Développement méthodologique en IRM cardio-thoracique chez le petit animal

Colleen Cardiet

▶ **To cite this version:**

Colleen Cardiet. Développement méthodologique en IRM cardio-thoracique chez le petit animal. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0283 . tel-03213984

HAL Id: tel-03213984
https://theses.hal.science/tel-03213984

Submitted on 30 Apr 2021

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 Colleen Rosalie CARDIET

DEVELOPPEMENT METHODOLOGIQUE EN IRM CARDIO-THORACIQUE CHEZ LE PETIT ANIMAL

Sous la direction de : Sylvain MIRAUX

Soutenue le 14 Décembre 2020

Membres du jury :

M. KOBER, Frank	Directeur de recherche, CNRS Université d'Aix-Marseille	Rapporteur
M. ODILLE, Freddy	Chargé de recherche, IADI, INSERM Nancy	Rapporteur
Mme SIGOVAN, Monica	Chargée de recherche, CREATIS, CNRS INSA Lyon	Examinatrice
M. D. DE SENNEVILLE, Baudouin	Directeur de recherche, CNRS Université de Bordeaux	Invité
Mme RIBOT, Émeline	Chargée de recherche, CNRS Université de Bordeaux	Invitée
M. MIRAUX, Sylvain	Directeur de recherche, CNRS Université de Bordeaux	Directeur de thèse

Développement méthodologique en IRM cardio-thoracique chez le petit animal

L'Imagerie cardio-thoracique par Résonance Magnétique est encore aujourd'hui un véritable défi. La difficulté réside dans la nécessité d'acquérir des images avec de hautes résolutions spatiales et temporelles sur des zones en mouvement, et ce, en un temps limité. Dans le but de s'affranchir des mouvements cardio-respiratoires, la solution la plus communément employée consiste à ne pas acquérir de données pendant l'inspiration et l'expiration ou à les écarter. Cette solution est aujourd'hui la plus communément appliquée, mais elle entraine une augmentation significative du temps d'acquisition total (jusqu'à 50%). Au vu de ces principales limitations, le travail mené au cours de cette thèse possède un objectif général : réduire les temps d'acquisition d'images cardio-thoraciques chez le petit animal et améliorer leur qualité (précision, contraste et résolution). Des séquences IRM radiale et à temps d'écho ultra-court (UTE) ainsi que des algorithmes de reconstruction ont été développés, pour obtenir des images cardio-thoraciques en 4D (3D-temporel) dans des temps d'acquisition courts.

Ce travail de recherche a été structuré autour de deux axes principaux.

I - Développer une méthode d'interpolation des données cardiaques pendant les intervalles de mouvement respiratoire. Pour la première fois sur le petit animal, l'impact du mouvement respiratoire de la souris sur la position de son cœur a été précisément analysé. Un algorithme a ensuite été développé afin d'interpoler les données cardiaques pendant les intervalles de respiration. De manière novatrice, la reconstruction d'images cardiaques en fonction des battements du cœur utilisant la totalité des données acquises a été rendue possible. Ce protocole, intégré à la séquence UTE, a été testé, validé et comparé aux méthodes standards sur des souris saines puis il a été appliqué sur des pathologies cardio-pulmonaires à travers différentes collaborations. En conclusion, des images 4D du cœur battant de souris ont pu être acquises en 1'45 avec de fortes résolutions spatiale et temporelle (176µm isotropique et 5ms / image), permettant de mesurer les paramètres cardiaques nécessaires à la détection, l'analyse ainsi que le suivi de différentes pathologies.

II – Réduire le temps d'acquisition de l'imagerie cardio-thoracique 4D et améliorer son contraste : Application à l'angiographie pulmonaire. Une séquence Radiale 3D avec auto-synchronisation des mouvements a été développée avec les mêmes paramètres que l'UTE, afin de réduire davantage le temps d'acquisition. Les deux séquences ont été appliquées sur les poumons afin de reconstruire des angiographies pulmonaires 3D de haute résolution en fonction de la respiration. Une technique de suppression de graisse accélérée a été implémentée et a permis d'améliorer le contraste entre les vaisseaux et les bronches, tout en maintenant une durée d'acquisition raisonnable. En conclusion, ces travaux ont permis d'optimiser les séquences UTE et Radiale et d'évaluer leurs avantages en angiographie pulmonaire. Les résultats sont prometteurs et ouvrent des perspectives concernant la segmentation et la quantification du réseau vasculaire pulmonaire.

En conclusion, les séquences et algorithmes développés au cours de ce projet ont permis de réduire considérablement les temps d'acquisitions d'imagerie cardio-thoracique 4D et ouvrent de ce fait des perspectives pour l'étude de modèles animaux ou pour un transfert en imagerie clinique.

Mots clés : IRM ; Cardio-thoracique ; 4D ; Séquence ; Développement

Methodological development in cardio-thoracic MRI in small animals

Cardio-thoracic Magnetic Resonance Imaging is still a real challenge today. The difficulty stands in the need to acquire images with high spatial and temporal resolutions on moving areas, and in a limited time. In order to overcome cardio-respiratory motion, the most common solution is to not acquire data during inhalation and exhalation or to discard them. This solution is the most commonly used today, but it results in a significant increase in the total acquisition time (up to 50%). In view of these main limitations, the work carried out during this PhD training had the objectives to reduce the acquisition times of cardio-thoracic images in small animals and to improve their quality (precision, contrast and resolution). Radial and ultra-short echo time (UTE) MRI sequences as well as reconstruction algorithms were developed to obtain 4D (3D-temporal) cardio-thoracic images in short acquisition times.

This research work was structured around two main axes.

I – Development of a method of cardiac data interpolation during respiratory movement intervals. For the first time in small animals, the impact of the mouse's respiratory movement on the position of its heart has been precisely analyzed. An algorithm was then developed to interpolate cardiac data during breathing intervals. In a novel way, reconstruction of heart images based on the heartbeat using all of the acquired data was made possible. This protocol, integrated into the UTE sequence, was tested, validated and compared to standard methods on healthy mice, and then was applied to cardiopulmonary pathologies through various collaborations. In conclusion, 4D images of the mouse beating heart could be acquired in 1min45s with high spatial and temporal resolutions (176µm isotropic and 5ms / image), enabling to measure the cardiac parameters necessary for the detection, analysis and monitoring of various pathologies.

II - Reducing the acquisition time of 4D cardio-thoracic imaging and improving its contrast: Application to pulmonary angiography. A 3D Radial sequence with auto-synchronization on respiration movements was developed with the same parameters as the UTE sequence, in order to further reduce acquisition time. The two sequences were applied on the lungs in order to reconstruct high resolution 3D pulmonary angiograms along the respiration cycle. An accelerated fat saturation technique was implemented to improve the contrast between vessels and bronchi, while maintaining a reasonable acquisition time. In conclusion, this work enabled to optimize the UTE and Radial sequences and to evaluate their advantages in pulmonary angiography. The results are promising and open perspectives concerning the segmentation and quantification of the pulmonary vascular network.

In conclusion, the sequences and algorithms developed during this project enabled to considerably reduce the acquisition times of 4D cardio-thoracic imaging and therefore open up perspectives for the study of animal models or for a transfer to clinical imaging.

Keywords: MRI ; Cardio-thoracic ; 4D ; Sequence ; Development

Remerciements

Je dédie cette thèse à toutes les personnes qui ont fait partie de ma vie professionnelle et personnelle pendant ces trois ans... Ces remerciements sont pour vous !

Tout d'abord je tiens à remercier les membres de mon jury à savoir **Frank Kober** et **Freddy Odille** pour leurs précieux retours sur mon manuscrit ainsi que leurs conseils. Merci également à **Monica Sigovan** d'avoir accepté d'évaluer mon travail et d'avoir lancé des discussions intéressantes lors de ma soutenance. Enfin merci beaucoup à **Baudouin Denis de Senneville** d'avoir été présent le jour de ma soutenance mais également durant mon projet. Ce fut un réel plaisir de collaborer avec toi, j'ai beaucoup appris !

Un très grand merci à **Sylvain**, directeur du labo et mon directeur de thèse. Malgré ton planning chargé tu as su m'aiguiller sur mon projet et as toujours répondu à mes (nombreuses) questions. Merci pour toute la connaissance que tu m'as apportée et la confiance que tu m'as accordée (et aux bières & pizzas que tu nous as offerts pendant les réunions docs/post-docs). J'ai beaucoup appris tant sur le plan professionnel que personnel pendant cette thèse.

Emeline, merci infiniment pour ta présence durant toute ma thèse. Alors oui ce n'est pas facile de partager son bureau avec toi mais heureusement pour nous on a déménagé la dernière année aha ! Merci pour ton implication si importante dans mes projets, pour ta motivation quotidienne, pour ton énergie débordante (même quand je trouvais mes résultats pas fous), pour ton soutien sans faille, pour te soucier de mes week-ends au labo (« Tu es bien rentrée ?? »). Enfin merci pour tout, j'ai adoré travailler avec toi !

Je remercie également toute l'équipe méthodo dont j'ai fait partie, merci pour les réunions constructives et vos avis d'experts ! **Jean-Michel**, tu as toujours pris le temps de m'expliquer les ficelles de l'IRM, je t'en remercie (les incertitudes de mesures n'ont plus de secret pour moi !). Merci **Aurélien** d'avoir fait ta thèse avant moi, c'est grâce à toi que j'ai pu faire la mienne aha ! Tu as toujours été là pour répondre à toutes mes questions, et tu m'as fait découvrir l'escalade et les bières après les repas du stage, c'était top ! Merci beaucoup aussi à **Will.I.Am** : des débats passionnants où l'on n'est pas d'accord, des chambrages à toute heure, des parties de tarot, un peu de sport (vraiment un tout petit peu je connais tes capacités..), des heures de cuisine, … ça va me manquer ! En espérant qu'on se revoit vite (et que tu auras repris l'alcool d'ici là).

Toutes les personnes du labo ont également rendu mes années de thèse plus qu'agréables et je vous en remercie tous ! Les repas du midi agrémentés de discussions en tout genre vont me manquer. Elles étaient toutes aussi drôles qu'intéressantes et j'ai beaucoup appris (œnologiquement parlant surtout).

En parlant d'œnologie je ne peux que citer nos deux tontons du labo : **Philippe** et **Marc** ! Merci infiniment à vous deux de nous avoir prêtés vos piscines et barbecues par ces chauds étés bordelais ! Toujours motivés pour sortir avec nous, les plus jeunes des vieux ! Un merci tout particulier à Philippe sans qui je n'aurais surement pas fait cette thèse également. Tu es à mes côtés depuis le stage de M2 pour mon plus grand plaisir, ne change rien tu es au top !

J'ai également eu la chance de commencer cette thèse avec une belle bande de doctorants, alors je commence par remercier les plus vieux, qui nous ont succédés et avec qui

j'ai partagé de super moments dans et hors du labo : **Jordy**, **Aimé**, **Natacha**, **Angélique** et **Thibaut**.

Et puis les plus jeunes qui sont arrivés dans notre dernière année (là où on était le moins drôle) : **François**, **Dahmane** et **Emile**. Malgré le confinement on a quand même eu le temps de passer du bon temps ensemble dans notre beau bureau. J'espère qu'on ne vous a pas trop effrayé en ces difficiles moments de fin de thèse mais que vous retiendrez surtout le comportement d'un bon doctorant (coloriage, goûters, apéros, repas de Noël). On compte sur vous pour perpétuer les traditions !

Et puis à la meilleure cuvée des doctorants de l'histoire, j'ai nommé **Coraline**, **Stéphane** et **Ursule**, quelle chance d'avoir partagé ces 3 ans de thèses ensemble !
Coraline : Que de changements en 3 ans ! 2 apparts pour 3, des discussions sans fins sur absolument tout, des bières après les repas de stage, des échecs plages mais aussi et surtout beaucoup de réussites, des supers pizzas, du surf, les 24h Kayak, … C'était vraiment cool de partager cette période de ma vie avec toi, je ne peux que te remercier pour tout, et remercier le RMSB d'avoir fait croiser nos chemins !
Stéphane : Mon acolyte depuis le début de la thèse. Même équipe, même bureau, même passion pour le sport, la bouffe et la boisson (mais surtout la bouffe et la boisson). Merci de m'avoir coaché en course à pieds même si j'ai passé beaucoup de temps à te haïr pendant toutes ces heures de souffrance ! Que ce soit au labo ou en dehors, on peut toujours compter l'un sur l'autre et c'était vraiment top de partager ces 3 ans avec toi, je suis sûre qu'on a gagné pas mal de points de vie en riant autant ! Barnabé ? Uiiii ?
Ursule : Comme tu le sais mon unique objectif ici est de te faire pleurer. Bien plus qu'une collègue de thèse, tu m'as vraiment fait kiffer ma vie bordelaise et j'ai l'impression de te connaître depuis des années déjà. Je ne sais pas comment cette thèse se serait passée sans toi, je serai surement encore en train de pleurer devant mon ordi parce que je suis nulle ! On a partagé tellement de choses cools et moins cools en 2020 mais comme tout est mieux à 2, on s'en est sortie comme des cheffes ! De la rédaction à la soutenance en passant par une étape Covid et des entretiens aux CDI parisiens, il n'y a pas à dire on est faites pour se suivre et ça me plaît plutôt bien. Merci pour tout babe !

Mes copains depuis et pour toujours : **AL, Brendan, Dabs, Flo, Jean-Jean, Juju, Mamat, Manoune** (spéciale dédicace à ma partenaire de thèse et nos soutiens sans failles), **Marms, Mathilde, Mélindi, Quentouin & Tif**. Visites bordelaises, vacances au soleil, apero-facetime, week-ends bretons, festivals, fêtes en tout genre … Tous ces évènements étaient de réelles sources de motivation pour bosser la semaine aha ! Et puis merci du fond du cœur d'avoir tous été présents à ma soutenance, ça me touche énormément. La famille en toute circonstance, j'ai tellement de chance de vous avoir !

Et puis gros gros big up à mes deux grands frères : **Julien** et **Sébastien**. J'ai longtemps pleuré de ne pas avoir de sœurs mais à ces moments-là je ne savais pas à quel point vous alliez être les hommes les plus importants de ma vie. Que ce soit pour des recommandations musicales, des conseils dans mes crises de panique, des commentaires sur mon manuscrit ou tout simplement des heures au téléphone, vous m'avez beaucoup aidé et je suis fière d'être votre petite sœur. Alors macias x 1000.

Last but not least, un énorme merci à **mes parents**. Je ne vous remercierai jamais assez pour toutes les valeurs que vous nous avez inculquées qui nous servent et nous serviront tous les jours dans la vie professionnelle comme personnelle, à savoir : la rigueur (bon je suis un

peu dans l'extrême quand il s'agit de ranger mon bureau …), la détermination (« travailler, travailler, travailler, comme Babar »), la bienveillance et surtout, l'ouverture d'esprit et la curiosité sur tout ce qui nous entoure. Vous êtes toujours un réel soutien dans les bons moments comme dans les moins bons, so

THANK YOU SO MUCH.

Coco

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 7

TABLE DES FIGURES 9

LISTE DES ABBREVIATIONS 11

PUBLICATIONS & COMMUNICATIONS 12

1. INTRODUCTION GENERALE *13*

1.1. MALADIES CARDIO-THORACIQUES 14
1.1.1. Pathologies cardiovasculaires 14
1.1.2. Contexte pulmonaire 14
1.1.3. Outils diagnostiques 15

1.2. IMAGERIE PRECLINIQUE 16
1.2.1. L'étude du petit animal 16
1.2.2. Modalités d'imagerie préclinique cardio-thoracique 16

1.3. ENJEUX DE LA THESE 19

1.4. BIBLIOGRAPHIE 20

2. IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE DU PETIT ANIMAL *22*

2.1. Contexte et fonctions cardiovasculaires 23
2.1.1. Fonctions cardiovasculaires 23
2.1.2. Description des mouvements 27

2.2. DE LA RMN AUX SEQUENCES IRM CARDIAQUES 29
2.2.1. Principes de base de l'IRM 29
2.2.2. IRM cardiovasculaire 34
2.2.3. Techniques de synchronisation 43

2.3. SEQUENCES IRM NON CARTESIENNES 47
2.3.1. Imagerie radiale 2D 47
2.3.2. Séquence UTE, 2D et 3D 51
2.3.3. Auto-synchronisation sur les mouvements 57

2.4. CONCLUSION 58

2.5. BIBLIOGRAPHIE 59

3. DEVELOPPEMENT DE L'IMAGERIE 4D CARDIAQUE AVEC INTERPOLATION DES DONNEES *61*

3.1. LA SEQUENCE UTE 3D SG 64
3.1.1. Présentation de la séquence 64
3.1.2. Auto-synchronisation cardiaque ou respiratoire 68

3.2. ETUDE DU MOUVEMENT RESPIRATOIRE 69
3.2.1. Acquisition des images 69
3.2.2. Analyse du mouvement 71
3.2.3. Résultats 73

3.3. DEVELOPPEMENT DE LA METHODE D'INTERPOLATION 75
3.3.1. Contexte 75
3.3.2. Interpolations des données 75
3.3.3. Validation de la méthode 77
3.3.4. Reconstruction des images en fonction du battement cardiaque 80

3.4. SEGMENTATION & CALCULS DES FONCTIONS CARDIAQUES 86
3.4.1. Méthode de segmentation 86

3.4.2. Calcul de la fraction d'éjection 88
3.4.3. Résultats et interprétation 89
3.4.4. Variabilité intra et inter-observateur 89

3.5. APPLICATION A L'IMAGERIE THORACIQUE 90
3.5.1. Objectifs de l'étude 90
3.5.2. Matériel & méthodes 90
3.5.3. Résultats 92

3.6. DISCUSSION & PERSPECTIVES 94
3.6.1. Discussion 94
3.6.2. Perspectives d'amélioration 95

3.7. BIBLIOGRAPHIE 96

4. AMELIORATION DE L'IMAGERIE CARDIO-THORACIQUE : APPLICATION A L'ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE 98

4.1. INTRODUCTION 99

4.2. MATERIEL & METHODES 100
4.2.1. Les séquences 100
4.2.2. Développement d'une méthode de suppression de graisse accélérée 101
4.2.3. Reconstruction d'images à haute résolution 104
4.2.4. Expérimentations 104

4.3. RESULTATS 105
4.3.1. Séquences UTE et radiale : les différences 105
4.3.2. Saturation de graisse accélérée 106
4.3.3. Reconstruction d'images de haute résolution (HR) 110
4.3.4. Combinaison des deux techniques 112

4.4. DISCUSSIONS & PERSPECTIVES 113
4.4.1. Discussions 113
4.4.2. Perspectives d'amélioration 113

4.5. BIBLIOGRAPHIE 115

5. CONCLUSIONS & PERSPECTIVES GENERALES 116

5.1. RAPPEL DES TRAVAUX EFFECTUES 117

5.2. AMELIORATIONS ET PERSPECTIVES 118
5.2.1. Travaux sur l'imagerie cardiaque 4D 118
5.2.2. Travaux sur la séquence radiale 120

5.3. BIBLIOGRAPHIE 121

6. PUBLICATIONS 122

6.1. ARTICLE *NMR Biomedical* 123

6.2. ARTICLE *PMB* 152

TABLE DES FIGURES

Figure 1- Étapes du cycle cardiaque et anatomie du cœur. 24
Figure 2 - Schéma descriptif d'un électrocardiogramme avec les ondes P, Q, R, S et T ainsi que leurs intervalles correspondants. 25
Figure 3 - Signaux ECG d'une souris saine pendant (a) et hors (b) mise en route des gradients de l'IRM préclinique à 7T. 26
Figure 4 - Placement opposé des électrodes sur les pattes de la souris. 27
Figure 5 - Représentation du mouvement respiratoire d'une souris. 27
Figure 6 - Représentation schématique des mouvements myocardiques. 28
Figure 7 - Processus d'acquisition d'une image. 30
Figure 8 - Chronogramme d'une séquence Echo de Gradient 2D et échantillonnage de l'espace de Fourier correspondant. 32
Figure 9 - Répartition de l'information dans l'espace de Fourier. 33
Figure 10 - Effets du sous-échantillonnage de l'espace de Fourier et conséquences sur l'image finale. 34
Figure 11 - Images cardiaques de souris réalisées en petit axe avec un contraste sang noir. 35
Figure 12 - MIP (Projection d'intensité maximale) d'une angiographie coronarienne de souris en 3D. 36
Figure 13 - Exemple d'images IRM de premier passage à double contraste accélérées par CS (Compressed-Sensing) obtenues sur le cœur d'une souris au repos. 37
Figure 14 - Images tardives rehaussées au gadolinium (LGE). 37
Figure 15 - Cartes de perfusion obtenues à partir d'une souris au repos (colonne de gauche) et pendant la vasodilatation (colonne de droite). 38
Figure 16 - a) Images anatomiques du ventricule droit de souris avec une séquence 4D PC UTE, b) Images de vitesse de flux en couleurs et c) Superposition des deux. 39
Figure 17 - Cartes T_1 (a) et R_2 (b) d'une souris ischémique à différentes positions de coupe. 40
Figure 18 - Images IRM pondérées en T2 * d'un cœur de souris post-IM. 40
Figure 19 - Images cardiaques avant et après injection de Ferumoxytol. 42
Figure 20 - Schéma d'acquisition en synchronisation prospective. 44
Figure 21 - Schéma d'acquisition en synchronisation rétrospective. 46
Figure 22 - Schémas d'encodage cartésien et radial. 48
Figure 23 - Chronogramme d'une séquence Écho de Gradient 2D avec encodage radial. 48
Figure 24 - Images reconstruites avec une répartition uniforme des projections, pour un espace de Fourier complet ou partiel. 49
Figure 25 – Répartition des projections à l'angle d'or en 2D. 50
Figure 26 - Diagramme de remaillage. 51
Figure 27 - Chronogramme d'une séquence UTE 2D. 52
Figure 28 - Chronogrammes des séquences UTE 3D Sphérique (a) et Empilement d'étoiles (b). 53
Figure 29 - Effet du sous-échantillonnage pour un encodage radial à l'angle d'or. 55
Figure 30 – Effets du mouvement en encodage cartésien ou radial. 56
Figure 31 - Mouvements et imagerie radiale. 56
Figure 32 - Principe schématisé du self-gating. 58
Figure 33 - Représentation du mouvement respiratoire d'une souris. 62
Figure 34 - Chronogramme de la séquence UTE 3D SG. 64
Figure 35 - Schéma de répartition des projections avec un encodage pseudo-aléatoire à l'angle d'or. 65
Figure 36 - Comparaison des signaux de self-gating en fonction de l'angle de bascule. 66
Figure 37 - Comparaison des signaux de self-gating en fonction du nombre de points recueillis. 67
Figure 38 - Principe de reconstruction de 30 images ciné en fonction du mouvement respiratoire. 68
Figure 39 - Photo de l'installation d'un animal au sein de l'IRM. 69
Figure 40 - Images reconstruites pour chaque canal de l'antenne et signaux de self-gating correspondants. 70
Figure 41 - Étapes pour la détection des pics respiratoires. 70
Figure 42 - Images reconstruites en fonction du mouvement respiratoire. 71
Figure 43 - Quantification du mouvement respiratoire. 72
Figure 44 - Déplacements moyens en micromètres dans les ROI. 73
Figure 45 - Étapes de traitement du signal de self-gating. 76
Figure 46 - Analyse des données cardiaques avant l'algorithme d'interpolation des pics cardiaques. 77
Figure 47 - Représentation des trois types de clusters présents lors de l'analyse avant interpolation des données. 78
Figure 48 - Analyse des données cardiaques après l'algorithme d'interpolation des pics cardiaques. 78
Figure 49 - Comparaison entre les données extrapolées sur le signal de self-gating et le signal ECG. 79

Figure 50 - Effets de la variation de la fréquence respiratoire sur l'interpolation des données cardiaques. ____ 80
Figure 51 - Images ciné-3D à différents moment du cycle cardiaque. _____ 81
Figure 52 - Profils d'intensité entre le sang et le myocarde. _____ 82
Figure 53 - Graphique comparant les fractions d'éjection calculées sur les deux jeux de données pour sept souris. _____ 82
Figure 54 - Images ciné 3D reconstruites avec l'ensemble du jeu de données ou avec la phase stable uniquement. _____ 84
Figure 55 - Profils d'intensité entre le sang et le myocarde. _____ 85
Figure 56 - Segmentation du ventricule gauche au cours d'un cycle cardiaque. _____ 87
Figure 57 - Schéma illustrant le principe de segmentation du ventricule gauche en diastole et en systole. ____ 87
Figure 58 - Bland Altman comparant les calculs de fraction d'éjection entre les deux techniques. _____ 88
Figure 59 - Graphiques représentant les fiabilité intra et inter observateur dans la segmentation du ventricule gauche. _____ 89
Figure 60 - Images thoraciques acquises avec la séquence UTE en 70 min, standard et haute résolution._____ 91
Figure 61 - Images du cœur reconstruites en fonction du battement cardiaque._____ 91
Figure 62 – Résultats obtenus sur le thorax d'une souris pendant la phase stable d'expiration. _____ 93
Figure 63 – Images améliorées par IBP du cœur d'une souris. _____ 93
Figure 64 - Diagramme des pics de résonance des protons de l'eau et de la graisse. _____ 101
Figure 65 - Chronogrammes des séquences UTE et Radial avec module de saturation de graisse accéléré. __ 102
Figure 66 – Schéma du principe de reconstruction en fonction de la quantité de données utilisée. _____ 104
Figure 67 - Angiographies pulmonaires acquises en UTE et radial._____ 105
Figure 68 - Comparaison de la saturation de graisse en fonction de la forme de l'impulsion. _____ 106
Figure 69 - Angiographies pulmonaires de souris acquises avec différentes fréquences d'application du module de saturation de graisse pour les séquences UTE et Radiale. _____ 107
Figure 70 - SNR des tissus en fonction de la fréquence d'application du module de Fat Sat (n), pour les séquences UTE et Radiale. _____ 108
Figure 71 - Angiographies pulmonaires avec saturation de graisse accélérée, acquises avec les séquences UTE et Radiale puis reconstruites en fonction du cycle respiratoire. _____ 109
Figure 72 - Angiographies pulmonaires de haute résolution (HR) avec différentes quantités de données sommées._____ 110
Figure 73 - Profils d'intensité des images HR en UTE et Radiale. _____ 111
Figure 74 - Angiographies pulmonaires de haute résolution avec saturation de graisse accélérée, en UTE et Radiale._____ 112
Figure 75 - Comparaison d'images cardiaques de souris acquises avec une antenne classique et une antenne cryogénique. _____ 119

LISTE DES ABBREVIATIONS

3D	3 Dimensions
ARM	Angiographie par Résonance Magnétique
ASL	Imagerie avec marquage de Spin *(Arterial Spin Labeling)*
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
BPM	Battements Par Minute
CNR	Rapport contraste sur bruit *(Contrast to Noise Ratio)*
CS	Compressed-Sensing
CT	Tomodensitométrie
DIR	Double Inversion-Récupération
ECG	Électrocardiogramme
FE	Fraction d'Éjection
FFT	Transformée de Fourier rapide *(Fast Fourier Transform)*
FOV	Champ de vue *(Field Of View)*
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IBP	Rétroprojection Itérative (*Iterative Back Projection)*
IR	Inversion Récupération
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NR	Nombre de Répétitions
PSF	Fonction d'étalement du point *(Point Spread Function)*
RF	Radio-Fréquence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROI	Région d'intérêt *(Region Of Interest)*
SD	Ecart-Type *(Standard Deviation)*
SG	Self-Gating
SNR	Rapport signal sur bruit *(Signal to Noise Ratio)*
T_1	Temps de relaxation longitudinal
T_2	Temps de relaxation transversale
TA	Temps d'Acquisition
TE	Temps d'écho
TEMP	Tomographie par Émission Monophotonique
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TR	Temps de Répétition
USPIO	Nanoparticules de fer *(Ultrasmall Super Paramgnetic Iron Oxyde)*
UTE	Temps d'écho ultra-court *(Ultrashort TE)*
VTD	Volume Télédiastolique
VTS	Volume Télésystolique

PUBLICATIONS & COMMUNICATIONS

Publications

1. Denis de Senneville B, **Cardiet CR**, Trotier AJ, Ribot EJ, Lafitte L, Facq L, Miraux S. Optimizing 4D abdominal MRI: image denoising using an iterative back-projection approach. *Phys Med Biol*. 2019;40(5):1291-1299. doi:10.1016/j.enzmictec.2006.09.022

2. **Cardiet CR**, Trotier AJ, Labrune JPM, Ozenne V, Ribot EJ, Denis de Senneville B, Miraux S. 4D Self-gated Cardiac Magnetic Resonance Imaging in mice including respiratory motion intervals: a method of data interpolation reducing acquisition time. *NMR in Biomedicine*. 2021 *(En cours de revision)*

Communications orales

Communications internationales

E-POSTER : **Cardiet CR**, Labrune JPM, Trotier AJ, Ribot EJ, Miraux S. 5D Cardiac MRI on mouse models. *Joint Annual Meeting ISMRM*, Paris, Juin 2018.

