéline par exemple. Une autre possibilité, serait donc de remplacer le module d'encodage en écho de gradients par un encodage de type Double Echo Steady State (DESS) (Knuesel *et al.*, 2004). Les équations du signal devraient alors être adaptées à ce nouvel encodage pour mesurer le T_1 . Après une première estimation de la valeur de T_1 , celle-ci pourrait être utilisée pour quantifier le temps de relaxation T_2 . La quantification des valeurs de T_1 et T_2 pourraient alors être affinées par un processus itératif où la nouvelle valeur de T_2 permettrait de corriger les valeurs de T_1 .

5.2.3 Estimation de l'efficacité d'inversion

La quantification par IRM de paramètres biophysiques n'est robuste que si les équations utilisées pour modéliser le signal correspondent au signal physique enregistré. Dans cette thèse, le modèle a été revu pour prendre en compte les modifications du signal apparues, par exemple, lors du passage à l'encodage radial ou de l'encodage 3D non-sélectif à l'encodage 2D. Les faibles variations du champ B_1^+ n'ont pas eu d'effet notable sur les valeurs de T_1 . Cependant, il est apparu que l'efficacité d'inversion pouvait affecter les données de manière conséquente. En particulier, *in vivo*, des efficacités d'inversion de l'ordre de 90% ont pu être mesurées au niveau de la tête de

souris. En supposant une efficacité de 100%, des T_1 de 1500 ms ont donc pu être sous-estimés de 100 ms.

Pour corriger les valeurs de T_1 , une perspective serait d'utiliser un troisième train d'échos, acquis directement après l'inversion de l'aimantation. De manière analogue à la méthode Sa2RAGE (Eggenschwiler *et al.*, 2012), une combinaison des trains d'échos acquis avant l'inversion (GRE2) avec ce nouveau train permettrait alors de déterminer simultanément une carte de l'efficacité d'inversion et une carte T_1 .

Peut-être serait-il alors aussi pertinent de réduire le temps de relaxation après le dernier train d'échos, ce qui permettrait de diminuer le $MP2RAGE_{TR}$ et donc le temps d'acquisition, tout en maintenant une fiabilité des mesures de T_1 .

5.2.4 Vers une application universelle

Les séquences d'imagerie paramétriques quantitatives peuvent présenter un atout considérable en clinique. Elles peuvent notamment permettre une comparaison plus objective des données d'un patient à différents moments de même que des comparaisons entre patients différents. La caractérisation de tissus et lésions est alors utile dans un grand nombre de pathologies, comme, par exemple, la fibrose du foie où le T_1 semble augmenter avec l'avancée de la maladie (Chow *et al.*, 2012). Le champ d'applications de la séquence $MP2RAGE$ est donc vaste.

L'obtention de cartes quantitatives permettrait aussi de fixer un seuil de T_1 (ou d'autres caractéristiques biophysiques) pour la segmentation d'un tissu ou la détection d'une lésion. Ces dernières pourraient alors être automatisées, et permettre une réduction du temps nécessaire à l'analyse d'une série d'images. La réduction des temps d'acquisition et d'interprétation des images pourrait permettre une réduction du coût des examens IRM et de la liste d'attente. Il serait alors possible à un plus grand nombre de personnes de bénéficier de la technique d'IRM.

Enfin, l'augmentation du champ magnétique des appareils d'IRM a l'avantage d'accroître le rapport signal/bruit et donc de permettre une meilleure résolution spatiale sans augmenter le temps d'acquisition. Cela entraîne cependant un coût plus élevé au moment de leur achat ou maintenance. Afin de permettre un accès à ces méthodes d'imagerie quantitative même dans les pays en voie de développement, il serait nécessaire d'optimiser leurs efficacités et de les valider sur des appareils d'IRM à bas champ. La séquence $MP2RAGE$ a été développée au départ, d'une part pour compenser les hétérogénéités de champ magnétique particulièrement présentes à haut champ, et d'autre part pour retrouver le contraste perdu par l'augmentation du champ magnétique en vue d'une meilleure segmentation des structures cérébrales. Comme cette séquence permet de mesurer rapidement des temps T_1 , elle pourrait aussi être avantageuse en vue de quantifier les temps de relaxation T_1 à bas champ. Il serait alors intéressant d'évaluer sa pertinence pour obtenir des images à fort contraste T_1 sans

injection d'agent de contraste. De plus, le T_1 étant plus court à bas champ, les cartes T_1 pourraient alors être enregistrées plus rapidement.

5.3 Références

- Caan, M. W. A. *et al.* (2019) 'MP2RAGEME: T_1 , T_2^* , and QSM mapping in one sequence at 7 tesla', *Human Brain Mapping*, 40(6), pp. 1786–1798.
- Chow, A. M. *et al.* (2012) 'Measurement of liver T_1 and T_2 relaxation times in an experimental mouse model of liver fibrosis', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(1), pp. 152–158.
- Eggenschwiler, F. *et al.* (2012) 'SA2RAGE: A new sequence for fast B_1 -mapping', *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(6), pp. 1609–1619.
- Knuesel, P. R. *et al.* (2004) 'MR arthrography of the hip: diagnostic performance of a dedicated water-excitation 3D double-echo steady-state sequence to detect cartilage lesions.', *AJR. American journal of roentgenology*, 183(6), pp. 1729–35.
- van der Zwaag, W. *et al.* (2018) 'NeuroImage Distortion-matched T_1 maps and unbiased T_1 -weighted images as anatomical reference for high-resolution fMRI', 176(April), pp. 41–55.

Publications et communications

Publications

Trotier AJ, Rapacchi S, **Faller TL**, Miraux S, Ribot EJ. Compressed-Sensing MP2RAGE sequence: Application to the detection of brain metastases in mice at 7T. *Magn Reson Med* 2019 ; 81 : 551-559. doi: 10.1002/mrm.27438

Faller TL, Trotier AJ, Miraux S, Ribot EJ. Radial MP2RAGE sequence for rapid 3D T1 mapping of mouse abdomen: application to hepatic metastases. *Eur Radiol* 2019. doi: 10.1007/s00330-019-06081-3

Faller TL, Trotier AJ, Rousseau AF, Franconi J, Miraux S, Ribot EJ. Development of a 2D Multi-Slice MP2RAGE sequence for fast T1 mapping at 7T: Application to mouse imaging and MR thermometry. *Soumis à Magnetic Resonance in Medicine. En cours de correction après révision.*

Communications orales

Communications internationales

POSTER : **Faller TL**, Trotier AJ, Miraux S, Ribot EJ. Development of a 3D radial MP2RAGE sequence for free-breathing T1 mapping of the mouse abdomen. *Joint Annual Meeting ESMRMB-ISMRM*, Paris, Juin 2018.

E-POSTER : **Faller TL**, Cardiet CR, Souleyreau W, Lin C, Andreas B, Denis de Senneville B, Miraux S, Ribot EJ. Development of a 3D UTE MP2RAGE sequence for mouse pulmonary T1 mapping at 7T. *Joint Annual Meeting ISMRM*, Montréal, Mai 2019.

E-POSTER : **Faller TL**, Rousseau AF, Trotier AJ, Miraux S, Ribot EJ. Development of 2D Cartesian, radial and UTE MP2RAGE sequences for fast T1 mapping: application to MR thermometry. *Joint Annual Meeting ISMRM*, Montréal, Mai 2019.

Communications nationales

POSTER : **Faller TL**, Trotier AJ, Miraux S, Ribot EJ. Séquence 3D MP2RAGE pour la détection et la cartographie T1 de métastases hépatiques chez la souris à 7T. *Journée scientifique FR-TecSan*, Bordeaux, Mai, 2017.

Publications et communications

POSTER : **Faller TL**, Trotier AJ, Miraux S, Ribot EJ. Séquence 3D MP2RAGE pour la détection et la cartographie T1 des métastases cérébrales chez la souris. *Congrès SFRMBM*, Bordeaux, Mars 2017.

ORAL : **Faller TL**, Trotier AJ, Franconi J, Miraux S, Ribot EJ. L'IRM et la séquence MP2RAGE pour la détection et la caractérisation rapide de métastases dans le corps entier. *Matching day Cancéropôle*, Toulouse, Septembre 2017.

ORAL : **Faller TL**, Trotier AJ, Miraux S, Ribot EJ. A 3D radial MP2RAGE sequence to detect and characterise metastases in mice. *Journée scientifique FR-TecSan*, Bordeaux, Mai 2018.