E-POSTER : **Cardiet CR**, Trotier AJ, Ribot EJ, Denis de Senneville B, Miraux S. Self-gated 5D cardiac MRI in mice : a detailed study. *Joint Annual Meeting ISMRM*, Montréal, Mai 2019.

E-POSTER : **Cardiet CR**, Trotier AJ, Ribot EJ, Miraux S, . USPIO-enhanced highly-resolved pulmonary MR angiography in mice with a 3D UTE sequence. *Joint Annual Meeting ISMRM*, Montréal, Mai 2019.

Communications nationales

ORAL : **Cardiet CR**, Labrune JPM, Trotier AJ, Ribot EJ, Miraux S. 5D Cardiac MRI on mouse models. *Journée scientifique FR-TecSan*, Bordeaux, Mai 2018.

POSTER : **Cardiet CR**, Trotier AJ, Ozenne V, Ribot EJ, Denis de Senneville B, Miraux S. 5D Cardiac MRI on mouse models. *Journée scientifique FR-TecSan*, Bordeaux, Mai 2018.

ORAL : **Cardiet CR**, Trotier AJ, Ozenne V, Ribot EJ, Denis de Senneville B, Miraux S. Self-gated 5D cardiac MRI in mice : a detailed study. *Journée scientifique FR-TecSan*, Bordeaux, Octobre 2019.

1. INTRODUCTION GENERALE

1.1. MALADIES CARDIO-THORACIQUES

1.1.1. Pathologies cardiovasculaires

Il est important de rappeler que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. En France, elles sont la première cause de mortalité des femmes, et la deuxième pour les hommes après le cancer. Malgré une baisse de mortalité et morbidité au cours des dernières décennies, les maladies cardiovasculaires sont à l'origine d'environ 140 000 décès annuels d'après le Ministère de la Santé français. De plus, elles représentent l'une des principales causes de morbidité avec 3.5 millions de personnes traitées en 2012 en France, et plus de 11 millions pour risques vasculaires ou diabètes.
D'un point de vue médical, les maladies cardiovasculaires regroupent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles comprennent une multitude de pathologies anatomiques et/ou fonctionnelles, dont les principales sont les suivantes :

- Cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque)
- Cardiopathies rhumatismales (touchant le muscle et valves cardiaques)
- Cardiopathies congénitales (provenant de malformations de la structure du cœur)
- Maladies cérébrovasculaires (touchant les vaisseaux qui alimentent le cerveau)
- Cardiomyopathies (touchant le myocarde : muscle du cœur)
- Hypertension Artérielle Pulmonaire : HTAP (touchant les artères pulmonaires qui vont du cœur aux poumons)

Ces maladies sont favorables à de nombreuses complications aiguës (apparition soudaine, avec des symptômes identifiés) ou chroniques (évolution sur du long terme, souvent définitives). Ces complications peuvent avoir des conséquences dramatiques à plusieurs niveaux. Elles peuvent entraîner l'atteinte des extrémités des membres inférieurs. Le cœur est bien évidemment en première ligne, et ces maladies peuvent engendrer une insuffisance cardiaque ou plus grave encore, un infarctus du myocarde. Le cerveau peut également être touché, comme lors d'un accident vasculaire cérébral (AVC).
Les principaux facteurs de risques de ces maladies sont liés au mode de vie de l'individu. Des habitudes néfastes tel que le tabagisme, une alimentation déséquilibrée, le manque d'activité physique ou encore l'alcoolisme contribuent à l'émergence de facteurs de risques intermédiaires. Ces risques comprennent l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'hypercholestérolémie, le surpoids, l'obésité. Ils accroissent fortement le risque de survenue d'une maladie cardiovasculaire. Malheureusement, d'autres facteurs non dépendants du mode de vie existent, tel que le sexe (augmentation des cas chez les Femmes de plus de 50 ans), l'âge ainsi que les antécédents familiaux.

1.1.2. Contexte pulmonaire

Les maladies cardiovasculaires peuvent également se manifester lors du développement de certaines pathologies pulmonaires. En effet, les poumons sont à la périphérie du cœur et cette région est hautement vascularisée. Des maladies pulmonaires telles que l'Asthme, la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) ou l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) affectent principalement les voies aériennes, les bronches et les poumons. Dans ces pathologies, les maladies cardiovasculaires sont une des principales conditions comorbides et aggravent fortement le pronostic vital des malades. En effet, le patient présente autant de risques de décéder d'une cause cardiovasculaire que respiratoire. Parmi les différentes pathologies cardiovasculaires qui affectent les poumons, on citera les maladies cardiaques

ischémiques (présentent dans 20 à 60 % des patients atteints de BPCO), les arythmies (10 à 15 %), les insuffisances cardiaques (10 à 30 %) ainsi que les maladies de la circulation artérielle [1]. Un remodelage vasculaire des poumons est souvent engendré par ces maladies, couplé à l'obstruction des vaisseaux cardiaques et pulmonaires. Une visualisation de haute résolution du réseau vasculaire pulmonaire serait donc utile et primordial dans le diagnostic ainsi que le traitement des pathologies pulmonaires.

1.1.3. Outils diagnostiques

Les premières étapes de diagnostic des maladies cardiovasculaires reposent sur un examen médical approfondi de l'individu, avec évaluation de la pression artérielle, analyse sanguine (glycémie, taux de cholestérol et de calcium sanguin, temps de coagulation et taux de protéines de l'inflammation), électrocardiogramme (ECG) au repos et pendant l'effort ainsi que l'évaluation du score calcique coronaire. Ces différents examens renseignent sur la présence ou non d'une anomalie cardiovasculaire ; cependant ils ne sont pas en mesure d'offrir un diagnostic précis et suffisant pour le traitement. Afin de confirmer l'obstruction des artères coronaires et/ou l'existence de zones du muscle cardiaque non irriguées, un diagnostic approfondi est nécessaire. Plusieurs techniques plus ou moins invasives (qui endommage activement un tissu avoisinant) sont envisageables. Elles peuvent offrir des informations précieuses sur l'état de santé de l'organe, comme c'est le cas de l'électrocardiogramme (ECG). Il s'agit d'un outil couramment utilisé qui ne permet pas d'imager le cœur, mais qui enregistre son activité électrique grâce à des électrodes appliquées sur la peau. Afin d'aller plus loin dans l'analyse, les outils diagnostiques ont souvent pour objectif d'imager un organe ou une zone douteuse, afin de se rendre compte de l'étendue de la pathologie, de la localiser voire même de la traiter dans certains cas. Il est aujourd'hui possible d'imager le cœur et les vaisseaux grâce à plusieurs technologies qui reposent sur des principes physiques différents :

- L'échocardiographie (Ultrasons)
- L'angiographie scanner (Rayons X)
- La TEP (Tomographie par Émission de Positons, Imagerie nucléaire)
- L'IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique)

Chaque modalité possède ses caractéristiques et offre des avantages ainsi que des inconvénients propres. Elles sont décrites et détaillées dans la partie suivante.

1.2. IMAGERIE PRECLINIQUE

1.2.1. L'étude du petit animal

Le développement de nouvelles méthodes de diagnostic et de traitement est au cœur de la recherche en imagerie cardio-thoracique. En effet, il est nécessaire en parallèle des avancées médicales, de développer les outils technologiques afin d'améliorer et d'accélérer la détection des pathologies. Le processus permettant d'appliquer une nouvelle méthode d'imagerie en routine clinique est fastidieux. En effet, il est tout d'abord primordial d'effectuer des études *in vitro* (en milieu artificiel), afin de développer puis valider le principe de base. L'étape suivante consiste à compléter ces études sur des modèles *in vivo* (organismes vivants), pour prendre en compte les interactions entre les différents processus biologiques et l'environnement proposé. Parmi les modèles animaux disponibles, les plus pertinents sont les modèles murins. En effet, les rats et les souris sont les principaux mammifères utilisés en recherche préclinique car ils offrent plusieurs avantages. Premièrement ils comportent de nombreuses similarités génotypiques et phénotypiques avec l'Homme. De plus, leur disponibilité, reproduction rapide, faible coût ainsi que leur hébergement en espace restreint sont des raisons pratiques pour lesquelles ils sont préférés.

D'un autre point de vue, les récentes avancées en génie génétique et en chirurgie permettent de mimer certaines maladies humaines sur ces modèles. Ils sont donc également intéressants pour l'étude du fonctionnement, du suivi ainsi que du traitement des pathologies. C'est pourquoi dans cette optique, il est tout aussi nécessaire de développer des outils performants et adaptés pour l'imagerie du petit animal, avant un potentiel transfert à l'homme.

1.2.2. Modalités d'imagerie préclinique cardio-thoracique

Le développement de l'imagerie du petit animal occupe donc une place relativement importante dans le monde de la recherche, d'une part, pour l'élaboration et le test de nouvelles méthodologies d'imagerie, et d'autre part, pour le travail de caractérisation phénotypique des modèles d'étude animaux. Cependant, l'imagerie de la structure et de la fonction cardiaque chez la souris est difficile en raison de leur petite taille et de leur rythme cardiaque rapide. De même, l'imagerie pulmonaire a toujours été difficile en raison de nombreuses contraintes: hétérogénéité tissulaire du parenchyme, mouvements respiratoire et cardiaque. Comme introduit précédemment, il existe plusieurs modalités d'imagerie cardio-thoracique. Ces techniques présentent leurs avantages et inconvénients qui doivent être mis en regard des spécificités de l'imagerie du petit animal. L'imagerie du petit animal doit être la moins invasive possible, suffisamment sensible, offrir une résolution spatiale élevée et des contrastes élevés et modulables. Cette sous-partie résume les différentes techniques d'imagerie cardio-thoracique adaptées à l'étude du petit animal, et met en lumière celle qui a été choisie pour cette thèse.

1.2.2.1. Échocardiographie

L'échographie est une technique d'imagerie médicale employant les ultrasons. En cardiologie, la sonde placée sur le thorax émet des ultrasons qui rencontrent un obstacle (le cœur) en perpétuel mouvement. Toutes les structures cardiaques rencontrées par les ultrasons sur leur passage sont visualisées selon leur forme, leur structure et leur contenu grâce au traitement du signal rendu "lisible" sur un écran vidéo. Elle a l'avantage d'être une technique peu coûteuse, non ionisante, offrant une résolution spatiale élevée (0.1mm) et un taux d'échantillonnage extrêmement rapide. Elle est devenue une des procédures de choix pour la

plupart des études sur le cœur de souris, notamment pour analyser la perfusion du myocarde [2], [3] et pour mesurer la taille, fonction, et épaisseur des parois des ventricules [4]. En outre, l'échographie thoracique est très compliquée, car l'air, qui compose majoritairement le poumon, a la particularité de ne pas réfléchir les ultrasons. De plus, l'échographie souffre d'un manque de profondeur et elle est fortement opérateur-dépendante (positionnement de la sonde et analyse des images dépendant du manipulateur). Enfin, l'échographie nécessite souvent une injection préalable de microbulles dans le but d'améliorer le contraste des images [5].

1.2.2.2. Radiographie et Scanner X

La radiographie repose sur la mesure de l'absorption des rayons X par les tissus. Elle est peu couteuse et relativement rapide mais elle a l'inconvénient d'offrir uniquement des images en deux dimensions. La tomodensitométrie (TDM), plus connue sous le nom de Scanner X, repose sur le même principe et permet quant à elle de reconstruire des volumes 3D. L'émetteur et le récepteur des rayons X sont situés sur un anneau qui tourne autour du sujet et fournissent des images avec des résolutions spatiales pouvant atteindre la dizaine de micromètres. Le scanner apporte des informations précieuses en cas de suspicion de déchirure de l'aorte dans le thorax. Il donne des informations spécifiques sur l'aorte thoracique, sur le péricarde (l'enveloppe du cœur) et sur les parois des artères coronaires [6,7]. Pour réaliser une angiographie coronaire (coronarographie) il est nécessaire d'injecter un agent de contraste dans l'artère radiale (poignet) ou fémorale (aine) au préalable ; manipulation difficile à effectuer chez le petit animal. Quant à l'imagerie pulmonaire, le scanner X est la modalité la plus couramment pratiquée. Elle offre des images avec un fort contraste air/tissu qui permet de détecter aisément les poumons (en noir) et les anomalies anatomiques ou fonctionnelles [8]–[10]. Cependant, la dose de rayons X délivrée lors d'examens répétés, est un verrou conséquent qui limite évidemment les études longitudinales (suivies dans la durée, à des temps rapprochés).

1.2.2.3. Scintigraphie et TEP

La scintigraphie est une modalité d'imagerie dite « nucléaire », qui, suite à l'injection d'une substance radioactive particulière (le thallium 201 ou le technétium par exemple), permet d'enregistrer sa distribution dans les différentes parties de l'organe examiné. Cette dernière offre des images d'une très forte sensibilité, mais uniquement bidimensionnelles. Le passage en 3D de cette technique est connu sous le nom de tomographie par émission de positons (TEP) et permet alors de visualiser avec une très grande sensibilité la position du marqueur dans les organes. En cardiologie, la TEP permet d'examiner à un niveau moléculaire et avec une sensibilité élevée, les changements régionaux de perfusion myocardique, du métabolisme, de l'apoptose (autodestruction des cellules), de l'inflammation, de l'expression des gènes ou de mesurer les changements des paramètres anatomiques et fonctionnels des maladies cardiaques [11], [12]. En imagerie pulmonaire, la TEP est principalement avantageuse en oncologie pour établir un bilan des masses thoraciques : tumeurs pulmonaires, pleurales et médiastinales primaires et secondaires [13], [14].

Actuellement, des scanners TEP / TDM hybrides pour les petits animaux sont disponibles, où la TDM ajoute des informations anatomiques à haute résolution. Cependant, il s'agit d'une technique invasive (radioactivité), coûteuse (synthèse d'isotopes radioactifs) et la résolution spatiale est limitée à 500 µm dans le meilleur des cas (µTEP), afin de limiter la dose ainsi que la durée de rayonnements. De plus, à elle seule, la TEP ne fournit pas d'information anatomique (elle est donc souvent couplée à un scanner).

1.2.2.4. Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM)

L'IRM est une technique d'imagerie fondée sur le principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Pour ce faire, un champ électromagnétique est créé par un aimant. L'échantillon, placé au centre de l'aimant, est ensuite excité à la fréquence de résonance caractéristique du noyau que l'on souhaite imager (en général il s'agit du noyau d'hydrogène : le proton, le plus abondant dans le corps). Cette excitation induit une aimantation macroscopique, qui va alors être recueillie par les antennes réceptrices de l'aimant. Enfin, ce signal RMN permet de reconstruire une image par le biais de la transformée de Fourier inverse.

L'IRM donne à la fois des informations sur l'anatomie d'un organe (taille, localisation, malformation) et sur son fonctionnement (débit, oxygénation). L'IRM est actuellement une méthode d'imagerie non-invasive très performante dans le diagnostic et le pronostic de nombreuses pathologies. En effet, cette modalité présente une qualité d'image comprenant un fort contraste entre les tissus mous d'un organisme, de hautes résolutions spatiales (environ 0.5 mm chez l'Homme et jusqu'à 0.1 mm chez la souris) et temporelles ainsi qu'une visualisation en profondeur de ces tissus. L'IRM offre une double information anatomique et fonctionnelle, toutes deux nécessaires à la compréhension ainsi qu'au suivi de traitements des pathologies étudiées. Les récentes avancées techniques et méthodologiques ont permis l'acquisition d'images IRM en trois dimensions, progrès notoire et précieux dans le domaine cardio-thoracique [15]–[19]. Ces nombreuses raisons justifient l'utilisation de l'IRM au cours de cette thèse.

Néanmoins, malgré les nombreux avantages de l'IRM, cette dernière présente quelques verrous technologiques notables, d'autant plus contraignants dans le domaine cardiologique et pulmonaire. Premièrement, en raison des propriétés intrinsèques de la RMN, une acquisition IRM fournit une quantité de signal relativement faible par rapport aux autres techniques. Plus particulièrement en imagerie pulmonaire, où la pauvre teneur en protons, entraîne un rapport signal sur bruit (SNR) des poumons très faible comparé aux autres tissus. Cela induit une augmentation des temps d'acquisitions afin de recueillir une quantité de signal suffisante pour l'obtention d'une image de bonne qualité (de quelques minutes à une heure dans certains cas). De plus, les examens IRM sont onéreux, en raison de la technologie qu'elle requiert et de son coût de maintenance. Enfin, les mouvements respiratoires étant nuisibles à la qualité de l'image, le sujet se doit d'être le plus statique possible. L'immobilisation des animaux pendant la durée totale de l'examen est requise, nécessitant l'utilisation d'un gaz anesthésique afin de limiter ses mouvements.

S'ajoutent à ces verrous, les difficultés liées à l'imagerie cardio-thoracique du petit animal. En effet, l'objectif est d'imager un petit volume (haute résolution spatiale requise), en mouvement perpétuel et rapide (haute résolution temporelle requise). Il convient également de maintenir des temps d'acquisition raisonnables, ne dépassant pas une heure. Le développement méthodologique en IRM cardio-thoracique occupe donc une place importante dans le domaine de la recherche préclinique. Il a pour but de faire évoluer les méthodes d'acquisition et de reconstruction d'images afin de lever les difficultés énoncées ci-dessus, et de devenir un des outils diagnostic et/ou thérapeutique les plus performants.

1.3. ENJEUX DE LA THESE

Plusieurs approches ont été développées dans le but de s'affranchir des différentes limitations présentes en IRM cardio-thoracique du petit animal. Premièrement, des progrès technologiques ont permis de palier le faible rapport signal-sur-bruit des images inhérent à la technique et aggravé par la forte résolution spatiale nécessaire en imagerie préclinique. Des aimants avec des champs magnétiques de plus en plus élevés (>= 7T), des gradients de champs statiques intenses et avec des temps de montée rapides (>600 mT/m et <80 µs respectivement) et des antennes en réseaux phasés qui peuvent même être refroidies permettent maintenant d'obtenir des images de qualité comparables à l'imagerie chez l'Homme.

Toutefois, en imagerie cardio-thoracique, le principal obstacle repose sur les mouvements cardio-respiratoires de l'animal. La solution la plus communément employée consiste à ne pas acquérir de données pendant les pics de respiration ou à les écarter lors de la reconstruction. Cette solution entraine cependant une augmentation significative du temps d'acquisition total des images, pouvant aller jusqu'à 50 %. Ceci concerne l'imagerie cardiaque où la respiration induit une contrainte supplémentaire à la synchronisation ECG, et également l'angiographie pulmonaire, en particulier lorsque l'on souhaite réaliser l'imagerie de vaisseaux de faibles tailles.

Au vu de ces principales limitations, le travail mené au cours de cette thèse possède un objectif général : améliorer la qualité (précision, contraste et résolution) et réduire les temps d'acquisition d'images cardio-thoraciques chez le petit animal. Pour ce faire, nous avons structuré ce travail de recherche autour de deux axes principaux :

I –Développer une méthode d'interpolation des données cardiaques pendant les intervalles de mouvement respiratoire.

- Dans un premier temps, l'impact du mouvement respiratoire de la souris sur la position de son cœur a été précisément analysé. A notre connaissance, aucune étude précise de la respiration du petit animal au sein d'une IRM n'a été menée jusqu'à présent.
- Un algorithme a ensuite été développé afin d'interpoler les données cardiaques pendant les intervalles de respiration. De manière novatrice, la reconstruction d'images cardiaques en fonction des battements du cœur utilisant la totalité des données acquises a été rendue possible. Ce protocole, intégré à la séquence UTE, a été testé, validé et comparé aux méthodes standards sur des souris saines
- La méthode a été testée sur des souris ayant développées des pathologies cardio-pulmonaires à travers différentes collaborations.

II – Réduire le temps d'acquisition de l'imagerie cardio-thoracique 4D et améliorer son contraste : Application à l'angiographie pulmonaire.

- Une séquence Radiale 3D avec auto-synchronisation des mouvements a été développée avec les mêmes paramètres que l'UTE, afin de réduire davantage son temps d'acquisition.
- Les deux séquences ont été appliquées sur les poumons afin de reconstruire des angiographies pulmonaires 3D de haute résolution en fonction de la respiration.
- Une technique de suppression de graisse accélérée a été implémentée et a permis d'améliorer le contraste entre les vaisseaux et les bronches, tout en maintenant une durée d'acquisition raisonnable.

Afin d'introduire les notions de base de l'IRM cardiovasculaire, ce manuscrit débute par un état de l'art de l'imagerie cardiaque du petit animal. Puis le premier axe concernant le développement de l'imagerie 4D cardiaque est exposé dans le chapitre 3. Ensuite, le chapitre 4 est consacré aux travaux effectués sur le deuxième projet de cette thèse : l'angiographie pulmonaire. Enfin, le chapitre 5 conclut sur les travaux accomplis lors de cette thèse, et en discute les perspectives.

1.4. BIBLIOGRAPHIE

[1] L. Huiart, P. Ernst, and S. Suissa, "Cardiovascular morbidity and mortality in COPD," *Chest*, vol. 128, no. 4, pp. 2640–2646, 2005.

[2] H. Fujii *et al.*, "Ultrasound-targeted gene delivery induces angiogenesis after a myocardial infarction in mice.," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 2, no. 7, pp. 869–79, Jul. 2009.

[3] Y. Inaba *et al.*, "Echocardiographic Evaluation of the Effects of Stem Cell Therapy on Perfusion and Function in Ischemic Cardiomyopathy," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 27, no. 2, pp. 192–199, Feb. 2014.

[4] R. M. Lang *et al.*, "Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 18, no. 12, pp. 1440–1463, 2005.

[5] M. Verkaik *et al.*, "Myocardial contrast echocardiography in mice: Technical and physiological aspects," *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 314, no. 3, pp. H381–H391, 2018.

[6] S. Sawall *et al.*, "Imaging of cardiac perfusion of free-breathing small animals using dynamic phase-correlated micro-CT," *Med. Phys.*, vol. 39, no. 12, pp. 7499–7506, Nov. 2012.

[7] D. P. Clark and C. T. Badea, "Micro-CT of rodents: State-of-the-art and future perspectives," *Phys. Medica*, vol. 30, no. 6, pp. 619–634, Sep. 2014.

[8] C. C. W. Hsia, D. M. Hyde, M. Ochs, and E. R. Weibel, "An Official Research Policy Statement of the American Thoracic Society/European Respiratory Society: Standards for Quantitative Assessment of Lung Structure," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 181, no. 4, pp. 394–418, Feb. 2010.

[9] H. Razavi, M. N. Dusch, S. Y. Zarafshar, C. A. Taylor, and J. A. Feinstein, "A method for quantitative characterization of growth in the 3-D structure of rat pulmonary arteries," *Microvasc. Res.*, vol. 83, no. 2, pp. 146–153, Mar. 2012.

[10] W. B. Counter, I. Q. Wang, T. H. Farncombe, and N. R. Labiris, "Airway and pulmonary vascular measurements using contrast-enhanced micro-CT in rodents.," *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, vol. 304, no. 12, pp. L831-43, Jun. 2013.

[11] M. F. Di Carli, S. Dorbala, J. Meserve, G. El Fakhri, A. Sitek, and S. C. Moore, "Clinical myocardial perfusion PET/CT.," *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 5, pp. 783–93, May 2007.

[12] T. M. Bateman, V. Dilsizian, R. S. Beanlands, E. G. DePuey, G. V Heller, and D. A. Wolinsky, "American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Joint Position Statement on the Clinical Indications for Myocardial Perfusion PET.," *J. Nucl. Cardiol.*, vol. 23, no. 5, pp. 1227–1231, Oct. 2016.

[13] H.-H. Meissner, G. W. Soo Hoo, S. A. Khonsary, M. Mandelkern, C. V. Brown, and S. M. Santiago, "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evaluation with Positron Emission Tomography," *Respiration*, vol. 73, no. 2, pp. 197–202, 2006.

[14] B. Bondue *et al.*, "PET/CT with 18F-FDG- and 18F-FBEM-labeled leukocytes for

metabolic activity and leukocyte recruitment monitoring in a mouse model of pulmonary fibrosis," *J. Nucl. Med.*, vol. 56, no. 1, pp. 127–132, 2015.

[15] R. L. Ehman, M. T. McNamara, M. Pallack, H. Hricak, and C. B. Higgins, "Magnetic resonance imaging with respiratory gating: Techniques and advantages," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 143, no. 6, pp. 1175–1182, 1984.

[16] Y. Wang, P. J. Rossman, R. C. Grimm, S. J. Riederer, and R. L. Ehman, "Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography," *Radiology*, vol. 198, no. 1, pp. 55–60, 1996.

[17] P. G. Danias, M. V. McConnell, V. C. Khasgiwala, M. L. Chuang, R. R. Edelman, and W. J. Manning, "Prospective navigator correction of image position for coronary MR angiography," *Radiology*, vol. 203, no. 3, pp. 733–736, 1997.

[18] M. Usman, B. Ruijsink, M. Nazir, G. Cruz, and C. Prieto, "Submitted as Technical Note to Magnetic Resonance Imaging Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering," *Magn. Reson. Imaging*, 2016.

[19] A. C. Larson, R. D. White, G. Laub, E. R. McVeigh, D. Li, and O. P. Simonetti, "Self-gated cardiac cine MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 51, no. 1, pp. 93–102, Jan. 2004.

2. IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE DU PETIT ANIMAL

2.1. Contexte et fonctions cardiovasculaires

2.1.1. Fonctions cardiovasculaires

Il est nécessaire dans un premier temps, de rappeler le fonctionnement du cœur et de ses vaisseaux afin de comprendre les difficultés et les défis auxquels l'imagerie cardiovasculaire du petit animal fait face.

2.1.1.1. Anatomie du cœur

Le cœur d'une souris mesure environ 1 centimètre de longueur et entre 5 à 10 millimètres de largeur. Il se situe dans la cage thoracique, entre les deux lobes pulmonaires. Du fait de sa disposition double-oblique (pointe (ou apex) vers l'avant gauche), des plans spécifiques existent afin d'imager le cœur en entier. En imagerie, une coupe est une « tranche » positionnée sur la partie du corps que l'on veut visualiser. En 2D, elle possède une épaisseur plus ou moins fine, selon l'organe ou la zone à observer ainsi que le temps d'examen que l'on dispose (plus il y a de coupes, plus le temps d'acquisition est long). Il est possible d'acquérir plusieurs coupes 2D contiguës afin d'agrandir le champ de vision, ou alors de passer en 3D et d'imager un volume. Les trois plans de coupe habituellement utilisés en imagerie conventionnelle (axial, coronal et sagittal) ne sont pas suffisants dans le cas d'une imagerie cardiaque complète. Les plans spécifiques au cœur sont au nombre de trois et doivent être acquis avec un soin particulier : Petit axe, Grand axe et 4 cavités.

Comme chez l'Homme, le cœur de souris possède quatre cavités : deux oreillettes et les ventricules droits et gauches. Le sang est pompé par le cœur et est ramené à lui par deux systèmes circulatoires bien définis :

- Le sang appauvri en oxygène est expulsé de l'oreillette droite vers le ventricule droit du cœur, passe par les poumons où il est oxygéné, puis est ramené à l'oreillette gauche, puis au ventricule gauche.
- Le sang alors oxygéné est ensuite expulsé par le ventricule gauche pour être distribué à tous les organes périphériques et revient finalement à l'oreillette droite.

Chez la souris, le volume sanguin moyen dans l'ensemble du cœur est situé entre 100 et 120 µL pour un volume total de sang variant entre 1,2 et 1,5 mL (5 % de son poids total).
Enfin, la paroi du cœur est constituée de trois couches distinctes :

- Le myocarde : tissu musculaire strié composé de deux types de fibres (fibres musculaires et tissu nodal), qui permet la contraction et la relaxation
- L'endocarde : endothélium simple qui tapisse les cavités
- Le péricarde : l'enveloppe qui tapisse l'extérieur du cœur et qui le fixe dans le thorax dans sa position.

Les valves cardiaques sont des structures souples qui permettent de réguler le flux sanguin à travers les quatre cavités du cœur (voir *Figure 1*). Elles agissent comme des soupapes et sont, elles aussi au nombre de quatre :

- Valve tricuspide : entre l'oreillette et le ventricule droits
- Valve pulmonaire : entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire
- Valve mitrale : entre l'oreillette et le ventricule gauches
- Valve aortique : entre le ventricule gauche et l'aorte

L'ouverture et la fermeture de chaque valve se fait de façon passive, en fonction de la pression qui règne de chaque côté. Les bruits du cœur percevables au stéthoscope correspondent aux bruits que font les valves lors de leur ouverture et fermeture, permettant d'établir un premier diagnostic.

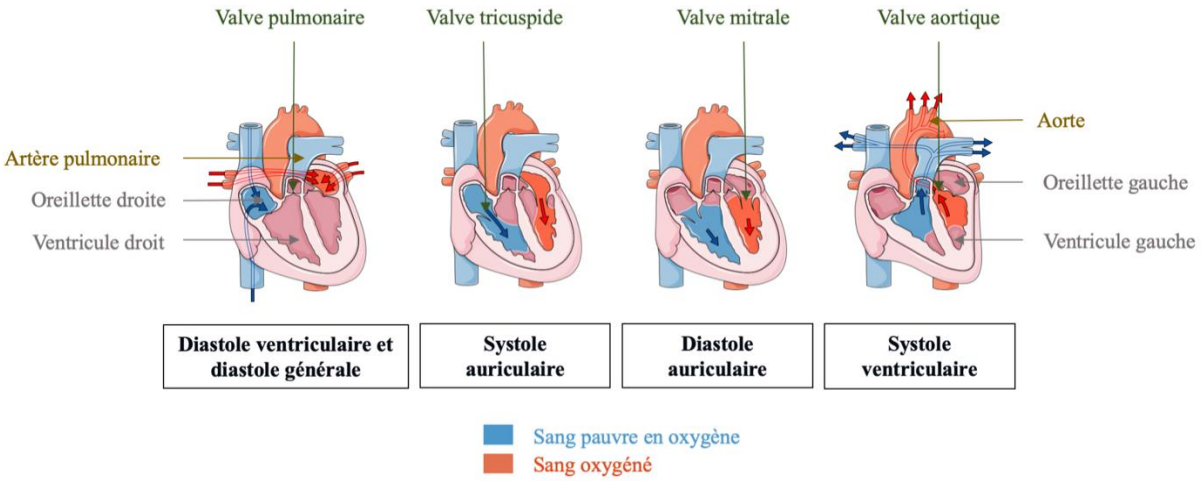


Figure 1- Étapes du cycle cardiaque et anatomie du cœur.
[Servier Medical Art]

2.1.1.2. Fonctions du cœur

Le cœur fait office de pompe et il permet d'envoyer le sang oxygéné dans les différents organes du corps à chaque contraction. La fréquence cardiaque d'une souris éveillée se situe entre 500 et 600 battements par minute, contre 60 à 80 chez l'Homme.
Les liquides allant toujours d'une zone de haute pression à une zone de basse pression, la fonction principale du cœur est de créer des pressions qui vont entraîner la circulation du sang. Un cycle cardiaque est divisé en 2 phases principales :

- La systole : contraction du ventricule gauche qui expulse le sang. Elle dure environ 45 ms chez la souris.
- La diastole : relaxation du ventricule gauche pendant laquelle ce dernier se rempli. Elle dure environ 100 ms chez la souris.

Ce mouvement très rapide est un verrou majeur dans l'acquisition d'une image cardiaque par IRM, car il requiert une technique de synchronisation précise afin de pouvoir analyser le mouvement du cœur de façon détaillée.

Au cours d'un examen, les images acquises par IRM permettent, entre autres, de calculer des paramètres caractéristiques du fonctionnement du cœur afin d'évaluer l'état de santé du patient. Durant les travaux exposés dans ce manuscrit, nous allons mesurer les volumes ventriculaires en fin de systole et de diastole (VTS et VTD) et la fraction d'éjection (FE) : un paramètre primordial correspondant au volume sanguin contenu dans une cavité au cours d'un battement cardiaque. Elle se calcule de la manière suivante :

$$FE = \frac{(VTD - VTS)}{VTD} \; x \; 100$$

(Eq. 1)

La valeur moyenne de fraction d'éjection pour un cœur sain est comprise entre 60 et 75 %, toute valeur inférieure à ce seuil indique un possible mauvais fonctionnement du cœur.

Le rythme cardiaque possède une composante mécanique, comme décrite précédemment, et cette dernière est générée suite à un évènement électrique. En effet, un courant électrique de quelques millivolts est produit au sommet de l'oreillette droite et va se propager dans le muscle cardiaque.
Il est courant de mesurer l'activité électrique du cœur au cours d'un examen cardiovasculaire. En effet, ce dernier nous renseigne sur l'amplitude et la durée des ondes électriques ainsi que la fréquence du rythme cardiaque.

L'examen permettant de mesurer l'activité électrique du cœur est l'électrocardiogramme, ou ECG. Il s'effectue en plaçant des électrodes sur la poitrine du patient, qui vont recueillir les courants engendrés par les cellules cardiaques et propagés dans tout le corps. L'ECG enregistre une succession de séquences électriques caractéristiques du cœur, représentées par des ondes nommées P, Q, R, S et T (voir *Figure 2*). L'onde P correspond à la contraction des oreillettes, l'ensemble QRS à celle des ventricules et enfin l'onde T reflète le retour à la phase de repos (ou repolarisation) des ventricules. Un ECG anormal reflète une anomalie électrique et par conséquent un mauvais fonctionnement du cœur, comme lors d'une tachycardie supraventriculaire, d'une fibrillation auriculaire (qui est facteur de risque d'AVC) ou encore d'une dysfonction ventriculaire. Dans notre cas, l'enregistrement de cet ECG sera surtout primordial pour contrôler le rythme cardiaque de la souris lorsque celle-ci est placée dans la machine IRM, et dans un deuxième temps pour valider le principe d'auto-synchronisation (synchronisation directe sur les mouvements cardio-respiratoires, sans appareil externe) des séquences IRM utilisées dans cette thèse.

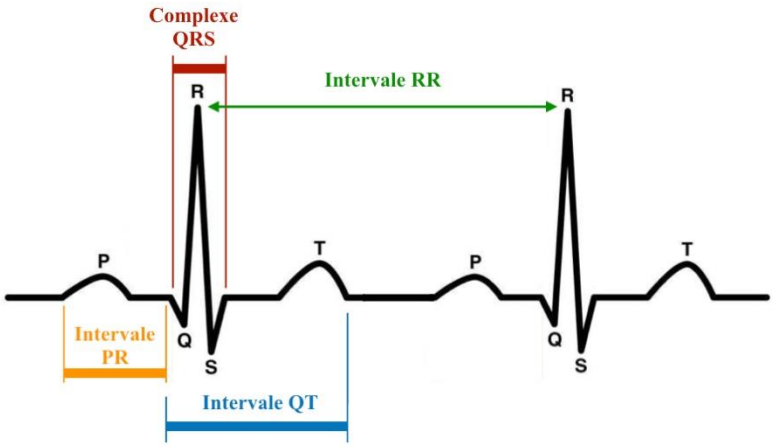


Figure 2 - Schéma descriptif d'un électrocardiogramme avec les ondes P, Q, R, S et T ainsi que leurs intervalles correspondants.

2.1.1.3. Recueil du signal ECG

L'utilité de l'ECG dans l'IRM est donc majeure. Il est même indispensable dès lors qu'il s'agit d'IRM cardiovasculaire. Malheureusement, la mise en œuvre simultanée de ces techniques a révélé de nombreuses difficultés. L'environnement électromagnétique de l'IRM

s'est en effet montré particulièrement hostile et rend l'acquisition ECG difficile. Ces difficultés peuvent être classées en trois catégories, selon leur origine physique :

- **Le champ magnétique statique** : sa présence affecte la qualité du signal ECG principalement du fait de l'effet MagnetoHydroDynamique (MHD), qui augmente en fonction de l'intensité du champ. Cet effet est la conséquence de l'interaction entre le champ magnétique statique et un fluide conducteur en mouvement, en l'occurrence principalement le sang circulant dans la crosse aortique, qui donne lieu à la création d'une tension.
- **Les ondes radiofréquences (RF)** : Le principal effet adverse est l'échauffement des tissus, l'onde RF étant absorbée par le corps, générant un champ électrique dissipé sous forme de chaleur par effet Joule. Le signal ECG sera donc perturbé par le courant électrique généré dans le corps de la souris, mais ce courant RF va également induire un courant dans les câbles conducteurs du capteur ECG présents autour du patient, perturbant donc le signal ECG en le parasitant (les câbles du capteur captent aussi une partie de l'énergie RF, ils se comportent comme les antennes).
- **Les variations rapides de champ magnétique** (appelées gradients). Ces champs variables parcourant le corps humain génèrent eux aussi un champ électrique d'une amplitude compatible avec le déclenchement de stimulations nerveuses périphériques par l'IRM.

Il existe donc différentes sources cumulatives de perturbation du signal ECG dans l'IRM. Cette dégradation détériore voire empêche la synchronisation du signal RMN sur le mouvement cardiaque, engendrant la reconstruction d'une image floue (de la même manière qu'une image reconstruite sans synchronisation cardiaque). En effet, lors d'une acquisition IRM, l'onde R peut ne pas être discernable du reste du tracé (*Figure 3a*), contrairement au signal recueilli une fois les gradients non-actifs (*Figure 3b*).

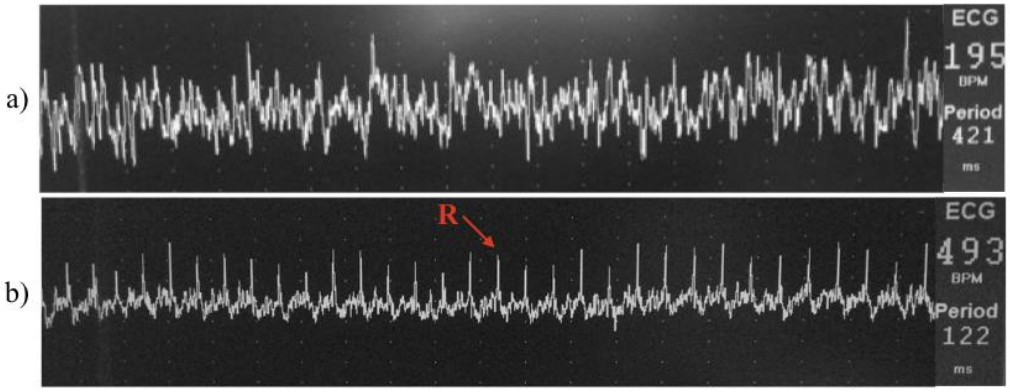


Figure 3 - Signaux ECG d'une souris saine pendant (a) et hors (b) mise en route des gradients de l'IRM préclinique à 7T.

Il est donc primordial de porter une attention particulière au placement des électrodes sur l'animal afin d'avoir une onde R facilement détectable. Des expériences ont montré que de placer la première électrode sur la paume avant droite et la seconde sur la patte arrière gauche des souris s'avère plus efficace (*Figure 4*). En effet, le cœur d'une souris étant oblique, en se positionnant ainsi, le signal électrique sera recueilli sur toute sa longueur.

Malgré ces précautions, le recueil de l'ECG lors d'une IRM cardiaque chez le petit animal reste difficile. Il n'est pas toujours possible d'en obtenir un compatible avec des séquences d'acquisitions haute résolution, en particulier sur des animaux pathologiques.

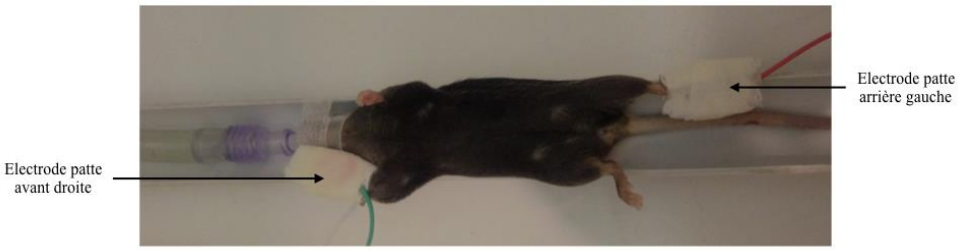


Figure 4 - Placement opposé des électrodes sur les pattes de la souris.

2.1.2. Description des mouvements

En imagerie cardio-vasculaire, le principal inconvénient réside dans la gestion des nombreux mouvements inhérents à cette partie du corps. En effet, que ce soit dans le domaine clinique chez l'Homme, ou pré-clinique chez le petit animal, les mouvements physiologiques du cœur et des poumons ainsi que ceux du patient sont responsables d'importants artefacts qui réduisent la qualité des images. La recherche dans le domaine de la détection et de la correction des mouvements respiratoires pour des applications en IRM est très active. Les méthodologies généralement proposées pour s'affranchir du mouvement respiratoire sont basées sur l'utilisation d'acquisitions dynamiques synchronisées sur la respiration. Néanmoins des algorithmes de reconstruction ont été développés et permettent de corriger les effets du mouvement respiratoire [20]–[24].

2.1.2.1. La respiration

Contrairement à la respiration chez l'Homme, la respiration d'une souris anesthésiée par inhalation d'isoflurane, prend la forme d'un « hoquet ». Elle alterne pic d'inspiration, d'expiration puis une phase dite « stable » jusqu'au prochain pic d'inspiration (voir *Figure 5*). La fréquence respiratoire d'une souris éveillée varie entre 100 et 150 inspirations par minute, et peut diminuer jusqu'à 50 lorsque l'animal est anesthésié. Jusqu'à présent, en IRM préclinique cardiovasculaire de la souris, les données acquises pendant le pic de la respiration ne sont pas utilisées car jugées déviées par le mouvement [25]. Cependant, peu ou pas d'études précliniques approfondies ont été menées quant à l'impact du mouvement respiratoire sur le déplacement des organes environnants.

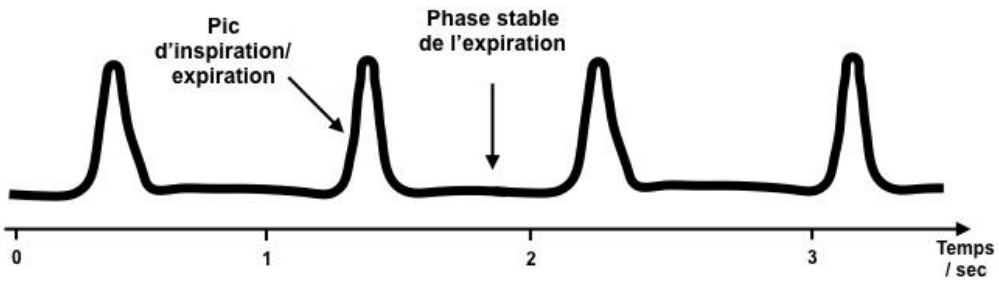


Figure 5 - Représentation du mouvement respiratoire d'une souris.
Un cycle de respiration alterne pic d'inspiration/expiration et phase stable.

2.1.2.2. Déformations myocardiques

Les fonctions mécaniques et électriques du cœur entraînent des mouvements intrinsèques aux battements cardiaques. En effet, le cœur se contracte et se relâche avec une période comprise entre 140 et 160 ms pour une souris, entrainant un mouvement latéral et longitudinal. Ce battement cardiaque se caractérise par trois mouvements : un épaississement pariétal, un raccourcissement longitudinal et une diminution de la circonférence du myocarde. De plus, des torsions sont créées dans les trois directions de l'espace.

Pendant le cycle cardiaque, la contraction est liée à un ensemble de déformations complexes du myocarde (*Figure 6*). C'est la disposition des fibres myocardiques en spirale autours de la cavité ventriculaire gauche qui est responsable de cette déformation tridimensionnelle. Les trois mouvements caractéristiques de la déformation du cœur dans les trois dimensions de l'espace sont les suivants :

- Épaississement radial dû à la contraction du myocarde vers le centre de la cavité
- Raccourcissement longitudinal dû au raccourcissement des fibres myocardiques
- Raccourcissement circonférentiel de la paroi myocardique

Ces différentes déformations s'accompagnent également de deux mouvements de torsion, dans le sens antihoraire pour l'apex, et dans le sens horaire pour la base du cœur (partie haute du cœur).

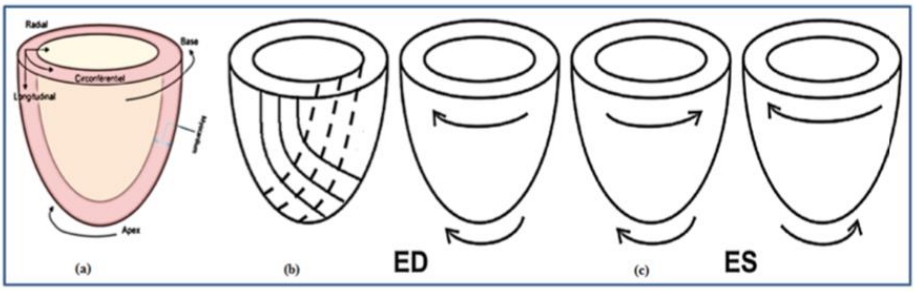


Figure 6 - Représentation schématique des mouvements myocardiques.
(a) référentiel local radial, longitudinal et circonférentiel ; (b) orientation des fibres dans la région épicardique (en trait continu), dans la région endocardique (en pointillés) ; (c) torsion du ventricule gauche au cours du cycle cardiaque (ED = télédiastole, ES = télésystole). Image de Rüssel et al. (2009)

Les déformations myocardiques posent un autre verrou quant à l'imagerie cardiaque du petit animal. En effet, la présence de torsions dans les trois directions de l'espace encourage fortement l'usage d'une technique d'imagerie en 3D afin de pouvoir visualiser le mouvement complet et complexe du cœur. Cet encodage en 3D sera détaillé plus tard dans ce chapitre (voire partie 2.2.2 « IRM cardiovasculaire »).

2.1.2.3. Mouvements de la souris

Enfin, la troisième catégorie de mouvements qui apporte des difficultés dans l'imagerie cardio-vasculaire dépend du patient directement. Comme dans tous les domaines d'imagerie, les mouvements de ce dernier pendant l'acquisition entraînent des artefacts sur l'image reconstruite. Selon la durée de l'examen, le patient peut bouger de manière imprévue et minime, mais ayant toujours une répercussion sur les images. De plus, certaines personnes telles que les

nourrissons, les personnes en situations de handicap ou encore les personnes âgées ne sont pas en mesures de rester immobile longtemps, rendant l'examen plus difficile.

Cependant, dans le contexte de cette thèse, les examens sont pratiqués dans le domaine pré-clinique, sur des modèles murins. Pour éviter tous mouvements inhérents aux animaux, ces derniers sont endormis grâce à un gaz, et ce pendant toute la durée de l'acquisition. Ainsi, tant que l'animal est sous les effets de l'Isoflurane (dose de 1 à 2 % dans l'air), peu ou pas de mouvements inhérents seront effectués et cette contrainte sera affranchie.

2.2. DE LA RMN AUX SEQUENCES IRM CARDIAQUES

Comme présenté dans le premier chapitre de cette thèse, l'IRM cardiovasculaire du petit animal fait face à de nombreux verrous. Pour rappel, l'IRM préclinique nécessite l'utilisation de très fortes résolutions spatiales mais également le développement de méthodes offrant une très grande résolution temporelle. Ces contraintes sont aggravées par le faible rapport signal-sur-bruit des images inhérent à la technique. Afin de lever ce dernier verrou, la majorité des développements réalisés chez le petit animal s'effectuent à hauts champs magnétiques (4.7, 7 et 9.4 Teslas). Selon les principes de la physique, la montée en champ s'accompagne d'une accentuation de la différence entre les populations de spins parallèles et antiparallèles. Ceci a pour conséquence une augmentation du signal qui varie avec le carré de l'amplitude du champ B_0. Cette élévation est néanmoins contrebalancée par une autre augmentation : celle du bruit. Il en résulte que le rapport signal-sur-bruit suit une relation linéaire avec la valeur du champ : il est théoriquement deux fois plus élevé à 3T qu'à 1,5T [26]. De plus, la forme de l'antenne de réception utilisée pour « récupérer » le signal RMN aura un impact sur le rapport signal-sur-bruit. Concrètement, plus le volume de réception sera restreint à la zone d'intérêt, moins il y aura de bruit enregistré en provenance des structures environnantes. Le facteur de remplissage de l'antenne est directement proportionnel au rapport signal-sur-bruit, c'est pourquoi il est important de l'optimiser. Un autre paramètre concerne le choix de la bande-passante. Une augmentation de sa valeur permet de diminuer le temps d'écho du signal recueilli, cependant cela se fait en dépit du rapport signal-sur-bruit.

Cette sous-partie va premièrement rappeler les principes de base de l'IRM, en introduisant la RMN, puis la définition du terme « séquence IRM » et enfin l'explication du remplissage de l'espace de Fourier. Dans un deuxième temps, les principales séquences IRM utilisées en imagerie cardiovasculaire du petit animal seront listées, puis une partie s'intéressera aux avantages majeurs de l'imagerie dynamique. Enfin, les techniques de synchronisation des séquences sur les mouvements seront exposées.

2.2.1. Principes de base de l'IRM

2.2.1.1. Séquence IRM

Il est important de rappeler qu'une expérience IRM repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) ; principe qui consiste à observer les transitions entre 2 niveaux d'énergie d'un noyau soumis à un champ magnétique. Sachant que le corps humain est essentiellement composé d'eau (70 %), l'élément le plus couramment observé en IRM est le noyau d'hydrogène 1H, appelé proton.
En présence d'un champ magnétique B_0, le spin nucléaire (caractéristique intrinsèque du noyau, tel que la masse et la charge) donne naissance à un moment magnétique μ dont l'amplitude est proportionnelle à la valeur du spin. Le principe de la mesure de RMN est de mettre le moment

μ en mouvement de précession autour d'un champ B_0 puis de le perturber à l'aide d'un deuxième champ B_1 appliqué pendant un court instant. Cela dévie la trajectoire de μ, mais une fois B_1 disparu, il retrouve sa direction initiale en présence de B_0 seul. Ce retour à l'équilibre s'accompagne d'une émission d'ondes électromagnétiques que l'on peut détecter : c'est le signal mesuré en RMN. Le retour à l'état d'équilibre des deux composantes de l'aimantation se nomment relaxation longitudinale et relaxation transversale. Le temps T_1 est la constante de temps pour la repousse de l'aimantation longitudinale, quant au T_2, il correspond à la constante de temps pour le déphasage de la magnétisation transversale.

Comme le signal enregistré provient de l'ensemble des spins localisés et excités dans la coupe (ou le volume) d'imagerie, il ne permet pas à lui seul d'obtenir une information spatiale et donc de reconstruire une image. L'idée fondatrice de l'IRM est d'appliquer à ces spins des gradients de champ magnétique qui vont permettre au cours de la relaxation de moduler le signal enregistré à la fois en phase et en fréquence. Ces modulations permettent d'assigner, à terme, une information de position à chaque spin présent dans la région imagée. Ce signal préalablement modulé est ensuite stocké dans l'espace réciproque de l'image appelé espace de Fourier ou encore espace-k. L'ensemble des paramètres définissant les impulsions de champ magnétique et les caractéristiques des mesures décrites précédemment sont répertoriés dans ce qu'on appelle une séquence IRM, ou chronogramme.

Pour former une image en IRM, cette expérience de base est répétée à de multiples reprises. Pour chacune de ces expériences (aussi appelées répétitions) un écho est enregistré et stocké dans l'espace de Fourier sous forme de ligne. Une fois l'espace de Fourier totalement échantillonné, une opération mathématique appelée la Transformée de Fourier inverse (TF) est appliquée à l'espace-k pour reconstruire l'image finale. Ce processus d'acquisition de l'image est schématisé dans la *Figure 7*.

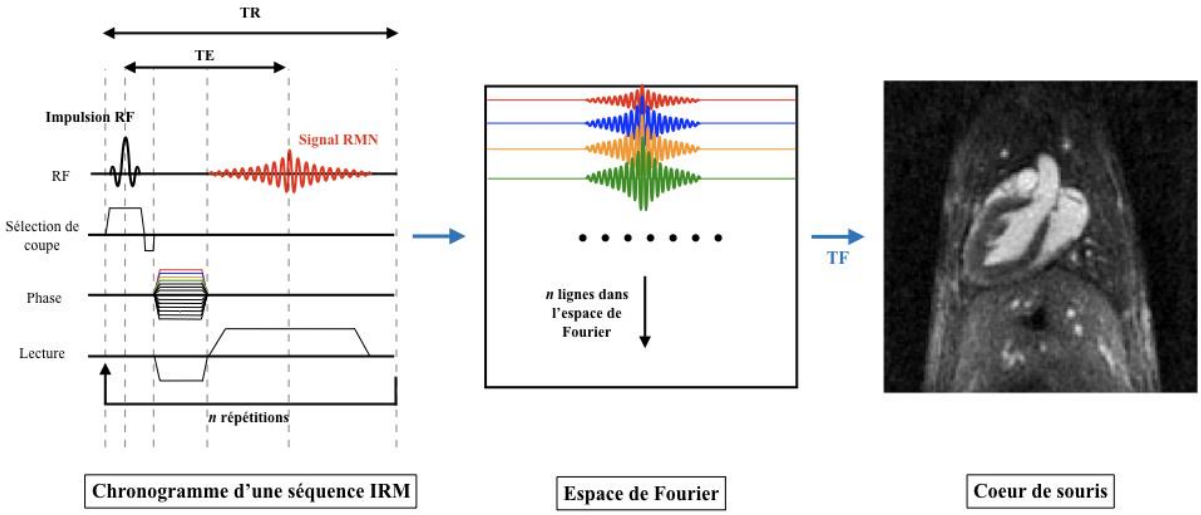


Figure 7 - Processus d'acquisition d'une image.
Le signal RMN préalablement modulé en phase et en fréquence est stocké dans un espace de Fourier. De multiples combinaisons de gradients de codage de phase et de fréquence sont nécessaires pour échantillonner totalement cet espace de Fourier. Une opération mathématique appelée la transformée de Fourier inverse appliquée sur cet espace permet alors de reconstruire l'image finale de la région excitée.

Deux paramètres temporels sont primordiaux et permettent de caractériser et classer les séquences entre elles, il s'agit des variables suivantes :

- **TE : Temps d'écho**
  C'est la durée entre le sommet de l'impulsion d'excitation radiofréquence et la moitié du temps de lecture. (Voir schéma de la *Figure 7*)
- **TR : Temps de répétition**
  Il correspond quant à lui à la durée séparant deux impulsions RF d'excitation successives. En multipliant le TR par le nombre de répétitions, on obtient le temps total d'acquisition (TA).

2.2.1.2. Espace de Fourier

2.2.1.2.1. Trajectoires dans l'espace de Fourier

L'espace de Fourier (ou espace k) est une matrice qui recueille la totalité des signaux RMN (un signal correspond à une répétition). Comme indiqué dans la *Figure 7*, l'application d'une opération mathématique sur cette matrice (Transformée de Fourier) nous permet d'obtenir une image. Généralement, la construction d'une image nécessite le recueil d'une série de signaux appelés acquisitions (ou répétitions). Pour chaque acquisition, une impulsion radiofréquence (RF) engendre une nouvelle valeur d'aimantation transverse à l'origine du signal et qui est alors échantillonnée selon une trajectoire particulière de l'espace de Fourier. En principe, une image complète d'IRM peut être reconstruite à partir d'une seule acquisition en utilisant une trajectoire spécifique qui parcourt tout l'espace de Fourier en un seul TR (« single-shot » en anglais). Cette fenêtre d'acquisition est aussi dictée par la performance du système de gradient et les contraintes physiques qui limitent la vitesse à laquelle l'espace de Fourier peut être parcouru. Il en résulte que la plupart des méthodes d'imagerie IRM utilisent de multiples acquisitions (« multi-shot », en anglais), chacune d'entre elles permettant de recueillir les informations d'une partie de l'espace de Fourier. Une partie du développement de nouvelles méthodes d'acquisition en IRM consiste à modifier la stratégie et les trajectoires permettant de remplir l'espace de Fourier.

Un déplacement dans l'espace de Fourier s'effectue grâce à l'application des gradients de codage de l'espace (*Figure 8*). L'application d'un gradient induit en effet une variation de la fréquence de précession des spins dépendante de leurs positions dans l'espace. Pour remplir un espace de Fourier, trois gradients sont nécessaires : G_S, G_P et G_R. Chacun d'entre eux possède un rôle précis :

- **G_S** est appelé gradient de **sélection de coupe**. Il permet de sélectionner le volume anatomique qui va être exploré.
- **G_P** est appelé gradient de **codage de phase**. Il code dans une direction la position de chaque proton à l'intérieur d'un voxel, à l'intérieur du volume sélectionné.
- **G_R** est appelé gradient de **codage de fréquence**. Chaque proton sera codé dans la deuxième direction par ce dernier.

Suite à l'arrêt des gradients, les spins précessent à nouveau à la même fréquence mais ont accumulé une différence de phase qui dépend de leur position par rapport à l'isocentre de l'imageur. La distance entre deux points échantillonnés dans l'espace de Fourier est proportionnelle à l'intensité du gradient utilisé. Le déplacement entre deux points est proportionnel à l'aire de l'ensemble des gradients appliqués (trapèzes de couleurs correspondants aux différentes étapes de remplissage de l'espace de Fourier sur la *Figure 8*) : plus l'aire est importante plus la distance parcourue entre deux points le sera aussi. En

appliquant des gradients selon des axes différents, il est donc possible de parcourir l'espace de Fourier en 3D.

La *Figure 8* retrace les étapes d'échantillonnage d'une ligne de l'espace de Fourier avec une séquence d'imagerie classique de type écho de gradient. Cette méthode dite « cartésienne » (acquisition de lignes parallèles dans l'espace de Fourier) est encore de nos jours l'une des plus courante en IRM. Plus tard dans ce manuscrit nous détaillerons des techniques alternatives d'échantillonnages de l'espace de Fourier.

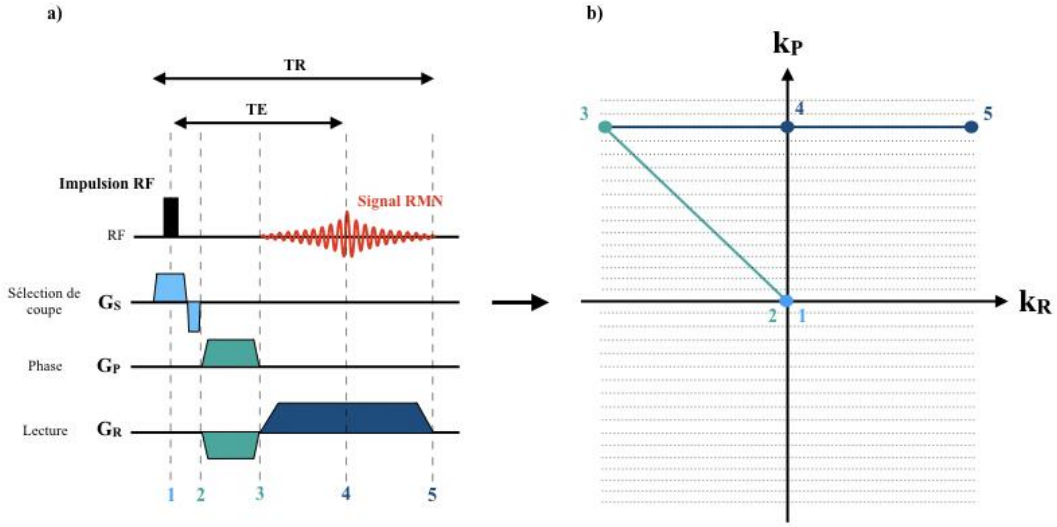


Figure 8 - Chronogramme d'une séquence Echo de Gradient 2D et échantillonnage de l'espace de Fourier correspondant.

2.2.1.2.2. Image et espace de Fourier

L'information codant la partie importante de l'image (contraste et forme générale) se situe au centre de l'espace de Fourier : il s'agit des basses fréquences spatiales. Elles possèdent l'intensité la plus élevée et donnent les plus grandes variations de niveaux de gris (contraste). Par contre, bien que ces variations de niveaux de gris soient importantes, elles s'étalent dans l'espace et ne donne que la forme générale de l'image, comme illustré sur la deuxième image de la *Figure 9*.

Les hautes fréquences qui se situent en bordure de l'espace k apportent les détails de l'image (3ème colonne de la *Figure 9*). Ces fréquences correspondent aux changements brusques de niveaux de gris, elles interviennent donc dans la résolution spatiale de l'image. La résolution spatiale est d'autant meilleure que l'on dispose d'informations de fréquences spatiales élevées.

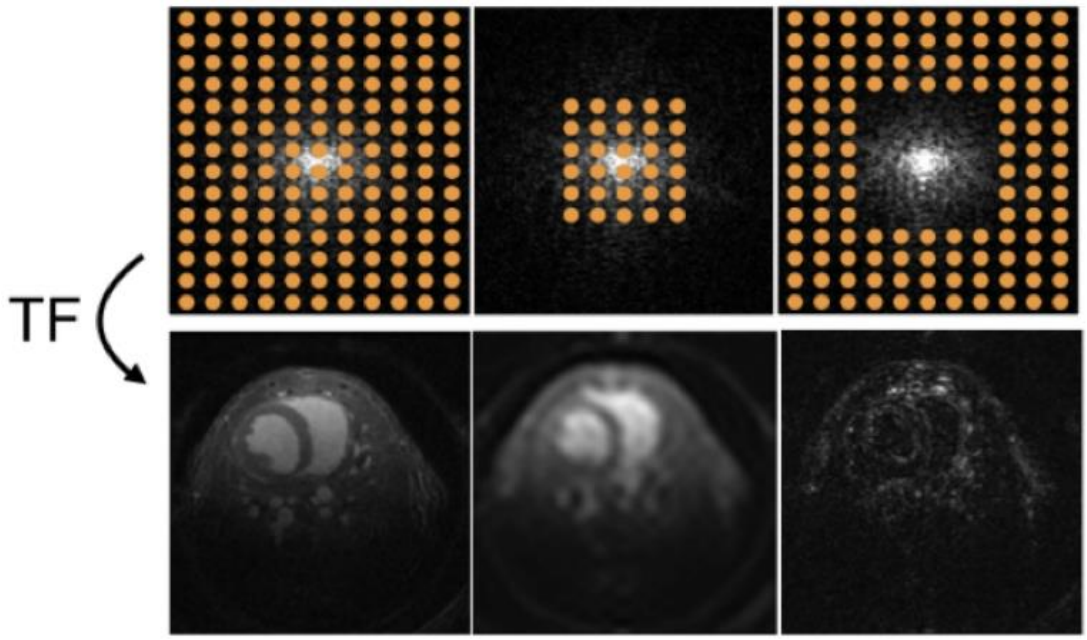


Figure 9 - Répartition de l'information dans l'espace de Fourier.
Les régions centrale et/ou périphérique de l'espace de Fourier sont utilisées pour reconstruire les images grâce à une transformée de Fourier inverse. La reconstruction avec le centre de l'espace donne une image floue mais contrastée alors que la périphérie de l'espace donne une image détaillée mais avec peu de signal et de contraste. (Trotier, 2015)

La résolution spatiale de l'image finale dépend de la taille de l'espace de Fourier qui est échantillonné. Plus l'espace de Fourier est grand, plus l'image finale sera résolue. L'équation (Eq.2.1) synthétise ce postulat.

$$\text{(Eq.2.1) } \Delta x = \frac{1}{2 \times k_{max}}$$

Dans cette équation kmax correspond à la position du point échantillonné le plus distant du centre de l'espace de Fourier et Δx à la taille d'un pixel de l'image. Le champ de vue (taille de l'image ou Field-Of-View (FOV) en anglais) dépend quant à lui directement de l'espace entre deux points consécutivement échantillonnés dans l'espace de Fourier (Δk). L'expression du champ de vue est donnée dans l'équation (Eq.2.2)

$$\text{(Eq.2.2) } FOV = \frac{1}{\Delta k}$$

Enfin, il est nécessaire de respecter une règle concernant l'échantillonnage de l'espace de Fourier car si la dimension de l'image est supérieure au FOV, un repliement de celle-ci aura lieu. La fréquence d'échantillonnage ($1/\partial t$, ∂t étant la période d'échantillonnage) doit être deux fois supérieure à la fréquence la plus élevée du signal enregistré. Cette règle appelée critère de Nyquist est synthétisée dans l'équation 2.3 et permet de minimiser le nombre de points à échantillonner.

$$\text{(Eq.2.3) } \Delta x = \frac{2 \cdot k_{max}}{n} \leq \frac{1}{FOV}$$

2.2.1.2.3. Sous-échantillonnage de l'espace de Fourier

En imagerie cartésienne, n représente le nombre de points enregistrés pour une répétition. FOV représente le champ de vue de l'image finale. Dans un contexte où le critère de Nyquist n'est pas respecté, certains artéfacts peuvent apparaître sur l'image finale. La *Figure 10* résume l'effet du sous-échantillonnage aléatoire ou non aléatoire sur l'image finale. Un sous-échantillonnage d'un facteur 2 en retirant une colonne sur deux de l'espace de Fourier entraînera une duplication de l'image dans la direction de sous- échantillonnage (1ère colonne). Un sous échantillonnage aléatoire entraînera l'apparition sur l'image finale d'artéfacts localisés aléatoirement (flèches sur l'image de la 2ème colonne). L'effet du sous-échantillonnage sera détaillé plus tard dans ce manuscrit.

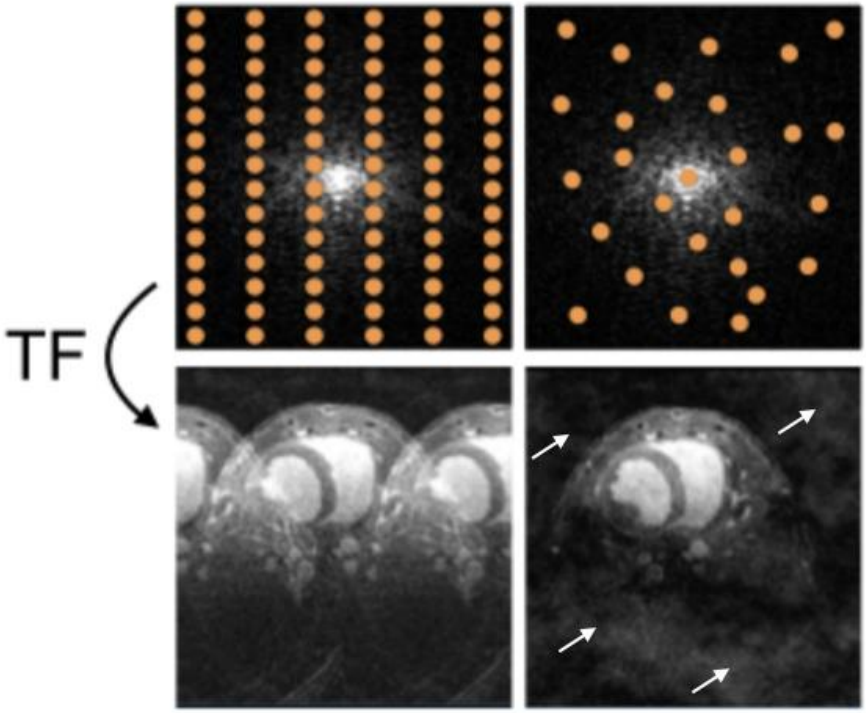


Figure 10 - Effets du sous-échantillonnage de l'espace de Fourier et conséquences sur l'image finale.
La violation du critère de Nyquist introduit des artefacts dans le domaine image qui dépendent de la trajectoire utilisée. 1ère colonne : avec une fréquence d'échantillonnage insuffisante d'un facteur 2 pour une acquisition cartésienne, on observe des artefacts de repliement. 2ème colonne : avec un espace sous- échantillonné aléatoirement avec un facteur 2, on observe des artefacts incohérents (flèches blanches). (Trotier, 2015)

2.2.2. IRM cardiovasculaire

2.2.2.1. État de l'art

L'IRM cardiovasculaire comporte plusieurs modalités avec des propriétés et des applications particulières. Elle peut être utilisée pour l'évaluation de nombreux troubles cardiaques tels que : les maladies cardiaques congénitales, les cardiomyopathies, les masses et tumeurs cardiaques, les maladies vasculaires et cardiopathies valvulaires et péricardiques, et

bien d'autres. Pour diagnostiquer, traiter et suivre ces différentes pathologies, on distingue quatre principaux types de séquences en IRM cardiaque : celles qui permettent de nous renseigner sur l'anatomie du cœur et de ses vaisseaux, les séquences de perfusion des tissus, celles qui informent sur le flux sanguin grâce à l'image de phase et enfin les séquences d'imagerie paramétriques qui permettent de quantifier les propriétés d'un tissu. Comme dans le cadre de cette thèse, les études sont uniquement menées sur le petit animal, la liste des types de séquences décrites ci-dessous est restreinte au domaine préclinique.

2.2.2.1.1. Séquences anatomiques

A) Imagerie statique anatomique de « sang noir »

Le contraste "sang noir" découle du phénomène de sortie de coupe des spins mobiles du sang, avec une suppression du signal du sang en préalable de l'acquisition. La suppression du signal sanguin est opérée grâce à l'ajout d'un module préparatoire de l'aimantation (bandes de présaturation, gradients de déphasage sensibles au mouvement, ou encore la double inversion récupération (DIR)). Elle donne des images où le signal du sang a été annulé : les cavités cardiaques et les vaisseaux apparaissent noirs contrastant avec les parois myocardiques grises. L'imagerie de sang noir est donc reconnue pour offrir des informations morphologiques précises sur le cœur, comme par exemple l'épaisseur du myocarde.

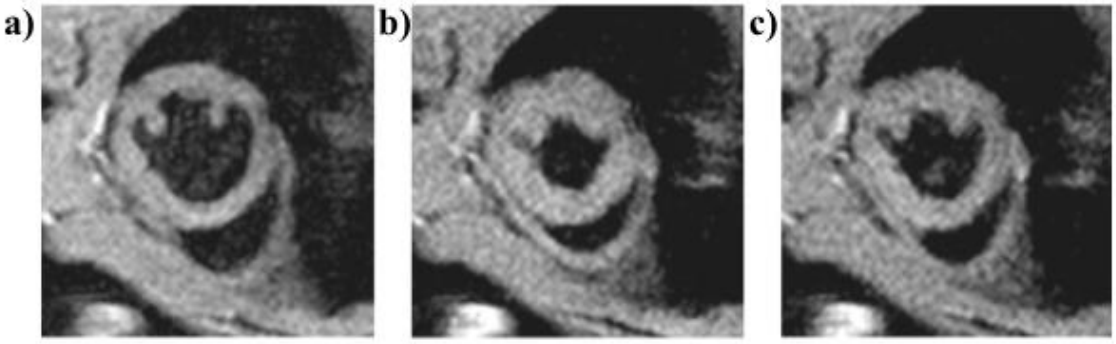


Figure 11 - Images cardiaques de souris réalisées en petit axe avec un contraste sang noir. *On peut y observer la fin de la diastole (a), la fin de la systole (b) et le début de diastole (c). L'annulation du signal sanguin est assurée par l'utilisation d'un motif DIR. Ceci permet de distinguer les cavités cardiaques en hyposignal. [D'après Berr et al. 2005]*

L'imagerie anatomique de sang noir possède plusieurs avantages tel qu'une qualité d'image supérieure à une image « sang blanc ». Parce que le signal intraluminal est supprimé, les vaisseaux contenant du "sang noir" ne génèrent pas d'artefacts de pulsation (ghosting). De plus, l'absence de signal intraluminal permet de délimiter clairement les parois des vaisseaux (ou des cavités cardiaques).

En revanche, l'utilisation de motifs préparatoires pour annuler le signal du sang augmente considérablement les temps d'acquisition En pratique, ce temps d'acquisition d'imagerie sang noir peut même atteindre jusqu'à 4 heures en acquisition 3D [27], ce qui représente un temps d'expérience incompatible aux études menées chez le petit animal. Un autre inconvénient de cette méthode réside dans le fait que le sang noir est difficile à séparer des structures non vasculaires adjacentes à faible signal, telles que les calcifications et l'air pulmonaire.

B) L’angiographie coronarienne (MRA)

Elle permet d’évaluer l’anatomie des gros vaisseaux sanguins et des artères coronaires, qui irriguent le myocarde.

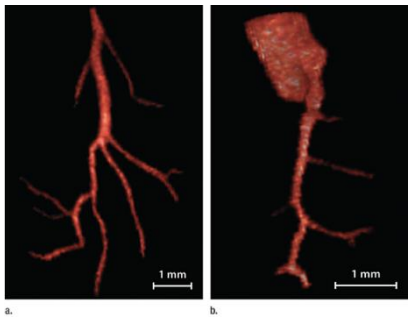


Figure 12 - MIP (Projection d’intensité maximale) d’une angiographie coronarienne de souris en 3D.
(a) les LCA (Left Coronary Artery) et (b) les RCA (Right Coronary Artery). [D’après Cochet et al. 2010]

L'angiographie coronarienne par IRM permet une visualisation non invasive de l'artère coronaire sans exposer les patients aux rayonnements ionisants [28]. Cependant, une longue durée d’acquisition et une résolution spatiale relativement faible par rapport aux autres modalités d’imagerie sont les principales limites de l'angiographie coronarienne par résonance magnétique.

C) L’imagerie dynamique (ciné)

Les images ciné sont reconstruites en fonction du mouvement cardiaque, elles nous donnent une information complète de la fonction cardiaque tout au long du cycle (comme la fraction d’éjection par exemple). L’imagerie ciné est une technique particulièrement intéressante pour l’évaluation de la fonction cardiaque. Cette technique sera exposée en détails plus tard dans ce manuscrit.

2.2.2.1.2. Séquences de perfusion

L’IRM de perfusion permet d’observer la microcirculation sanguine des tissus. En imagerie cardiovasculaire, elle est utile afin de mesurer le débit sanguin qui irrigue le myocarde. Afin de différencier les tissus perfusés (irrigués) et non perfusés, un agent de contraste peut être injecté au préalable. Dans ce cas, ce sont les techniques de perfusion de premier passage ou de rehaussement tardif du gadolinium qui sont utilisées. Cependant, le marqueur intra-vasculaire peut également être endogène, et une technique ne nécessitant pas de produit de contraste est alors possible : il s’agit de l’imagerie par marquage de spins (ASL).

A) Perfusion de premier passage

L'imagerie de perfusion de premier passage est particulièrement efficace pour le diagnostic des pathologies présentant un trouble de la micro-circulation dans les tissus (tumeur, infarctus du myocarde, ..). Pour cette méthode, une séquence IRM rapide pondérée T2* est utilisée. Elle nécessite l'injection intra-veineuse d'un produit de contraste qui va permettre de diminuer localement les temps de relaxation T2* des tissus environnants. La diminution du signal enregistré lors du premier passage de l'agent de contraste dépend alors de sa concentration dans le vaisseau, du nombre et du diamètre des vaisseaux par unité de volume [29].

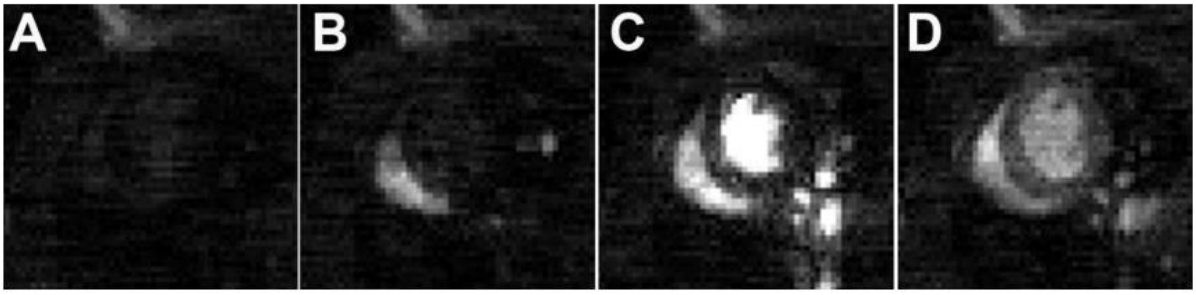


Figure 13 - Exemple d'images IRM de premier passage à double contraste accélérées par CS (Compressed-Sensing) obtenues sur le cœur d'une souris au repos.
[D'après Naresh et al. 2016]

Bien que l'imagerie de premier passage soit la méthode IRM de choix pour évaluer la perfusion myocardique chez l'Homme, les contraintes techniques liées à la résolution spatio-temporelle ne lui permettent pas d'être une référence en préclinique chez le petit animal.

B) L'imagerie avec rehaussement tardif du gadolinium (LGE)

Afin de réaliser une IRM cardiaque avec rehaussement tardif, l'injection préalable d'un produit de contraste appelé Gadolinium est nécessaire. L'hypersignal myocardique focal observé 10 minutes après injection de gadolinium en imagerie T1 signe l'infarctus récent ou les séquelles fibreuses, ou encore un processus inflammatoire ou tumoral [30]. Cette méthode est très sensible pour détecter et localiser les petits infarctus sous-endocardiques, non visualisés par les autres techniques.

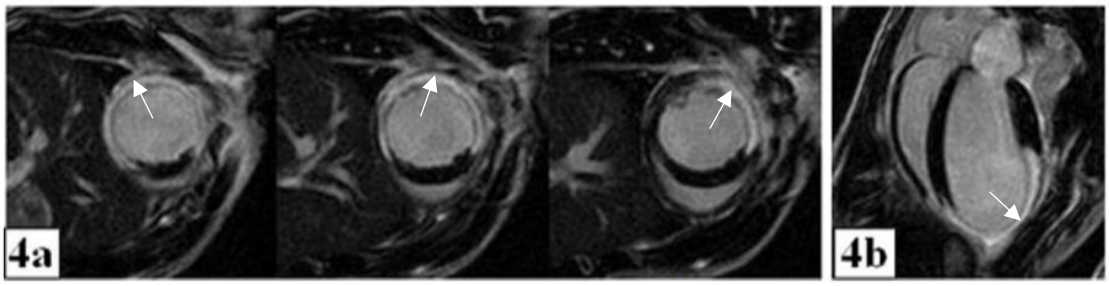


Figure 14 - Images tardives rehaussées au gadolinium (LGE).
Souris imagée 48 heures après un infarctus du myocarde montrant 3 coupes consécutives à axe court (a), et une vue à 4 chambres à axe long (b), révélant l'étendue de la région atteinte (flèches). [D'après Price et al. 2010]

L'IRM avec rehaussement tardif du gadolinium est un outil précieux pour la détection des cardiopathies ischémiques, y compris l'infarctus du myocarde, des cicatrices et de la fibrose.

C) Marquage de spins artériels (ASL)

L'ASL pour « Arterial Spin Labelling », est une technique utile pour quantifier un débit sanguin tissulaire. Il s'agit d'une technique différentielle au cours de laquelle deux acquisitions sont réalisées : une acquisition avec marquage des protons artériels et une acquisition contrôle. La soustraction de l'acquisition de marquage et de l'acquisition contrôle annule le signal des tissus statiques et permet d'obtenir une image pondérée en perfusion. L'absence d'irradiation ou d'injection de produit de contraste exogène, de même que l'accès à une quantification reproductible des paramètres de perfusion, font de l'ASL une technique particulièrement intéressante pour l'étude de la perfusion tissulaire [31]. Comme précisé plus tôt, les techniques de perfusion de premier passage et par LGE ne sont pas les plus adaptées pour l'imagerie préclinique. L'ASL reste l'option historiquement supérieure pour l'imagerie de la perfusion myocardique chez les petits animaux.

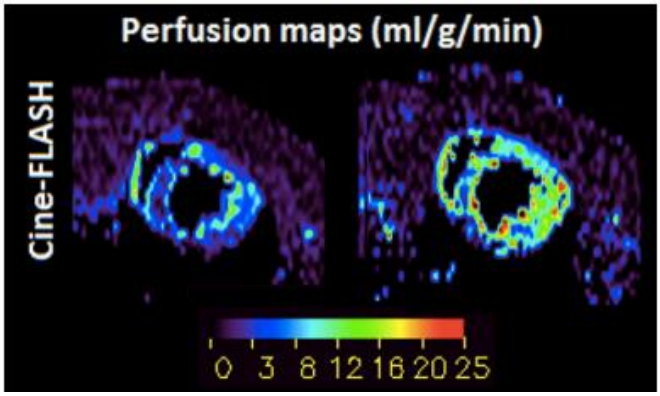


Figure 15 - Cartes de perfusion obtenues à partir d'une souris au repos (colonne de gauche) et pendant la vasodilatation (colonne de droite).
[D'après Troalen et al. 2012]

Toutefois, la qualité des images ASL peut être limitée par le faible rapport signal sur bruit ; Par conséquent, des durées d'acquisition longues (pour les deux images) sont requises, surtout pour obtenir des résolutions spatiales suffisamment importantes pour détecter une pathologie.

2.2.2.1.3. Séquences d'imagerie de phase

L'imagerie par résonance magnétique à contraste de phase est une technique qui permet de caractériser la fonction cardiaque et de mesurer les vitesses d'écoulement du sang dans le cœur avec une haute résolution temporelle et spatiale.

A) 2D

L'imagerie de contraste de phase est une technique utilisant une paire de gradients bipolaires appliquée sur une coupe contenant des spins stationnaires et mobiles. Un spin stationnaire soumis à une telle paire de gradients ne subira aucun déphasage net, mais un spin mobile aura un déphasage net proportionnel à sa vitesse. Deux spins tournant à la même vitesse mais dans des directions opposées auront des déphasages égaux mais opposés. En mesurant les

changements de phase, la vitesse peut donc être calculée. Cette méthode ne produira pas d'image angiographique mais elle est la base des mesures de débit de contraste de phase largement utilisées en IRM cardiovasculaire (c'est le cas de l'imagerie « 4D Flow »). L'amplitude, la durée et l'espacement des gradients bipolaires déterminent le degré de sensibilité aux écoulements lents ou rapides. Ceci est contrôlé par un paramètre sélectionnable par l'opérateur connu sous le nom de codage de vitesse (VENC). Un bon réglage du VENC est impératif pour éviter un effet de repliement, source d'erreurs sur la mesure des vitesses élevées.

Aujourd'hui, l'imagerie cardiovasculaire PC peut être utilisée en 2D pour créer une image de dépistage vasculaire rapide et en mode ciné pour quantifier les flux sanguins et les vitesses dans le cœur et les gros vaisseaux.

B) 3D et 4D

Il est également possible d'acquérir des images PC en 3D ainsi qu'en 4D. Connu sous le nom de 4D Flow, cette technique permet par exemple de quantifier les flux sanguins au sein du cœur battant, comme sur la *Figure 16* ci-dessous [25].

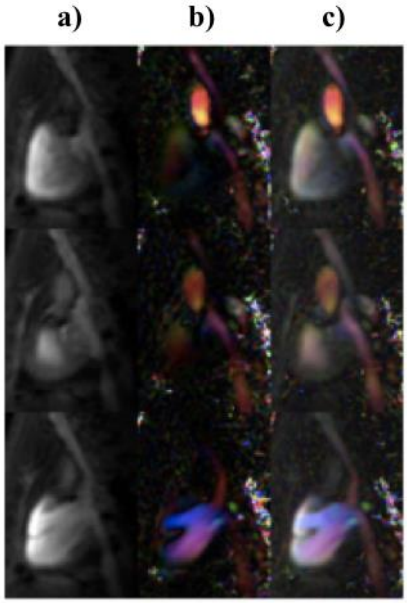


Figure 16 - a) Images anatomiques du ventricule droit de souris avec une séquence 4D PC UTE, b) Images de vitesse de flux en couleurs et c) Superposition des deux.
Trois phases du cycle cardiaque sont affichées de haut en bas. Pour illustration, les cartes de flux sont mises à l'échelle entre 0 et 60 cm/s.

[D'après Krämer et al. 2017]

Le principal inconvénient de l'ARM PC 3D ou 4D en tant que technique d'angiographie repose sur les temps d'acquisition qui sont généralement longs.

2.2.2.1.4. Imagerie paramétrique

A) Cartographies T1

Cette technique permet de générer des cartes paramétriques sur lesquelles chaque pixel correspond à une valeur de T1. En imagerie cardiovasculaire, la cartographie T_1 est un indice robuste et hautement reproductible qui fournit des mesures significatives sur les propriétés du myocarde. Une augmentation des valeurs de T1 peut par exemple être le marqueur d'un œdème (suite à un infarctus ou une inflammation du myocarde) ou d'une augmentation de l'espace interstitiel (lors d'une fibrose ou d'un infarctus). A contrario, une diminution du T1 peut provenir d'une surcharge lipidique ou ferrique dans le tissu myocardique.

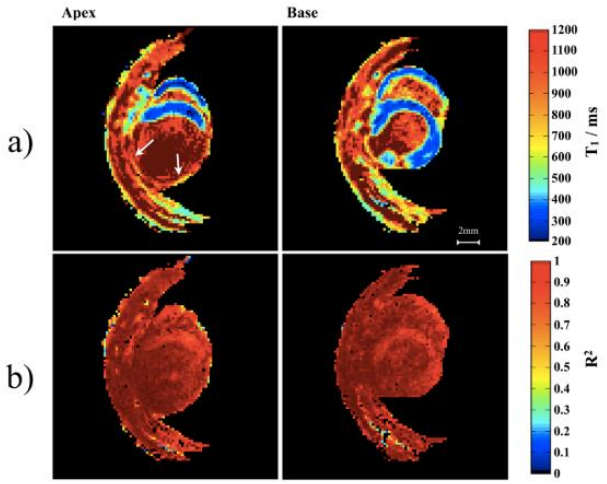


Figure 17 - Cartes T_1 (a) et R_2 (b) d'une souris ischémique à différentes positions de coupe.
Les flèches blanches indiquent la zone ischémique.
[Castets et al.]

B) Imagerie pondérée en T2/T2*

La cartographie T_2 permet de détecter avec précision et fiabilité les zones d'œdème myocardique. Une étude de Strijkers *et al.* a également montré en 2015 l'utilisation d'une séquence radiale pondérée en T2* pour visualiser de la fibrose cardiaque [32]. Chez les souris ayant eu un Infarctus du Myocarde (MI), la zone d'infarctus était caractérisée par une décroissance T2* plus rapide par rapport aux tissus sains.

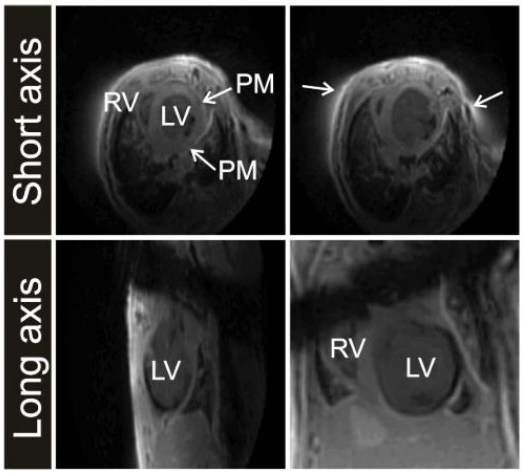


Figure 18 - Images IRM pondérées en T2 * d'un cœur de souris post-IM.
Les ventricules droit (RV) et gauche (LV) sont indiqués, ainsi que les muscles papillaires (PM) et quelques petits artefacts (flèches). [D'après Strijkers et al. 2015]

Les cartographies T1 et T2 apportent des informations quantitatives précieuses en imagerie cardiovasculaire, et ce, sans injection d'un produit de contraste. Cependant elles font face à un verrou majeur de cette région : les mouvements cardio-respiratoires. En effet, les battements cardiaques ainsi que les mouvements liés à la respiration rendent l'acquisition des cartes paramétriques difficile. Il est alors indispensable de synchroniser les séquences sur l'ECG du sujet.

2.2.2.1.5. Conclusion

Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons sur les séquences d'imagerie dynamique (ciné). Elles sont aujourd'hui des méthodes de référence pour l'étude des modèles pré-clinique. Les développements actuels ont pour but d'améliorer les résolutions spatiales et temporelles des images et de simplifier l'acquisition des données. Il faut néanmoins que ces améliorations ne se fassent pas au détriment de la durée d'acquisition ou d'examen (acquisition + préparation de l'animal).

2.2.2.2. Imagerie cardiovasculaire dynamique

Grâce aux séquences d'écho de gradient (EG) à TR court, l'IRM est une technique de choix pour l'étude dynamique du mouvement cardiaque et de sa fonction contractile. On parle alors d'imagerie ciné, qui nous permet d'obtenir des images du cœur résolues dans le temps. Aujourd'hui, les séquences d'impulsions de base utilisées lors des examens cliniques en cardiologie sont généralement de type bSSFP pour « Balanced Steady State Free Precession ». Elles se trouvent également sous le nom de TrueFisp chez le constructeur Bruker. Ce type de séquence génère un signal intravasculaire élevé par rapport aux autres tissus en raison du rapport T_2/T_1 intrinsèquement élevé du sang. La structure de cette séquence permet d'utiliser des valeurs de TE et TR très courtes, et donc plusieurs lignes de l'espace de Fourier peuvent être acquises pendant un seul battement cardiaque.

Afin d'imager plusieurs coupes 2D du cœur, il est possible de faire des acquisitions multi-coupes. Cette technique acquière plusieurs images en écho de gradient l'une après l'autre, et permet d'obtenir une série de coupes 2D contiguës empilées sur l'ensemble du cœur. Cependant, ce type de séquences ne permet pas l'obtention d'une résolution spatiale importante dans la direction de coupe, afin de conserver un rapport signal-sur-bruit suffisant. De ce fait, elles sont susceptibles de sous-estimer les fonctions cardiaques (ex : contraction du myocarde, calcul de la fraction d'éjection), et donc de fournir des résultats peu robustes et non fiables. Un dernier inconvénient de ces séquences réside dans la nécessité de placer correctement les différentes coupes, qui est une tâche particulièrement difficile dans l'imagerie du petit animal. Le cœur de la souris mesurant environ 1 centimètre, il est délicat d'y placer plusieurs coupes jointives de quelques millimètres de manière précise.

En conséquence, l'encodage en 3D des séquences écho de gradients est donc particulièrement intéressante, et permet de lever les verrous exposés ci-dessus. Les acquisitions en 3D apportent de nombreux avantages dans l'imagerie cardiovasculaire. Tout d'abord, elles augmentent la précision des calculs de paramètres cardiaques car elles bénéficient d'une meilleure résolution dans les trois directions de l'espace. Ensuite, l'encodage dans la direction de coupe permet d'éviter l'étape d'orientation des coupes 2D, qui peut s'avérer compliquée chez le petit animal, et en particulier sur des modèles pathologiques.

Toutefois, l'IRM étant toujours une question de compromis, le passage en 3D engendre des inconvénients tant sur la qualité d'image que sur la vitesse d'acquisition. En effet, le signal sanguin qui se trouve à l'intérieur des cavités cardiaques se voit saturé lors d'une séquence classique d'écho de gradient 3D. Ce principe, inhérent à la séquence entraîne une baisse du contraste sur bruit entre le sang et le myocarde. De plus, le temps d'acquisition d'une séquence 3D est évidemment supérieur à une acquisition 2D, pouvant atteindre jusqu'à 2h d'examen pour une image cardiaque complète chez le modèle murin [33]. Enfin, l'imagerie en 3D est plus sensible aux artefacts de mouvement du fait de sa forte résolution spatiale.

2.2.2.3. Agent de contraste

Dans le but de palier le faible rapport signal-sur-bruit et le manque de contraste sang-myocarde présent en imagerie cardiovasculaire, cette partie s'intéresse à l'utilité d'injecter des agents de contraste. En effet, l'injection de certaines particules dans le système sanguin peut permettre de rehausser le contraste dans les régions où elles diffusent. Dans le domaine clinique, il s'agit le plus souvent de chélates de Gadolinium, un métal faisant parti des terres rares. Cependant, pour une application préclinique, le Gadolinium, sous sa forme classique chélatée (Gd-DOTA par exemple) n'est pas idéal. En effet, sa demi-vie est d'environ 20-30 minutes chez le petit animal (contre 90 minutes chez l'Homme) [34], ce qui requiert une imagerie relativement rapide dès lors que le produit est injecté. Des dérivés du Gadolinium présentant des caractéristiques intéressantes ont également été développés. Le Gadomer-17 est un complexe de Gadolinium dendritique synthétique chélatant 24 ions Gd. Il possède un diamètre plus gros et se restreint donc davantage à l'espace intravasculaire. Il présente également un temps de relaxivité (r_1) environ 5 fois supérieur au Gadolinium [35] et reste plus longtemps dans l'organisme (demie-vie d'environ 37 min chez le rat) [36].

Une alternative au gadolinium a récemment été montrée comme étant très efficace pour rehausser le contraste sur bruit en imagerie cardiovasculaire. Il s'agit d'agents de contrastes à base de nanoparticules de fer (Ultra Small Particle of Iron Oxyde : USPIO), qui possèdent un diamètre supérieur à celui du gadolinium (de l'ordre d'une trentaine de nanomètres). Leurs temps de demi-vie dans le sang est également supérieur à celui du gadolinium, pouvant atteindre les 36 heures chez l'Homme [37], [38]. En effet, des études ont révélées l'efficacité des USPIO en tant qu'agent de contraste T1 à des champs magnétiques cliniques (1,5T et 3T) pour l'imagerie de premier passage, pour l'imagerie vasculaire ainsi que pour l'imagerie cardiaque. Cette technique présente néanmoins des inconvénients pour l'appliquer au domaine préclinique car pour des champs magnétiques supérieurs à 3T, l'effet T_2/T_2* induit par les nanoparticules devient très important, contrairement à leur effet T1 qui reste relativement stable.

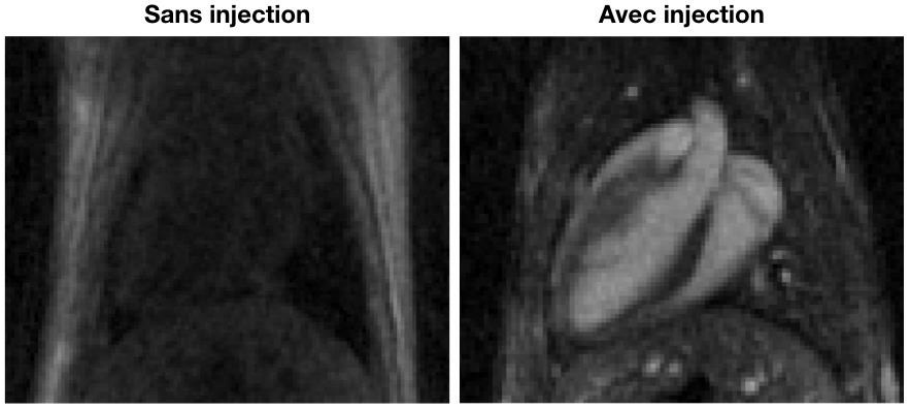


Figure 19 - Images cardiaques avant et après injection de Ferumoxytol.

Le ferumoxytol est actuellement le seul USPIO commercialisé. Il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis comme traitement intraveineux de l'anémie ferriprive chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. L'imagerie à base de ferumoxytol est possible chez les patients présentant une insuffisance rénale, une population de patients dans laquelle le gadolinium et les agents de contraste iodés sont contre-indiqués. Une autre caractéristique unique du ferumoxytol en tant qu'agent de contraste est qu'en raison de sa taille et de son revêtement glucidique, il a un temps de séjour intravasculaire prolongé de plus de 12 heures chez l'Homme, et d'environ 3 heures chez le modèle murin. Ce plateau étendu de signal vasculaire accru peut être utilisé pour des acquisitions d'imagerie beaucoup plus

longues que celles possibles avec des agents à base de gadolinium, ce qui permet d'améliorer les performances des séquences IRM et l'option de répéter l'imagerie sans avoir besoin de produit de contraste supplémentaire. De plus, comme le fer est un élément naturel de l'organisme, il pénètre dans les voies métaboliques naturelles de ce dernier. Ainsi, les dépôts à long terme qui sont visibles après injection d'agents contenant du gadolinium n'ont pas été trouvés dans le cadre du ferumoxytol.

Afin de limiter la décroissance du signal induite par les agents de contraste à base de nanoparticules de fer, il est également possible de jouer sur un paramètre intrinsèque aux séquences IRM : le temps d'écho (TE). Pour rappel, le TE détermine le moment précis où le signal est mesuré sur la courbe de décroissance T_2, c'est à dire le temps pendant lequel on laisse décroitre le signal dans le plan transverse avant de le mesurer. Pour les séquences d'écho de gradient dites « classiques », le TE varie d'1 à quelques millisecondes. De ce fait, avec ces séquences, le signal des tissus ayant un temps de relaxation T_2/T_2* très court décroit significativement avant le recueil de l'écho. Le raccourcissement du T_2 provoqué par les USPIO empêche donc le recueil des signaux dans leur environnement. C'est pourquoi le développement des séquences UTE (« Ultrashort TE », pour temps d'écho ultracourts en français) se montre alors très utile dans ce cas. Les séquences UTE se caractérisent par un TE de l'ordre de quelques microsecondes, permettant ainsi de recueillir le signal avant sa décroissance**.**

Ainsi, l'utilisation de séquences UTE permet de s'affranchir des effets T_2 et T_2* dus aux USPIOs et d'utiliser efficacement leur effet T_1, même à champs magnétiques intenses. Cette approche est idéale pour des applications in vivo chez le petit animal sur des IRM à champs magnétiques élevés.

2.2.3. Techniques de synchronisation

2.2.3.1. Contexte

En raison des mouvements cardio-thoraciques décrits précédemment, les séquences d'IRM cardiaque comportent des spécificités qui les distinguent des séquences d'IRM ordinaires destinées aux autres organes dits « immobiles » de la souris. Dans le but d'améliorer la résolution ainsi que la précision des images cardiovasculaires IRM, l'acquisition du signal doit être synchronisée avec le mouvement cardiaque. En pratique, cette synchronisation est effectuée avec l'onde R de l'ECG, car celle-ci est la plus facile à détecter et correspond à un moment particulier du cycle cardiaque. Pour rappel, il est important de bien placer les électrodes sur les pattes de l'animal afin de recueillir un signal ECG le plus distinct possible.

Afin d'effectuer une image cardiaque synchronisée sur le mouvement, le deuxième élément clé repose sur l'utilisation de temps de répétition (TR) courts. Comme le but de l'IRM cardiaque est généralement d'imager plusieurs phases au cours du cycle cardiaque pour pouvoir relever la cinématique du battement du cœur, il est primordial que les TR de la séquence IRM utilisée soient bien plus courts que la durée d'un cycle cardiaque (c'est-à-dire le temps séparant deux ondes R de l'ECG, soit environ 140 millisecondes chez la souris). Des études ont montrées que pour analyser le cycle cardiaque, il est nécessaire d'en imager au moins 10 phases. Cela implique donc un TR maximal d'environ 14 millisecondes.

Une fois que ces prérequis sont obtenus, la synchronisation du signal avec l'ECG pourra être effectuée soit de manière prospective, soit rétrospectivement.

2.2.3.2. Synchronisation prospective

Dans le cas d'une synchronisation prospective, c'est la détection de l'onde R provenant de l'ECG qui déclenche automatiquement l'acquisition IRM de **n** phases du cycle cardiaque. La durée n × TR doit être inférieure à la durée moyenne de l'intervalle RR, ce qui représente 90 % du cycle dans la plupart des cas. La totalité du cycle (100 %) est rarement utilisée afin de laisser un laps de temps avant le déclenchement de l'acquisition suivante, pour éviter le chevauchement de plusieurs cycles. De ce fait, la couverture du cycle n'est pas complète. La sélection prospective du moment du cycle R-R pendant lequel l'acquisition sera activée est déterminé sur base de la moyenne de la durée de plusieurs (**n**) cycles R-R précédant l'acquisition. La résolution temporelle est fixe et dépend du TR de la séquence. La synchronisation cardiaque prospective est donc sensible aux variations rapides de rythme cardiaque, pouvant intervenir au cours de l'acquisition. Le schéma d'acquisition en synchronisation prospective est représenté ci-dessous dans la *Figure 20*.

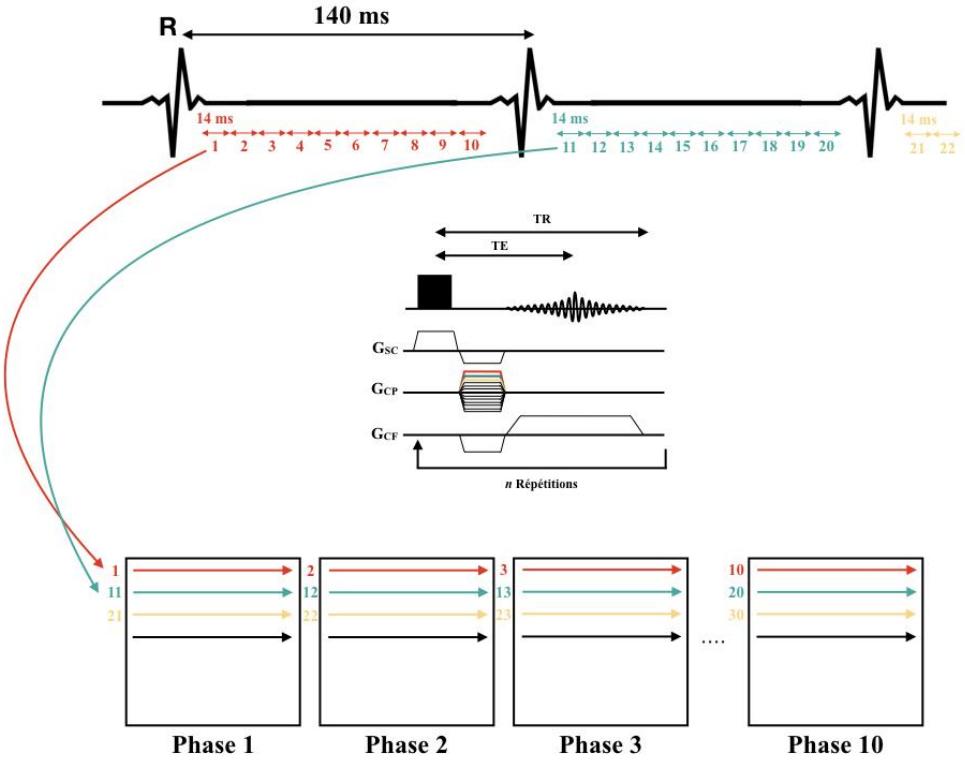


Figure 20 - Schéma d'acquisition en synchronisation prospective.
L'intervalle de temps entre 2 ondes R de l'ECG est d'environ 140 ms chez la souris anesthésiée. Le TR de la séquence utilisée (ici, FLASH (Fast Low Angle Shot)) étant de 10 ms, il est possible d'imager 10 phases du cycle cardiaque. La détection d'une onde R de l'ECG déclenche la lecture de la même ligne 10 fois de suite, pour les 10 espaces de Fourier, correspondant aux 10 phases. La détection de l'onde R suivante entraîne la lecture de la ligne suivante pour chacune des 10 phases et ainsi de suite jusqu'au remplissage de toutes les lignes de chacun des 10 espaces de Fourier (Le nombre de lignes est déterminé par les dimensions de la matrice d'acquisition). L'ensemble de l'acquisition peut être répété ***n*** *fois afin d'augmenter le rapport signal-sur-bruit des images*

La synchronisation prospective permet des acquisitions rapides ; en revanche elle présente quelques inconvénients non négligeables, notamment pour l'imagerie du petit animal. Dans ce type de synchronisation, il est crucial d'avoir un ECG exploitable avec des ondes R qui se démarquent bien du reste du tracé de l'ECG. De ce fait, en cas de trouble du rythme cardiaque (arythmies par exemple), les images comporteront des artefacts de mouvement dus à l'attribution erronée d'un signal RMN à une phase cardiaque non correspondante. La synchronisation prospective n'est donc pas la méthode la plus adaptée à l'imagerie cardiovasculaire d'un patient ou d'une souris pathologique. Le deuxième inconvénient de cette technique réside dans la nécessité d'utiliser des électrodes. D'une part, leur positionnement sur la souris peut s'avérer compliqué en raison de la petite surface présente sur leur pattes (quelques millimètres carrés). D'autre part, le domaine préclinique impose très souvent de faire des acquisitions sur des IRM à hauts champs magnétiques (4,7 ou 7 Teslas), ce qui amplifie les interférences électriques causées par les champs électromagnétiques de l'IRM sur le signal ECG recueilli. Le protocole souffre donc d'un long temps de préparation de l'animal ainsi que d'un long temps d'acquisition (dû à l'attente du déclanchement de l'acquisition à chaque TR).

2.2.3.3. Synchronisation rétrospective

La synchronisation rétrospective est quant à elle basée sur un enregistrement continu des données RMN et indépendant du signal ECG. L'acquisition est déclenchée à la lecture d'une première onde R, puis couvre tous les cycles cardiaques sans interruption, jusqu'à la fin du remplissage des espaces de Fourier. Une mise en correspondance de l'information est opérée après l'acquisition, afin d'ordonner les échos dans les espaces de Fourier correspondants à chaque phase du cycle cardiaque. Un cycle cardiaque de souris dure en général entre 140 et 160 millisecondes, et selon la durée du TR, une nombre d'images par cycle peut alors être reconstruit (noté nIm). Il en résulte donc que les nIm premiers TR sont utilisés pour encoder le premier espace de Fourier, les nIm suivants dans le deuxième et ainsi de suite jusqu'à la fin de l'acquisition (voir le schéma de la *Figure 21*). A la fin du traitement des données, 10 espaces de Fourier provenant de moments différents du cycle cardiaque sont créés. Après application de la transformée de Fourier inverse, 10 images correspondants chacune à un moment du cycle cardiaque peuvent donc être reconstruites.

L'avantage de la synchronisation rétrospective est la possibilité d'imager la totalité du cycle cardiaque, contrairement au mode prospectif où il existe un temps mort en fin de diastole afin d'attendre la prochaine onde R. Cependant dans la méthode rétrospective décrite dans cette partie, l'utilisation des électrodes est toujours nécessaire afin de recueillir le signal ECG, replacer les échos au bon moment du cycle et contrôler la fréquence cardiaque de l'animal.

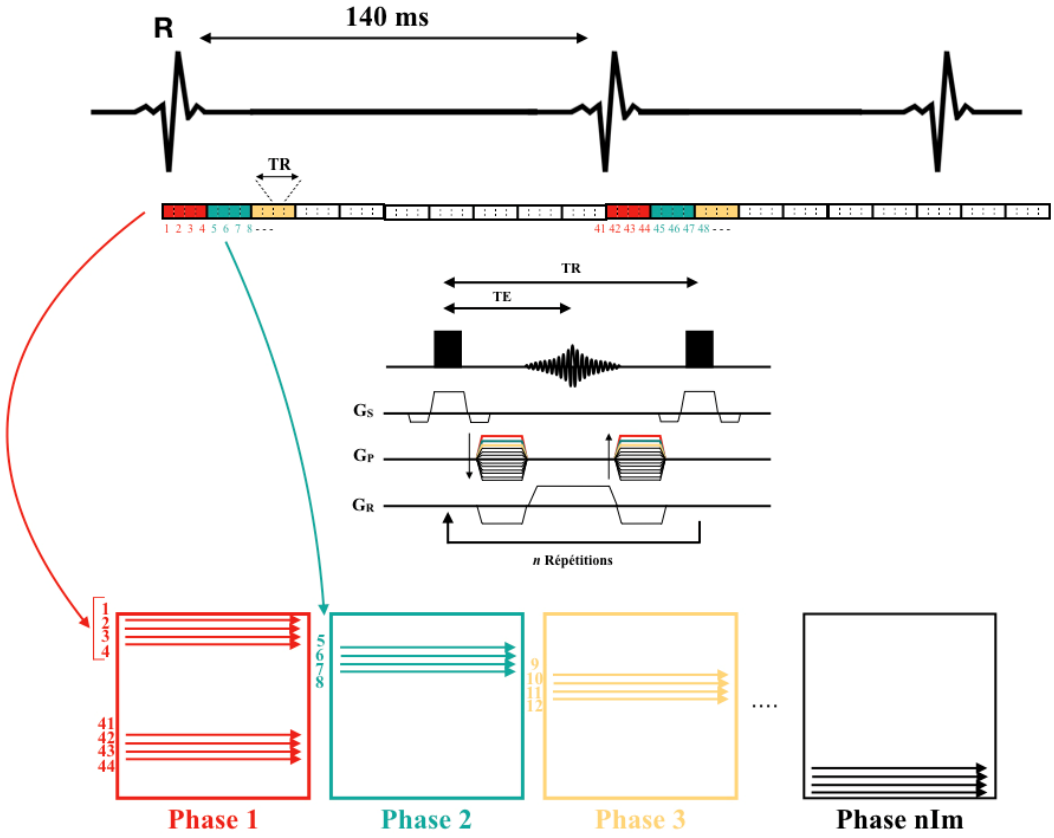


Figure 21 - Schéma d'acquisition en synchronisation rétrospective.
La détection d'une première onde R déclenche une acquisition en continue couvrant plusieurs cycles cardiaques sans interruption. A la fin de l'acquisition, un logiciel de traitement des données assure le réarrangement des échos dans les ***nIm*** *espaces de Fourier, en fonction de leur position au cours du cycle cardiaque, afin de reconstruire* ***nIm*** *phases du cycle.*
L'ensemble de l'acquisition peut être répété ***n*** *fois afin d'augmenter le rapport signal-sur-bruit des images*

Une alternative qui permet de s'affranchir de l'acquisition du signal ECG (et donc de la mise en place des électrodes) peut également être utilisée lors d'une synchronisation rétrospective. Cette technique repose sur le principe du « Self-Gating » ou « Auto-synchronisation », qui est capable de recueillir le signal cardiaque au travers de la séquence directement. Présentant de nombreux avantages, c'est la méthode qui a été choisie lors de ces travaux de thèse. Cette méthode est d'autant plus efficace qu'elle est couplée à un encodage non-cartésien de l'espace de Fourier échantillonnant le centre de l'espace à chaque TR. Elle est détaillée dans la partie 3 de cette thèse, dédiée aux séquences IRM non cartésiennes.

2.3. SEQUENCES IRM NON CARTESIENNES

L'encodage spatial, comme défini dans la partie 2.1.2, décrit la manière dont l'espace de Fourier est rempli. Pendant de nombreuses années, l'encodage cartésien était la technique la plus utilisée. En effet, le remplissage ligne à ligne de l'espace de Fourier présente quelques avantages non négligeables. Tout d'abord, les données sont régulièrement espacées et permettent de calculer rapidement les transformations de Fourier (FFT) grâce à des processeurs matriciels. De plus, l'encodage cartésien est plus robuste aux hétérogénéités de champs B0 et à la non-linéarité des gradients qui était très présente sur les premiers systèmes IRM. Cependant, cette technique a l'inconvénient d'être particulièrement sensible aux mouvements. Il s'agit d'un désavantage de taille, et particulièrement dans le domaine de l'imagerie cardiovasculaire, puisqu'elle fait face aux mouvements à la fois respiratoire et cardiaque du patient, ainsi qu'aux déplacements du sang. Afin de parcourir l'espace de Fourier en un minimum de temps et d'améliorer la robustesse au mouvement, une solution a vu le jour dès les années 1990, et consiste à remplacer l'encodage cartésien de l'espace de Fourier par un encodage non-cartésien. Il existe plusieurs méthodes non-cartésiennes (radiale, spirale, rosette, .. etc.), mais notre attention sera ici portée sur la technique la plus simple et la plus robuste : l'encodage radial. Plusieurs trajectoires sont envisageables en imagerie radiale. L'espace de Fourier peut être échantillonné suivant des rayons partant du centre (encodage utilisé dans les séquences à temps d'écho ultra court : UTE), ou bien suivant des diamètres, traversant le disque de part et d'autre (ou la sphère en 3D) (encodage spécifique des séquences appelées radiales).

Dans cette partie, l'imagerie radiale en 2D sera tout d'abord définie, décrivant les étapes nécessaires, de l'acquisition des projections jusqu'à la reconstruction des images. Ensuite, une séquence plus spécifique sera détaillée : la séquence UTE (2D puis 3D). Enfin, la technique d'autosynchronisation sur les mouvements cardio-respiratoires intégrée à la séquence UTE sera décrite.

2.3.1. Imagerie radiale 2D

2.3.1.1. Principe

Lors d'une acquisition IRM à encodage radial, chaque projection (rayon ou diamètre) passe par le centre de l'espace de Fourier. Le centre de l'espace k est donc sur échantillonné et continuellement mis à jour en raison des projections qui traversent à plusieurs reprises cette région. Cette redondance peut être exploitée pour détecter et corriger le mouvement si le signal du centre de l'espace de Fourier change entre les projections. De plus, toutes les projections contribuent de manière égale à l'image (contrairement à l'échantillonnage cartésien où seulement une ou quelques lignes (orange sur le schéma de la *Figure 22a*) passant par le centre définissent le contraste global de l'image et les niveaux de bruit). Par conséquent, le mouvement encodé par une ou plusieurs vues radiales n'est pas susceptible de dégrader significativement la qualité de l'image, dû au moyennage du signal.

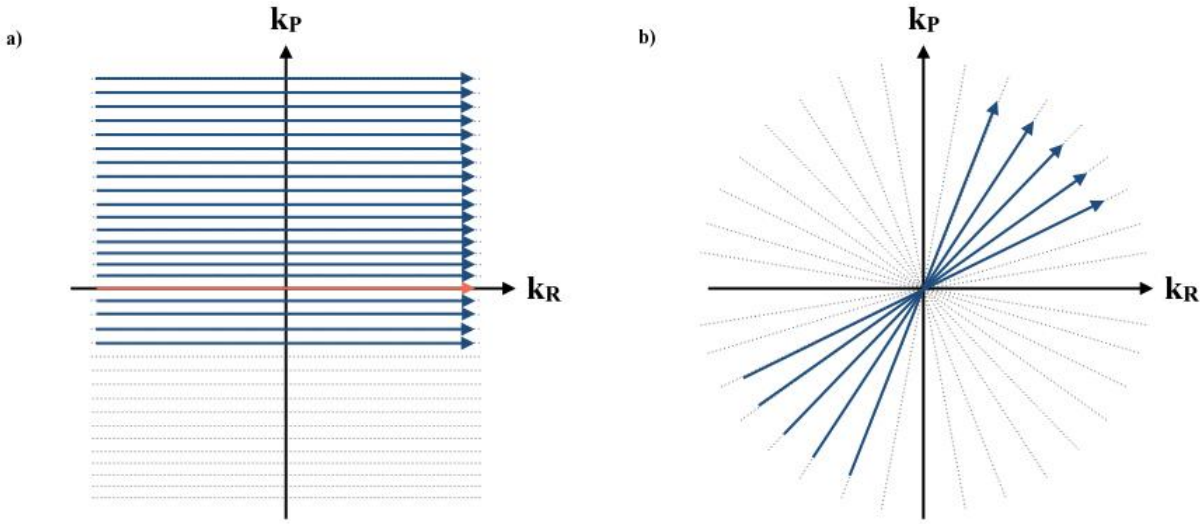


Figure 22 - Schémas d'encodage cartésien et radial.
a) L'espace de Fourier est échantillonné ligne par ligne, de haut en bas. Une seule projection échantillonne le centre de l'espace de Fourier.
b) L'espace de Fourier est échantillonné par des diamètres qui passent tous par le centre.

Pour décrire un remplissage de l'espace de Fourier de manière radiale, il est nécessaire d'appliquer simultanément les gradients dans les directions de phase (G_P) et de fréquence (G_R), comme illustré sur la *Figure 23* ci-dessous. Cela permet tout d'abord de déphaser les isochromats (groupe microscopique de spins) pour les éloigner du centre de l'espace de Fourier vers une position définie. Ensuite, une seconde combinaison de gradients, G_P et G_R est appliquée, engendrant la traversé diamétrale de l'encodage du signal dans l'espace de Fourier. C'est pendant cette période que l'échantillonnage (ou lecture) est réalisé.

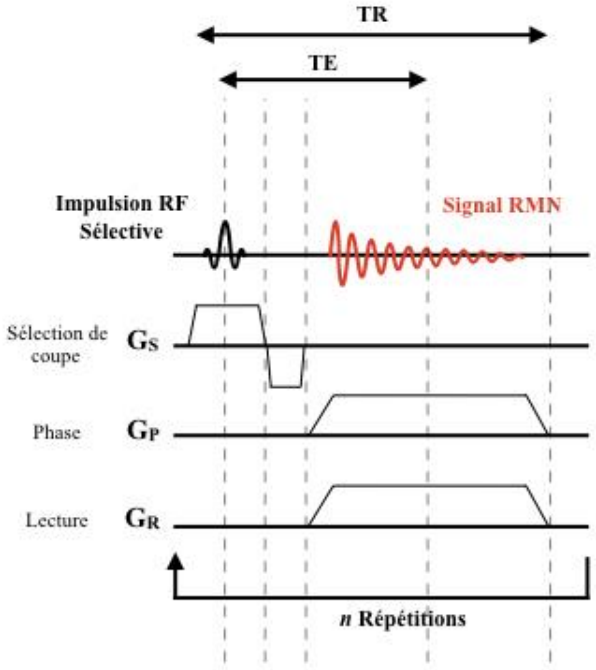


Figure 23 - Chronogramme d'une séquence Écho de Gradient 2D avec encodage radial.

2.3.1.2. Distribution des projections

La distribution des projections décrit la manière dont sont répartis les rayons ou les diamètres dans l'espace de Fourier, de forme circulaire dans le cas d'un encodage radial. L'imagerie radiale permet une grande flexibilité dans la distribution des projections.

2.3.1.2.1. Distribution uniforme

Une distribution uniforme répartit les projections uniformément sur l'ensemble du disque (ou sphère en 3D), où chaque projection est espacée d'un angle $\Delta\phi$ par rapport à la précédente, calculé de la manière suivante :

$$\Delta\phi = \frac{\pi}{N_{Pro}}$$

Avec $\mathbf{N_{Pro}}$ = le nombre de projections totales à enregistrer

La répartition linéaire permet d'obtenir une répartition homogène des projections, en partant d'un pôle jusqu'à l'autre (*Figure 24a*). L'inconvénient est que l'image ne peut être reconstruite uniquement lorsque l'entièreté des données est recueillie. En effet, si seulement une partie des données est recueillie, la qualité de l'image sera dégradée puisqu'une partie de l'espace de Fourier sera manquante (*Figure 24b*).

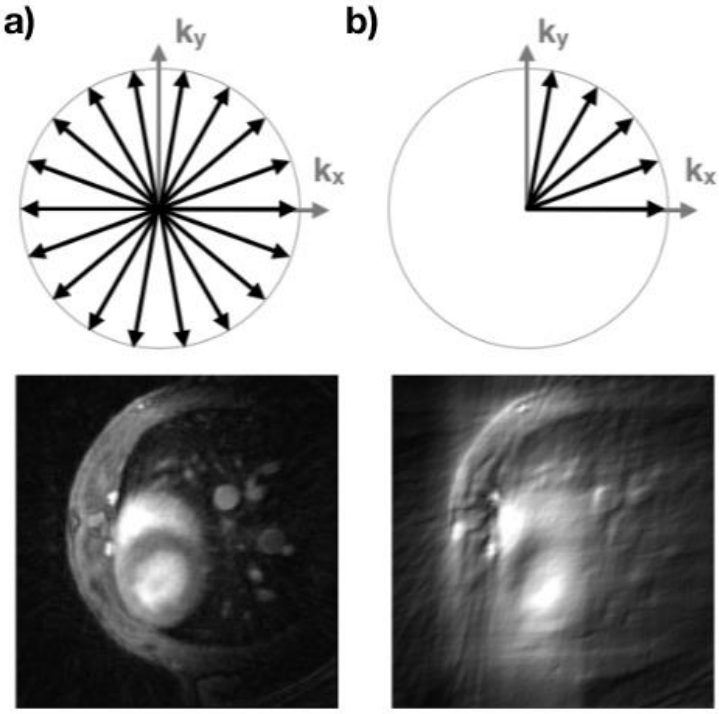


Figure 24 - Images reconstruites avec une répartition uniforme des projections, pour un espace de Fourier complet ou partiel.
Vues axiales obtenues avec une séquence UTE 2D sur le cœur de souris en fonction de la répartition des projections dans l'espace de Fourier.
a) *L'image est reconstruite avec les 402 projections réparties de façon homogène dans l'espace de Fourier pour atteindre le critère de Nyquist.*
b) *L'image est acquise avec 100 projections réparties de manière adjacente.*

(Trotier, 2015)

Dans le but d'accélérer les acquisitions, le sous-échantillonnage de l'espace de Fourier est essentiel. Il est donc nécessaire de proposer des répartitions pseudo-aléatoires qui permettront de répartir de manière plus homogène les projections au cours du temps et donc d'obtenir des images de meilleure qualité.

2.3.1.2.2. Angle d'or

Winkelmann *et al*. et Song *et al.* ont montré que l'imagerie radiale 2D est plus flexible en utilisant un angle d'or, dérivé du facteur d'or **φ**. Le nombre d'or est extrait de la suite de Fibonacci, et il résout l'équation $x^2 = x + 1$. Il est utilisé en IRM pour de nombreuses applications permettant de répartir au mieux des données dans l'espace de Fourier. Dans ce cas, l'angle **Δθ** entre chaque projection vaut :

$$\Delta\theta = \frac{180°}{\varphi} = 180° \frac{2}{\sqrt{5}+1} \approx 111{,}2°$$

Cela a pour effet de bien répartir spatialement et temporellement les projections au cours du temps, et ce, quel que soit le nombre de projections enregistrées. (Comme illustré sur la *Figure 25* avec uniquement 3 projections).

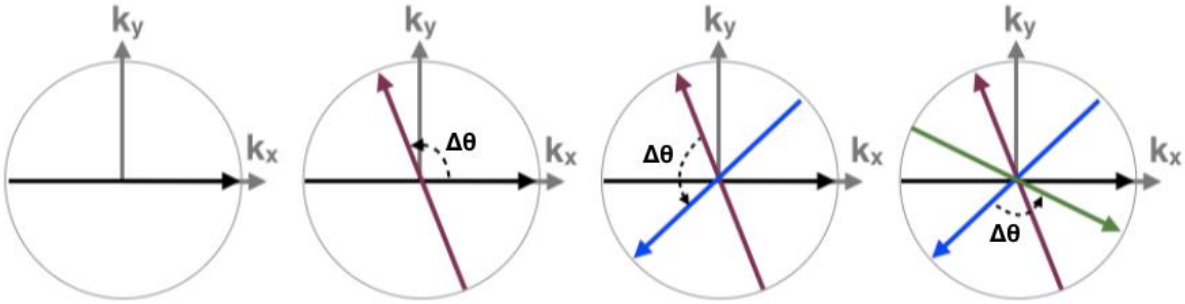


Figure 25 – Répartition des projections à l'angle d'or en 2D.
Schéma de l'ordre d'acquisition des projections radiales dans l'espace de Fourier basé sur l'angle d'or 2D. Chaque projection est séparée de l'angle Δθ.
(Trotier, 2015)

Un autre avantage de la répartition des projections basée sur l'angle d'or est la possibilité de regrouper un faible nombre de projections successives pour former une image à un instant t. 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.

2.3.1.3. Reconstruction de l'image

2.3.1.3.1. Transformée de Fourier

Quel que soit la méthode d'encodage et de distributions des projections, l'étape suivant le remplissage de l'espace de Fourier est la reconstruction de l'image correspondante. Pour ce faire, la reconstruction des images à encodage cartésien s'établit à travers la transformée de Fourier multidimensionnelle. Cependant, pour les méthodes radiales, la FFT ne s'applique pas. Le principe de reconstruction est plus compliqué. En effet, le principe d'une FFT est de transformer une grille cartésienne en image. Or un encodage radial génère des points de données qui ne se superposent pas à cette grille. Il est donc nécessaire d'ajouter une étape dans le processus de reconstruction avant d'appliquer la transformée de Fourier sur les données brutes.

Les données acquises de façon radiale étaient à l'origine reconstruites par transformée de radon ou par rétroprojection filtrée, à l'instar des techniques de tomodensitométrie. Actuellement, la reconstruction passe le plus souvent par des algorithmes de gridding (rééchantillonnage ou

encore remaillage) qui approximent les données radiales en espace de Fourier cartésien, puis permet de reconstruire une image par application d'une transformée de Fourier inverse. Pour ces travaux de thèse, c'est la reconstruction par remaillage qui a été utilisée, puisque c'est la méthode de référence de reconstruction des images non-cartésiennes. Elle permet de limiter les artéfacts de reconstruction et c'est également la méthode la plus rapide [39].

2.3.1.3.2. Remaillage des données

Pour traiter efficacement les données acquises de manière non uniforme, les points générés doivent être replacés en un format cartésien ; c'est le processus itératif communément appelé « quadrillage » ou « remaillage ». Cette technique a été introduite dans le domaine médical en 1985 par O'Sullivan [40]. Comme schématisée dans la *Figure 26*, elle consiste à interpoler les points échantillonnés (provenant de la trajectoire radiale) sur une grille cartésienne.

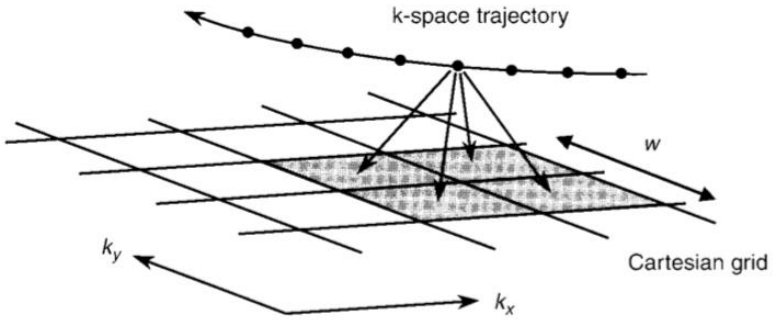


Figure 26 - Diagramme de remaillage.
Chaque point d'entrée est distribué aux points de sortie rectilignes uniformes qui se trouvent dans la distance quadrillée w (zone ombrée).

Les étapes nécessaires au remaillage des données sont les suivantes :

1. Les points non-cartésiens échantillonnés sont superposés à une grille cartésienne possédant des pas de fréquence calculés suffisamment fins.
2. Le signal de chaque point est reparti sur les points voisins, respectant deux critères :
    a. Ils se situent dans un rayon R défini.
    b. Ils sont repartis selon leur distance aux points non cartésiens (en utilisant un noyau de type Kaiser-Bessel, développé par Beatty, Nishimura and Pauly en 2005 [41]). Un poids différent est affecté aux points cartésiens en fonction de leur distance.

Une fois les données radiales remaillées, l'algorithme de Transformée de Fourier inverse peut finalement être appliqué afin d'obtenir l'image correspondante.

2.3.2. Séquence UTE, 2D et 3D

Une variété de composants tissulaires a un T_2 très court, comme les poumons, le cartilage ou les environnements proches d'USPIO. Leur signal RMN décroît rapidement, et donc peu ou pas de signal est détectable au moment de la lecture. Ils apparaissent donc sombres avec pratiquement toutes les séquences d'impulsions couramment utilisées en IRM clinique. Comme introduites dans la partie 2.2.3, des séquences à encodage radiale dites UTE, avec des

temps d'écho ultra courts (10 à 200 fois plus courts que ceux normalement utilisés) sont maintenant mises en œuvre et permettent d'obtenir du signal provenant de tissus avec un T_2 court.
Cette partie décrit le principe de fonctionnement des séquences UTE, tout d'abord en 2 dimensions puis son passage dans les 3 directions de l'espace. Le critère de Nyquist sera ensuite expliqué et la robustesse au mouvement de l'encodage radial clôturera ce sous-chapitre.

2.3.2.1. UTE 2D

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. Cette modification a pour effet de décaler la lecture du signal comme le montre le chronogramme de de la séquence sur la *Figure 27*. Au lieu de commencer la lecture du signal à partir de la périphérie du disque, celle-ci débute au centre de l'espace de Fourier. Le signal enregistré n'est donc plus un écho de gradient mais un signal de précession libre et il est échantillonné selon des trajectoires suivant les rayons d'un disque.

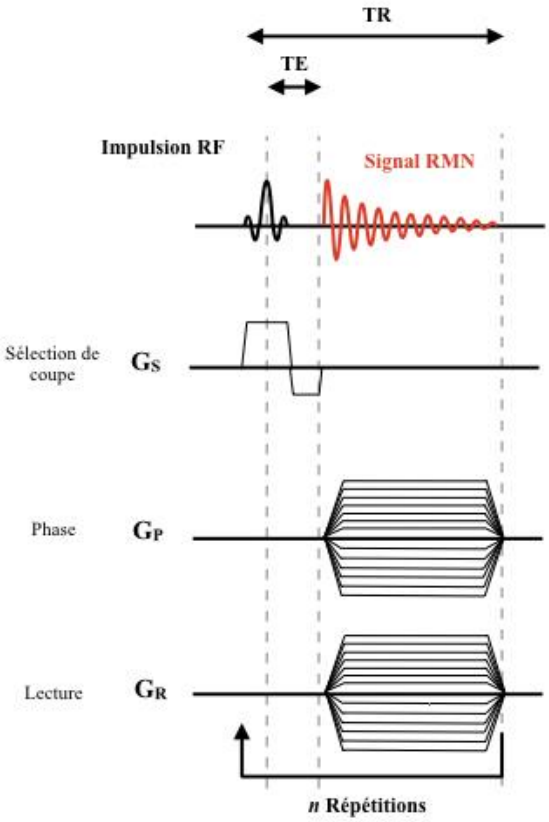


Figure 27 - Chronogramme d'une séquence UTE 2D.

2.3.2.2. UTE 3D

L'acquisition des séquences UTE peut également se faire en trois dimensions. L'encodage 3D permet d'obtenir des images avec une résolution spatiale isotrope permettant une reconstruction multi-planaire. Dans le cadre des séquences UTE, différents types de remplissage du plan de Fourier se trouvent dans la littérature : un mode de remplissage sphérique (kooshball), par empilement d'étoiles (stack of stars), par empilement de spirales (stack of spirals) ou encore par projection de torsions (TPI, cônes compensés en densité). Les plus communément utilisés sont les deux premières méthodes, pour la simplicité de leur implémentation ainsi que leur efficacité.

Le premier type de remplissage consiste à échantillonner l'espace de Fourier 3D de manière sphérique (*Figure 28a*). Pour ce faire, il suffit de faire varier simultanément l'amplitude des gradients selon les trois axes selon l'équation suivante :

$$\begin{aligned} G_x &= G\cos(\phi)\sin(\theta) \\ G_y &= G\sin(\phi)\sin(\theta) \\ G_z &= G\cos(\theta) \end{aligned} \qquad (0\text{-}1)$$

La seconde alternative repose sur l'utilisation d'un encodage cartésien dans la troisième dimension pour obtenir un cylindre par empilement d'étoiles (Stack-Of-Star), comme illustré sur le 2ème chronogramme de la *Figure 28*. Cette technique découle directement de l'encodage UTE 2D, en conservant le même schéma d'acquisition radiale mais en remplaçant le gradient de sélection de coupe par un gradient d'encodage de phase (ceci induit donc un TE plus long).

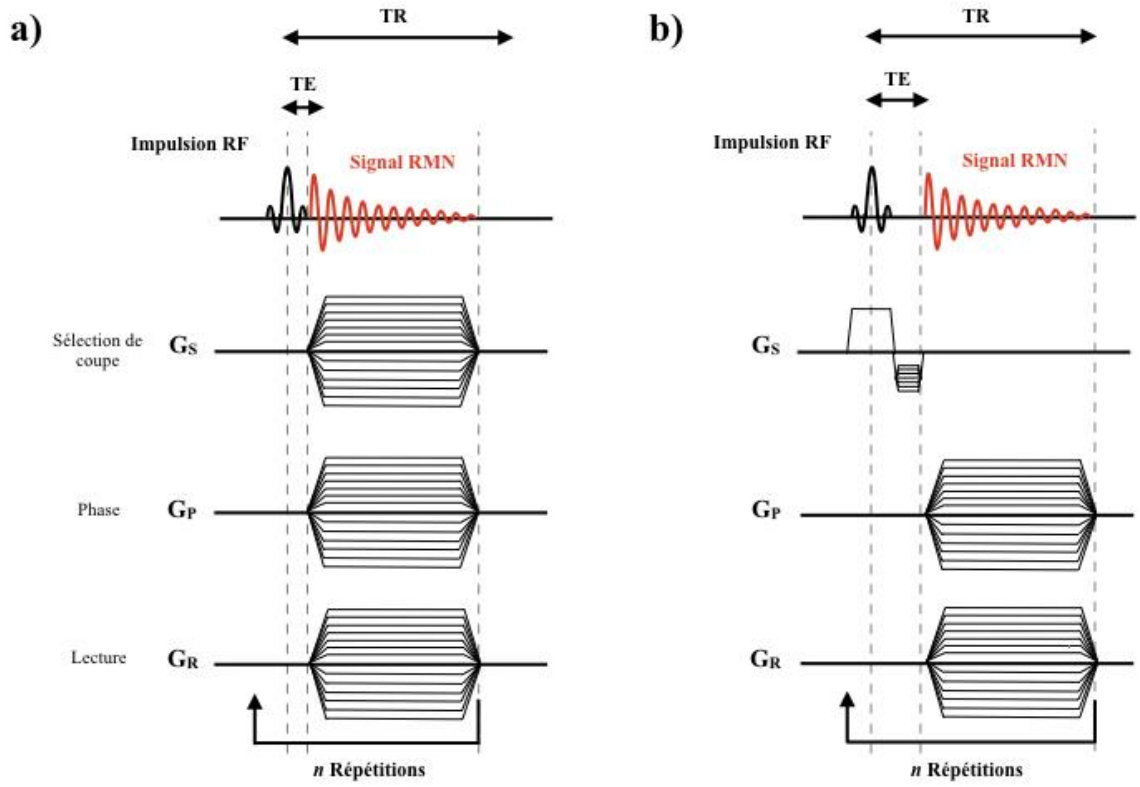


Figure 28 - Chronogrammes des séquences UTE 3D Sphérique (a) et Empilement d'étoiles (b).

2.3.2.3. Critère de Nyquist

Dans le cas d'un encodage radial, comme en UTE, la résolution de base désirée ne dépend pas uniquement du ***FOV*** et de ***n***, le nombre de points échantillonnés sur chaque projection (comme c'est le cas en cartésien). Avec une trajectoire radiale, celle-ci dépend aussi de $\boldsymbol{N_{Pro}}$, le nombre de projections acquises.
Afin de calculer le nombre de projections nécessaires à la reconstruction d'une image correctement résolue, il est primordial de satisfaire le critère de Nyquist (vu dans la partie 2.1.2.2 pour le cas cartésien).
D'après la littérature, lorsque des trajectoires radiales sont acquises, il est essentiel d'utiliser un nombre de projections égal à :

$$\text{(Dans le cas 2D) } N_{Pro} = \frac{\pi}{2} \times n$$

$$\text{(Dans le cas 3D) } N_{Pro} = \pi \times n^2$$

Par rapport à une trajectoire cartésienne, le nombre de projections de l'espace de Fourier à recueillir est ainsi supérieur pour respecter le critère de Nyquist, ce qui augmente apriori le temps d'acquisition requis pour les séquences radiales. Pour les séquences UTE, chaque projection (rayon) recueille deux fois moins de points qu'en radial (diamètre). Cela veut donc dire que pour échantillonner le même nombre de points qu'en encodage radial, une séquence UTE requière l'acquisition de deux fois plus de projections, donc un temps d'acquisition plus long.

En pratique, il est néanmoins tout à fait possible de recueillir un nombre plus restreint de projections, comme le montre la *Figure 30*. Un sous-échantillonnage de π/2 permet d'obtenir une image de qualité suffisante et dans un temps d'acquisition deux fois plus court. Cela vient du fait que la région d'intérêt est souvent positionnée au centre du FOV et donc que la présence d'artefacts de "streaking" aux bords de l'image peut ne pas gêner l'interprétation ou la segmentation d'un tissu cardiaque. Les artefacts de « streaking » sont des artefacts de reconstruction résultant du remaillage des données radiales sur une grille cartésienne. Parfois, ceux-ci peuvent ressembler à des stries lumineuses sur les bords des objets à signal élevé.

Pour comprendre les caractéristiques de n'importe quel système d'imagerie, il est souvent très intéressant d'étudier la fonction d'étalement du point (Point Spread Function : PSF). La PSF décrit la réponse du système à une impulsion (un dirac) et permet de prédire comment l'objet sera imagé, en supposant la linéarité du processus d'imagerie. Plus la PSF est de forme ponctuelle, plus le système est « fidèle ». En IRM, la PSF est fortement liée à la trajectoire utilisée dans l'espace de Fourier. En ignorant les phénomènes de relaxation pour plus de simplicité, la PSF d'une séquence IRM peut être obtenue en reconstruisant une image avec des données égales à 1 et 0 suivant la trajectoire radiale.

Puisque la région centrale de la PSF est faiblement affectée par le nombre de projections utilisé (voir *Figure 29*), la trajectoire radiale offre une intéressante possibilité de sous-échantillonnage de l'espace de Fourier. Pour rappel, lors d'une acquisition cartésienne, la réduction du nombre de lignes recueillies a pour conséquence une importante perte en résolution ou l'apparition d'artefacts de repliement rendant l'image inutilisable. En revanche, avec une trajectoire radiale, la plupart des informations restent visibles malgré la nette présence

d'artefact de "streaking" (*Figure 29, dernière colonne*). Cet encodage est donc robuste au sous-échantillonnage.

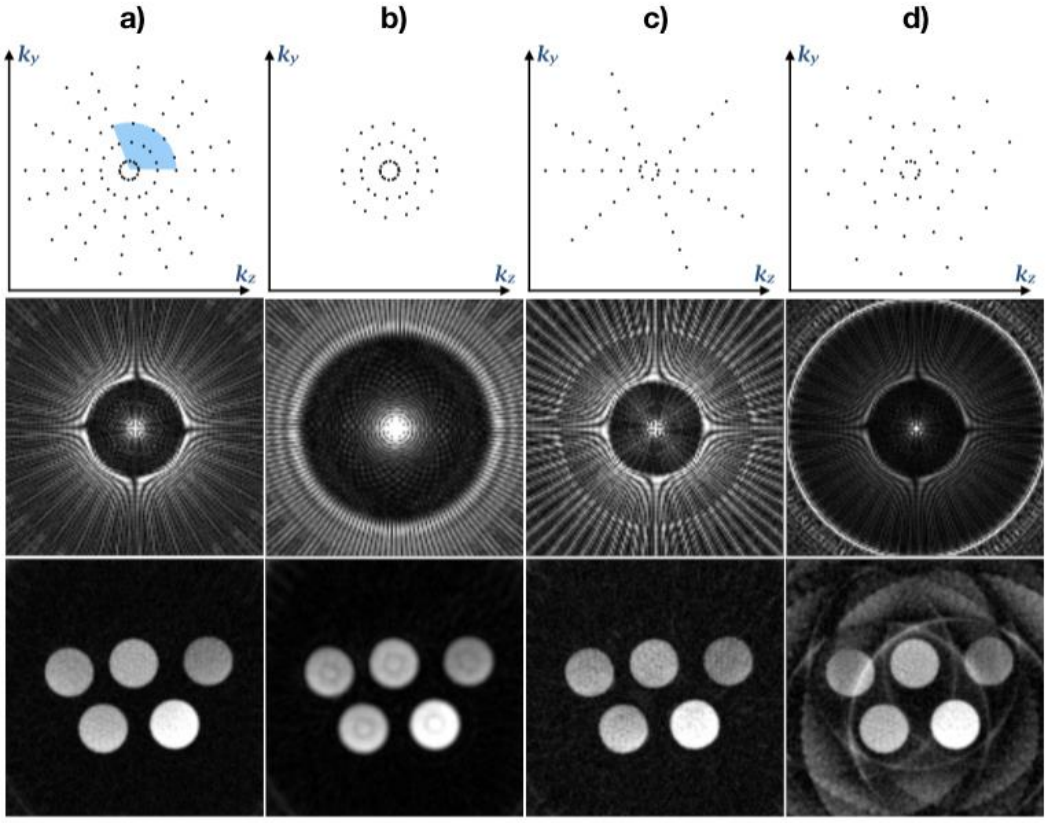


Figure 29 - Effet du sous-échantillonnage pour un encodage radial à l'angle d'or.
1ère ligne : Schémas de principe de l'encodage de l'espace de Fourier.
2ème ligne : Fonctions d'étalement du point (PSF) correspondantes.
3ème ligne : Images résultantes de cinq tubes de Gadolinium à différentes concentrations.
a) Sous-échantillonnage de $\pi/2$ par rapport au critère de Nyquist (angle d'or en bleu) – 128 projections de 128 points (8 projections de 12 points représentées)
b) Réduction par 2 de la taille de l'espace de Fourier
c) Division par 2 du nombre de projections
d) Division par 2 de la fréquence d'échantillonnage
(Faller, 2019)

2.3.2.4. Robustesse aux mouvements

L'avantage majeur d'utiliser une séquence à encodage radial réside dans sa faible sensibilité aux mouvements comparé aux séquences cartésiennes (voir *Figure 30*). Cette robustesse s'explique principalement par deux raisons.

La première, provient directement de la répartition des projections de manière radiale, selon toutes les directions. En effet, lors de la séquence UTE, l'orientation des rayons varie d'une projection à la suivante. Ceci a pour effet de créer des artéfacts de pseudo-mouvement (flou ou de "streaking"). Toutefois, contrairement au cas cartésien, la bonne répartition temporelle des projections permet de distribuer ces artéfacts dans toutes les

directions de l'espace. La séquence est alors plus robuste et la correction des artéfacts est facilitée.

La deuxième raison qui explique la faible sensibilité aux mouvements de la séquence UTE repose sur le passage systématique de chaque projection au centre de l'espace de Fourier. Un sur-échantillonnage du centre offre non seulement des images avec un signal plus élevé, mais permet aussi et surtout de moyenner le signal des projections, compensant les erreurs enregistrées durant les phases de mouvement.

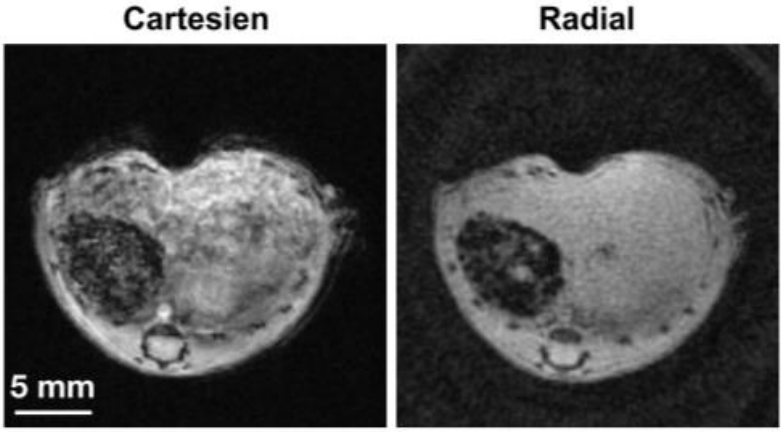


Figure 30 – Effets du mouvement en encodage cartésien ou radial.
Coupe axiale de l'abdomen de souris en acquisition cartésienne ou radiale. Des hétérogénéités, dues aux mouvements respiratoires sont visibles sur l'image cartésienne. (Faller, 2019)

De plus, les séquences UTE possèdent un autre avantage quant à leur robustesse aux mouvements. Le déphasage puis rephasage que les spins subissent après l'excitation sont opérés avec des gradients moins intenses que lors de séquences cartésiennes. Cela a pour effet de limiter les artefacts de déphasage de flux, qui se traduisent par un fantôme des zones en hypersignal, comme le montre la *Figure 31*.

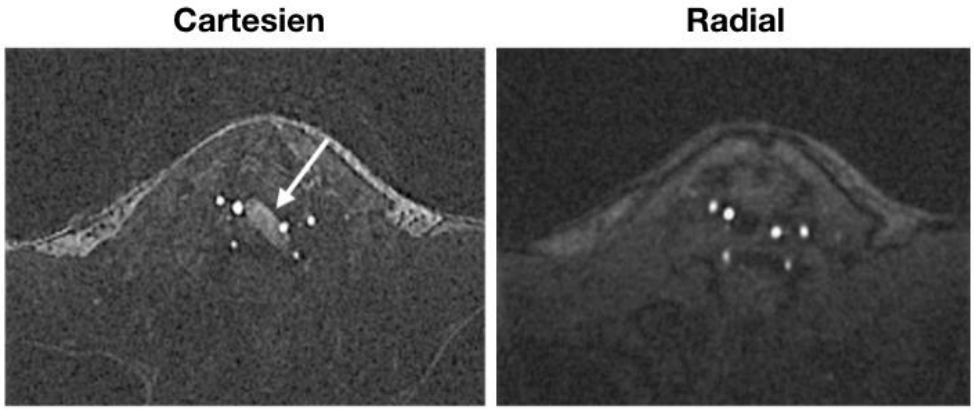


Figure 31 - Mouvements et imagerie radiale.
Vues axiales des carotides d'une souris obtenues avec une séquence 3D cartésienne à gauche et avec une séquence 3D radiale à droite. La flèche montre un artefact de flux sur l'image cartésienne qui correspond à une copie de la crosse aortique. (Trotier, 2015)

Pour toutes ces raisons, l'utilisation de séquences radiales, et plus spécifiquement de la séquence UTE 3D est un choix intéressant, et en particulier pour des applications en cardiologie ainsi qu'en angiographie du petit animal.

2.3.3. Auto-synchronisation sur les mouvements

2.3.3.1. Contexte

Comme énoncé précédemment dans cette thèse, la synchronisation des séquences d'imagerie sur les mouvements cardio-respiratoires est essentielle en IRM cardiovasculaire. Les techniques de synchronisation sur l'ECG s'avèrent efficaces mais possèdent toutefois de nombreuses limitations, notamment accentuées dans le domaine préclinique. Qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, ces méthodes requièrent toutes deux l'utilisation d'électrodes afin de recueillir le signal ECG de l'animal, qui entraînent l'installation d'un système électronique au sein de l'IRM. Ce procédé n'est pas idéal, c'est pourquoi de nombreuses études portant sur ce sujet ont été menées.

Une alternative, proposée par Glover and Pelc en 1988 [42], élimine le besoin du signal ECG en extrayant un signal de synchronisation de mouvement directement à partir de données RMN non déclenchées. Ce signal d'auto-synchronisation (nommé Self-Gating ou SG dans l'intégralité de cette thèse) permet de détecter le mouvement très rapide (jusqu'à 600 bpm) du cœur de souris battant dans les données. Il est alors possible, a posteriori, de reconstruire de manière rétrospective les images ciné en fonction des mouvements cardiaques et respiratoires.

2.3.3.2. Recueil du signal de self-gating

Comme présenté par Larson *et al.* [19], la valeur de crête de l'écho enregistrée au centre de l'espace de Fourier correspond à la somme de la magnétisation transversale sur l'ensemble du champ de vue (FOV). De ce fait, si le volume d'imagerie contient des structures en mouvement, une série d'échos acquise consécutivement en régime permanent présentera des changements d'intensité. Ces pics d'intensité correspondent par conséquent aux variations induites par le mouvement dans la magnétisation transversale globale.

En effet, en répétant une mesure sans encodage de phase (entre l'impulsion RF et le début des gradients d'encodage, comme schématisé sur la *Figure 32a*), il a été démontré qu'une variation de signal synchrone avec les mouvements cardiaques et respiratoires peut être extraite des données brutes RMN. L'amplitude du pic de signal RMN (en magnitude ou phase) évolue en fonction du moment dans le cycle cardiaque et respiratoire (voir *Figure 32c*). Dans le cas d'une IRM ciné cardiaque à sang blanc, les fluctuations du pic de signal correspondent à des changements de volume sanguin dans la tranche excitée, et aux mouvements tissulaires dans ou hors du volume excité en raison de la respiration.

Les pics de signal ayant les plus grandes amplitudes correspondent à l'inspiration puis l'expiration de la souris. Pendant la période stable de la respiration, les pics de signal représentent les phases de diastole et de systole du battement cardiaque de l'animal.

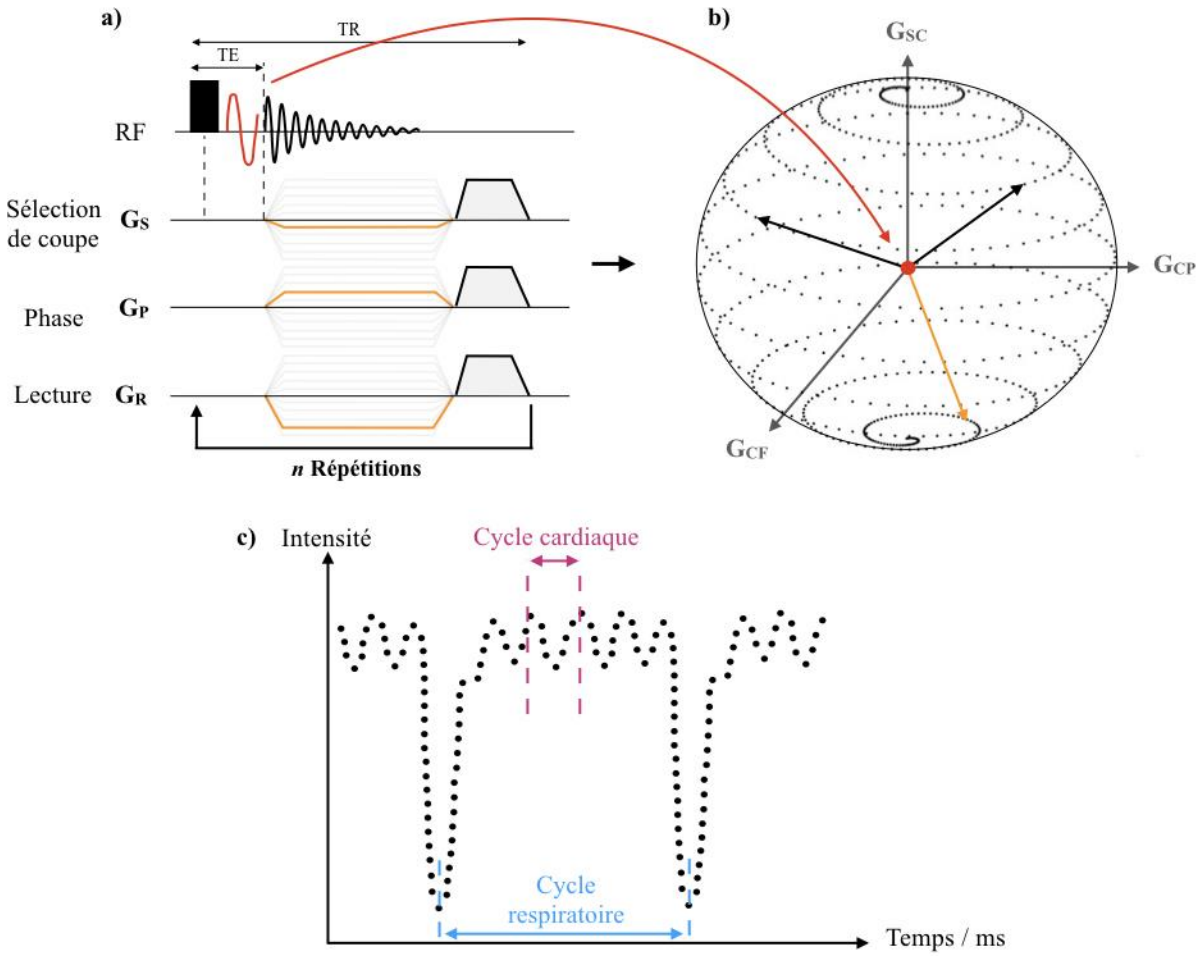


Figure 32 - Principe schématisé du self-gating.
Sur le chronogramme (a), le signal rouge représente les points de self-gating acquis avant l'encodage spatial. Pour une projection donnée (orange), ces points correspondent au centre de l'espace de Fourier (b). La somme des points de self-gating pour chaque projection est schématisée en (c), représentant l'intensité globale de l'image par rapport au temps. Les pics de plus grandes amplitudes correspondent à l'inspiration, et les plus faibles représentent les cycles cardiaques.

2.4. CONCLUSION

Afin d'étudier les maladies cardiovasculaires chez le petit animal par IRM, plusieurs techniques d'acquisition et de reconstruction d'images ont été comparées dans ce chapitre. La taille des organes, ainsi qu'une faible sensibilité accompagnés de l'impact des différents mouvements sont les principaux verrous de l'imagerie cardiovasculaire. Afin de surmonter ces obstacles, les outils et les méthodes spécifiques choisis pour ces travaux de thèse sont résumés ci-dessous.

Les séquences IRM les plus adaptées à l'imagerie du cœur sont dotées d'un encodage radial plutôt que cartésien. En effet, cet encodage est plus robuste aux mouvements cardio-respiratoires et offre une résolution ainsi qu'un temps d'examen adaptés à l'IRM dynamique

cardiaque. Plus précisément, ce sont les séquences UTE (Ultra Short TE) en 3D qui seront utilisées dans cette thèse.

Couplée à l'utilisation des séquences UTE, l'injection de nanoparticules de fer (USPIO) permet également de rehausser le rapport signal sur bruit des images. Dans les travaux exposés dans cette thèse, les USPIO injectées (Ferumoxytol, AMAG Pharmaceuticals) sont les seules nanoparticules de fer approuvées par la FDA (Food and Drug Administration). Leur effet T1 entraîne une hausse du signal sanguin, augmentant donc le contraste entre le sang et le myocarde par exemple.

Une autre particularité de l'imagerie cardiovasculaire exposée dans ce chapitre concerne la gestion et la synchronisation des séquences sur les mouvements de l'animal. Pour ce faire, la technique du « Self-Gating » est utilisée. Elle permet la reconstruction d'images 3D à différents moments du cycle cardiaque ou respiratoire.

Ces outils ont été utilisés et optimisés dans le but de développer de nouvelles méthodes d'imagerie cardiovasculaire chez le petit animal. Les différents projets sont détaillés dans les deux prochains chapitres.

2.5. BIBLIOGRAPHIE

[20] D. R. Bailes, D. J. Gilderdale, G. M. Bydder, A. G. Collins, and D. N. Firmin, "Respiratory ordered phase encoding (ROPE): a method for reducing respiratory motion artefacts in MR imaging.," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 9, no. 4, pp. 835–8, 1985.

[21] J. G. Pipe, "Motion correction with PROPELLER MRI: Application to head motion and free-breathing cardiac imaging," *Magn. Reson. Med.*, vol. 42, no. 5, pp. 963–969, 1999.

[22] T. Schäffter, V. Rasche, and I. C. Carlsen, "Motion compensated projection reconstruction," *Magn. Reson. Med.*, vol. 41, no. 5, pp. 954–963, May 1999.

[23] J. Paul *et al.*, "High-resolution respiratory self-gated golden angle cardiac MRI: Comparison of self-gating Methods in combination with k-T SPARSE SENSE," *Magn. Reson. Med.*, vol. 73, no. 1, pp. 292–298, Jan. 2015.

[24] M. Tibiletti, A. Bianchi, Å. Kjørstad, S. Wundrak, D. Stiller, and V. Rasche, "Respiratory self-gated 3D UTE for lung imaging in small animal MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 78, no. 2, pp. 739–745, 2017.

[25] M. Krämer *et al.*, "Cardiac 4D phase-contrast CMR at 9.4 T using self-gated ultra-short echo time (UTE) imaging," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 19, no. 1, p. 39, Dec. 2017.

[26] D. . Hoult and R. . Richards, "The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment," *J. Magn. Reson.*, vol. 24, no. 1, pp. 71–85, Oct. 1976.

[27] S. S. Berr *et al.*, "Black blood gradient echo cine magnetic resonance imaging of the mouse heart," *Magn. Reson. Med.*, vol. 53, no. 5, pp. 1074–1079, 2005.

[28] H. Cochet *et al.*, "In Vivo MR Angiography and Velocity Measurement in Mice Coronary Arteries at 9.4 T : Assessment of Coronary Flow Velocity Reserve," vol. 254, no. 2, pp. 441–448, 2010.

[29] N. K. Naresh, X. Chen, E. Moran, Y. Tian, B. A. French, and F. H. Epstein, "Repeatability and variability of myocardial perfusion imaging techniques in mice: Comparison of arterial spin labeling and first-pass contrast-enhanced MRI.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 6, pp. 2394–405, 2016.

[30] A. N. Price, K. K. Cheung, S. Y. Lim, D. J. Hausenloy, D. M. Yellon, and M. F. Lythgoe, "Late gadolinium enhanced MRI in small animal models of myocardial infarction," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 12, no. S1, pp. 10–12, 2010.

[31] T. Troalen, T. Capron, M. Bernard, P. Cozzone, and F. Kober, “Cine-ASL : a new arterial spin labeling method for myocardial perfusion mapping in mice using a Cine-FLASH labeling and readout module,” vol. 14, no. Suppl 1, pp. 1–2, 2012.
[32] B. J. Van Nierop *et al.*, “Assessment of myocardial fibrosis in mice using a T2∗-weighted 3D radial magnetic resonance imaging sequence,” *PLoS One*, vol. 10, no. 6, pp. 1–15, 2015.
[33] M. Lustig, D. Donoho, and J. M. Pauly, “Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 58, no. 6, pp. 1182–1195, 2007.
[34] E. Unger, D. Cardenas, A. Zerella, L. Fajardo, and C. Tilcock, “Biodistribution and Clearance of Liposomal Gadolinium-DTPA,” *Invest. Radiol.*, vol. 25, pp. 638–644, 1990.
[35] C. Fink, S. Ley, M. Puderbach, C. Plathow, M. Bock, and H. U. Kauczor, “3D pulmonary perfusion MRI and MR angiography of pulmonary embolism in pigs after a single injection of a blood pool MR contrast agent,” *Eur. Radiol.*, vol. 14, no. 7, pp. 1291–1296, 2004.
[36] B. Misselwitz, H. Schmitt-Willich, W. Ebert, T. Frenzel, and H. J. Weinmann, “Pharmacokinetics of Gadomer-17, a new dendritic magnetic resonance contrast agent,” *Magn. Reson. Mater. Physics, Biol. Med.*, vol. 12, no. 2–3, pp. 128–134, 2001.
[37] W. Li *et al.*, “First-pass contrast-enhanced magnetic resonance angiography in humans using ferumoxytol, a novel ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based blood pool agent,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 21, no. 1, pp. 46–52, 2005.
[38] E. A. Neuwelt *et al.*, “Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): A future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)?,” *Kidney Int.*, vol. 75, no. 5, pp. 465–474, 2009.
[39] H. Schomberg and J. Timmer, “The Gridding Method for Image Reconstruction by Fourier Transformation,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 14, no. 3, pp. 596–607, 1995.
[40] J. D. O’Sullivan, “Fast Sinc Function Gridding Algorithm for Fourier Inversion in Computer Tomography.,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. MI–4, no. 4, pp. 200–207, 1985.
[41] J. I. Jackson, C. H. Meyer, D. G. Nishimura, and A. Macovski, “Selection of a Convolution Function for Fourier Inversion Using Gridding,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 10, no. 3, pp. 473–478, 1991.
[42] N. J. Pelc, A. Shimakawa, and M. a Bernstein, “Encoding for MR Imaging of Flow ’,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 1, pp. 405–413, 1991.

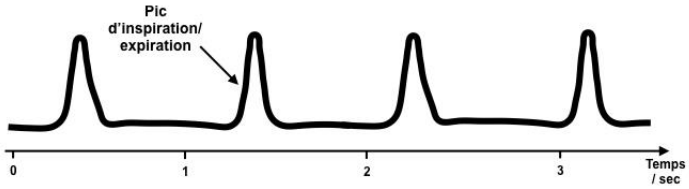
3. DEVELOPPEMENT DE L'IMAGERIE 4D CARDIAQUE AVEC INTERPOLATION DES DONNEES

CONTEXTE

Comme expliqué précédemment, la technique de choix pour imager le cœur battant d'une souris se nomme imagerie ciné. Il s'agit de reconstruire des images à différents moments du cycle cardiaque, afin d'apprécier l'état de fonctionnement du cœur. Pour rappel, l'utilisation d'une séquence IRM à temps d'écho ultra court (UTE) est préférable dans ce type d'application car elle permet premièrement de raccourcir le temps d'acquisition (temps d'écho 10 à 200 fois plus courts que ceux normalement utilisés). Deuxièmement, elles permettent de recueillir le signal de tissus ayant un T_2 très court, comme c'est le cas dans les environnements proches d'USPIO. Dans ce projet, des USPIO sont injectés dans la circulation sanguine, entrainant la décroissance rapide du signal RMN dans tout le système sanguin. Peu ou pas de signal est donc détectable au moment de la lecture utilisant un TE standard et le cœur ainsi que ses vaisseaux apparaissent sombres avec pratiquement toutes les séquences d'impulsions couramment utilisées en IRM clinique. C'est pour cette deuxième raison que l'utilisation d'une séquence UTE est requise. L'encodage de l'espace de Fourier est alors réalisé de manière radiale, et chaque projection correspond à un rayon partant du centre vers l'extérieur de la sphère. La séquence ainsi que la méthode de reconstruction utilisées lors de ce projet sont décrites précédemment dans la première partie de ce chapitre.

Dans la plupart des études d'imagerie cardiaque 3D-ciné chez la souris, les données acquises pendant la durée de mouvement respiratoire de l'animal ne sont pas utilisées. En effet, les données acquises durant le pic du mouvement inspiration/expiration **(**voir *Figure 33*) sont jugées trop impactées par le mouvement respiratoire, et ne sont pas utilisées lors de la reconstruction des images. Ainsi, seules les données acquises pendant la phase de repos (entre une expiration et une inspiration) sont utilisées. Comme l'ont montré Strijkers *et al*. en 2017 [25], cette méthode permet de reconstruire des images 3D-ciné du cœur de souris battant.

Figure 33 - Représentation du mouvement respiratoire d'une souris.



Toutefois, les données non utilisées peuvent représenter jusqu'à 30 % des données totales acquises selon la fréquence respiratoire de l'animal. En termes de durée d'acquisition, cela veut dire que 30 % du temps est dédié à l'acquisition de données non utilisées. Il s'agit donc d'une perte de temps non négligeable, sachant que l'imagerie tend à raccourcir les temps d'acquisitions au maximum, notamment lors d'imagerie de pathologies cardiaques. Or à notre connaissance, aucune étude précise de l'impact du mouvement respiratoire sur la position du cœur n'a été réalisée chez le petit animal. La deuxième partie du chapitre s'intéresse donc à cette problématique.

Les résultats ont ensuite permis de développer une méthode d'interpolation du signal cardiaque afin de rendre possible la reconstruction des images 3D-ciné en incluant les données acquises pendant le mouvement respiratoire. Les étapes sont détaillées dans la troisième partie de ce chapitre et les résultats y sont exposés. Ces travaux ont abouti à la reconstruction d'images 4D à différents moments du cycle cardiaque, avec des temps d'acquisition réduits par rapport aux techniques standards.

Enfin, une des méthodes de référence pour étudier la fonction cardiaque repose sur des calculs de paramètres tels que la fraction d'éjection. En effet, elle permet la détection de pathologies anatomiques et ou fonctionnelles du cœur et est couramment pratiquée en imagerie du petit animal. Pour ce faire, il est nécessaire de segmenter des régions cardiaques précises et de mesurer leurs volumes. Le processus ainsi que les résultats sont exposés dans la dernière partie du chapitre.

Les différents résultats présentés dans ce chapitre font l'objet d'une soumission dans un journal de référence en IRM du petit animal (*NRM in Biomedicine*).

3.1. LA SEQUENCE UTE 3D SG

3.1.1. Présentation de la séquence

3.1.1.1. Chronogramme

La séquence radiale 3D UTE utilisée au cours de cette thèse a été précédemment développée au sein du laboratoire, et est décrite dans l'article de Trotier *et al.* [43], qui a été publié en 2015. Les paramètres ont été ajustés pour s'adapter au projet et des modifications mineures ont été apportées. Ils sont décrits dans la partie 3.1.1.3 en suivant.

Comme schématisée sur la *Figure 34* ci-dessous, la séquence débute avec une impulsion radiofréquence (RF) de type « block pulse ». Ce type d'impulsion peut être utilisé car s'agissant d'une acquisition en trois dimensions, le volume d'excitation est suffisamment grand pour couvrir toute la région ayant un signal détectable par la bobine. Aucune sélection spatiale ou spectrale n'est donc requise, et il présente l'avantage d'avoir une durée d'impulsion très courte (ce qui est essentiel pour obtenir des temps d'écho ultra-courts). Des points d'auto-synchronisation (« self-gating ») sont ensuite recueillis afin de récupérer le signal cardio-respiratoire de la souris. Cette technique est expliquée plus tard dans la partie 3.1.2.

La dernière étape de cette séquence consiste à déphaser l'aimantation résiduelle avec des gradients de déphasage de type "spoiler" (zones grisées). Pour chaque répétition (notée NR), l'amplitude des gradients est modulée par l'équation 3.2.1 pour définir les différentes trajectoires des projections.

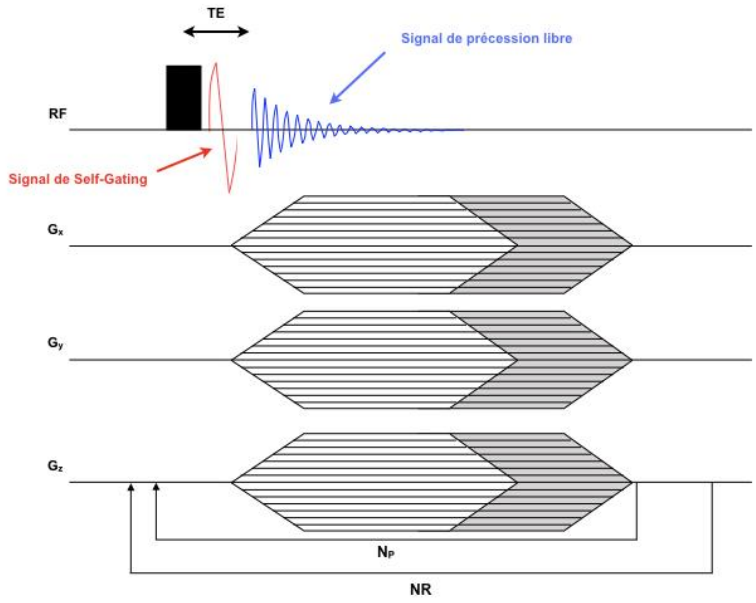


Figure 34 - Chronogramme de la séquence UTE 3D SG.
Le rectangle noir représente l'impulsion RF, suivi du signal de self-gating en rouge. Le signal de précession libre (bleu) est la conséquence de la suppression de l'étape de déphasage. Les gradients d'encodage de coupe (G_X), de phase (G_Y) et de lecture (G_Z) sont appliqués simultanément afin de coder l'espace en trois dimensions. Les tables de chaque gradient (hexagones rayés) représentent le balayage de toutes les projections (notées N_P) acquises lors d'une répétition (NR). Les gradients de déphasage de type "spoiler" sont illustrés par les zones grisées.

3.1.1.2. Répartition des projections

Comme démontré dans la partie 2.3.2.3 du chapitre précédent, une distribution des projections basée sur l'angle d'or génère une meilleure répartition des projections dans l'espace et dans le temps qu'avec une distribution uniforme. Elle offre la possibilité de regrouper un faible nombre de projections successives pour former une image à un instant t. 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.

La séquence UTE 3D SG utilisée dans ce projet crée 30 000 projections par NR de manière uniforme qui sont ensuite réorganisées avec un angle d'or 1D. Pour 20 NR, un total de 600 000 projections est alors acquis, puis réattribué dans 30 espaces de Fourier différents (correspondants aux 30 images reconstruites). Par déduction, environ 20 000 projections (600 000/30) sont utilisées pour la reconstruction d'une image. Ce nombre de projections ne respecte pas le critère de Nyquist ($\pi \times n^2 = 51472$ projections) mais comme expliqué précédemment, cela est beaucoup moins problématique en encodage radial qu'en cartésien. Cette approche génère un échantillonnage uniforme de l'espace de Fourier (cf *Figure 35* ci-dessous), contrairement à la méthode standard de l'angle d'or 3D qui montre une variabilité de densité importante des trajectoires aux pôles de l'espace de Fourier [44], [45].

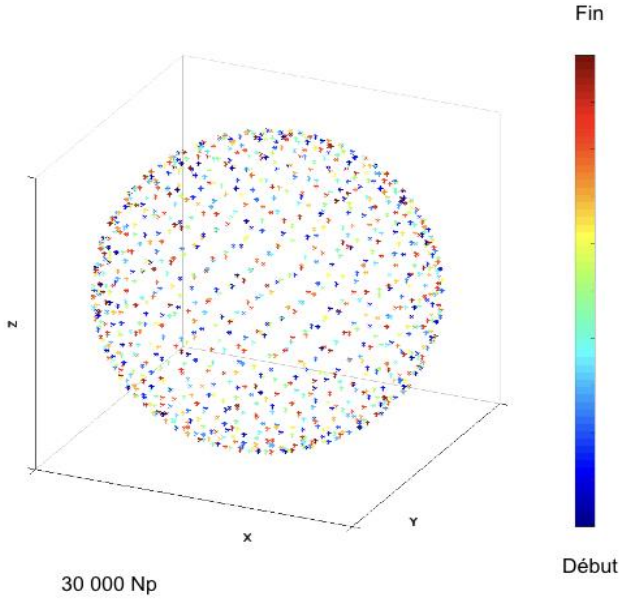


Figure 35 - Schéma de répartition des projections avec un encodage pseudo-aléatoire à l'angle d'or. *Chaque croix correspond au dernier point d'une projection. L'ensemble des projections permet de remplir l'espace de Fourier de manière sphérique. L'échelle de couleur illustre la répartition uniforme des projections dans le temps. Les projections bleues foncées sont acquises en 1ères et les rouges en fin d'acquisition.*

3.1.1.3. Optimisation des paramètres d'acquisition

Le TR de 3,5ms est calculé en fonction du TE (minimum de 0,081ms), de la durée des gradients d'encodage ainsi que de celle des spoilers. Ces trois dernières composantes étant réduites au minimum, le TR ne peut plus être réduit sans avoir des effets sur la qualité de l'image.

Des paramètres propres au recueil du signal de self-gating ont également été optimisés. Pour rappel, le signal de self-gating provient d'une variation de signal synchrone avec les mouvements cardiaques et respiratoires et est extrait des données brutes RMN.

Afin d'intégrer cette technique à une séquence, des points de lecture sont ajoutés immédiatement après l'impulsion RF et avant le début des gradients d'encodage afin d'échantillonner le centre de l'espace de Fourier. A chaque projection acquise (Np), n_{SG} points sont recueillis au centre de l'espace de Fourier. La somme du signal de ces points sur la totalité de l'acquisition forme un signal qui est affecté par les mouvements cardio-respiratoires de la souris. Il permet *a posteriori* d'attribuer les données RMN en fonction de leur position dans les cycles.

Le mouvement respiratoire étant de plus grande amplitude que les battements cardiaques, les pics sont différenciables sur le signal de self-gating. Par conséquent, les grands pics sont ceux de la respiration (flèches bleues sur les *Figures 36* et *37*) et les plus petits correspondent aux battements cardiaques (flèches rouges). Cette hypothèse a été validée en comparant les valeurs des fréquences cardio-respiratoires à celles offertes par le ballon de respiration (posé sur l'abdomen de la souris) ainsi que les électrodes cardiaques.

Comme l'angle de l'impulsion radiofréquence modifie le contraste de l'image, il a par conséquent un impact sur la qualité du signal de self-gating. Des impulsions avec plusieurs angles de bascule ont été testées et les signaux de self-gating résultant de ces différentes configurations sont montrés dans la *Figure 36* ci-dessous. Au vu des résultats, c'est l'angle de 15° qui offre le meilleur rapport d'amplitudes entre les pics respiratoires et cardiaques.

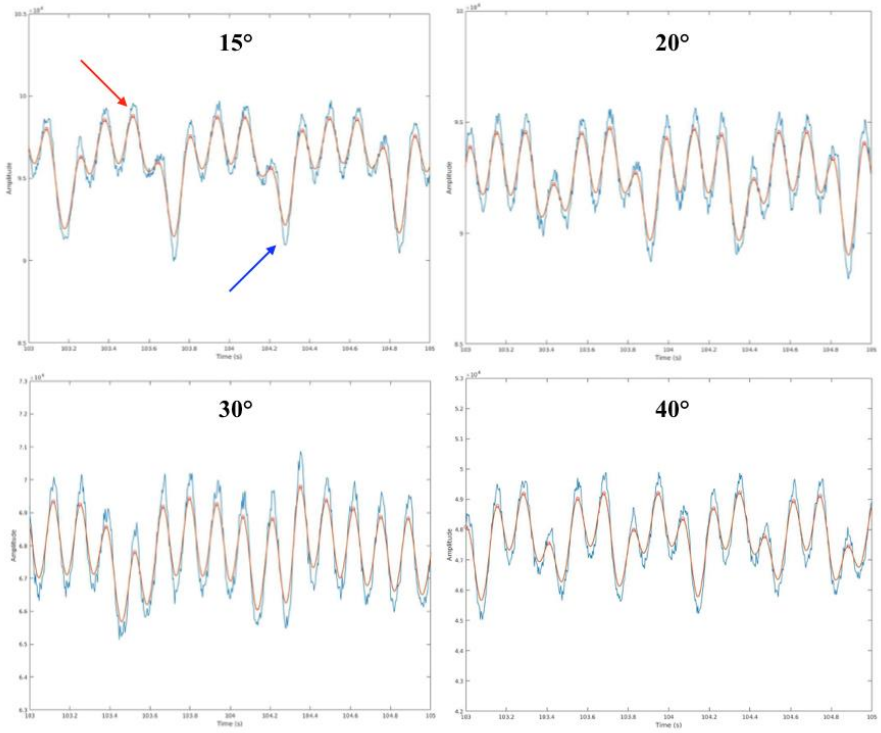


Figure 36 - Comparaison des signaux de self-gating en fonction de l'angle de bascule.

Le nombre de points de self-gating (n_{SG}) doit être fixé en amont, et il peut varier selon la fréquence d'échantillonnage de l'acquisition et le temps TR requis (le TR augmentera en fonction du nombre de points de self-gating enregistré). Lorsque n_{SG} points de self-gating sont acquis, (n_{SG} -1) points sont utilisés pour reconstruire le signal. Cela permet de s'affranchir de la perturbation des gradients qui peut avoir lieu sur le dernier point. Des acquisitions ont été effectuées avec différents nombres de points de self-gating et les signaux respectifs sont montrés sur la *Figure 37*. Afin de récupérer un signal de self-gating offrant un signal cardio-respiratoire optimal, cinq points de self-gating sont préférables (4 réellement utilisés pour la reconstruction). Les cinq points de données ont donc été échantillonnés entre l'impulsion d'excitation et le signal de précession libre (FID) correspondant à une durée de 50 µs (5 x 10 µs durée d'échantillonnage d'un point). Cette durée est incluse dans le TE, qui est sommée à la durée de l'impulsion (0,031 + 0,050 ms).

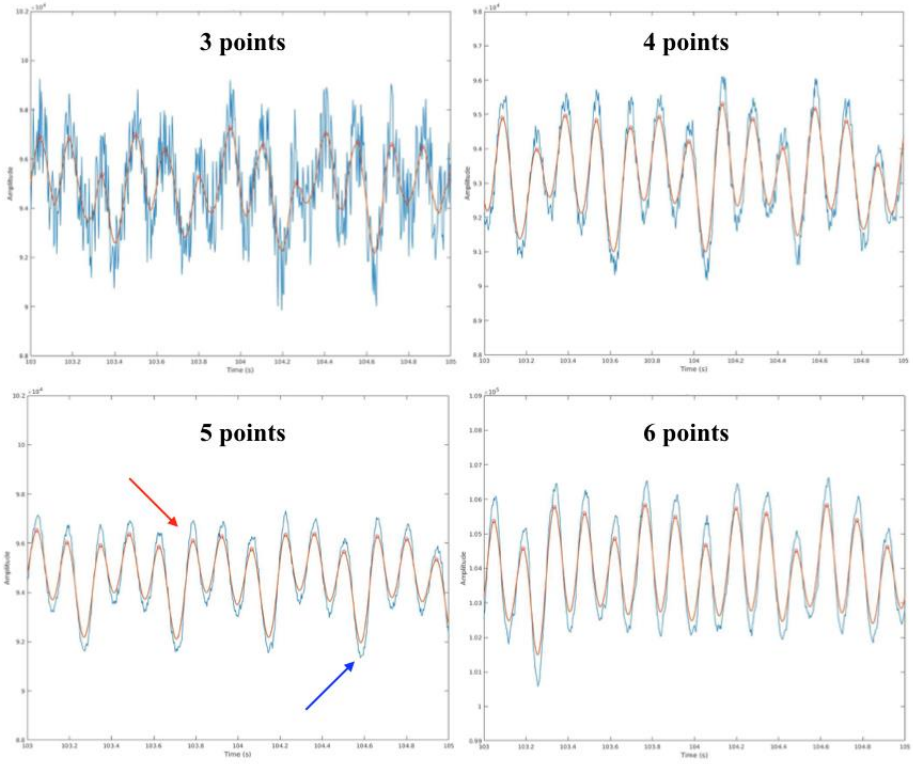


Figure 37 - Comparaison des signaux de self-gating en fonction du nombre de points recueillis.

Une répartition uniforme de 30 000 projections (notée Np) a été créée comme décrit précédemment. Le même schéma d'acquisition a été répété 20 fois (NR) correspondant à un temps d'acquisition total de 35 min.

En conclusion de cette optimisation, les paramètres d'acquisition suivants ont été utilisés:

- Temps de répétition / Temps d'écho (TR / TE) = 3,5 / 0,081 ms (dont 5 points de SG)
- Impulsion d'excitation / durée / angle de bascule = block / 50 µs / 15 °
- Champ de vue = 22,5 x 22,5 x 22,5 mm
- Matrice = 128 x 128 x 128, soit une résolution spatiale isotrope de 176 µm
- Bande-passante réceptrice = 781Hz / Pixel.

3.1.2. Auto-synchronisation cardiaque ou respiratoire

3.1.2.1. Principe de reconstruction des images ciné

Deux choix sont désormais possibles : reconstruire les images du cœur en fonction des battements cardiaques ou en fonction du mouvement respiratoire. De la même manière que pour les techniques de synchronisation prospective ou rétrospective « classiques » décrites plus tôt dans ce chapitre, les données sont d'abord attribuées à des espaces de Fourier selon leur position dans le(s) cycle(s). Ces espaces vont ensuite, à travers la transformée de Fourier inverse, permettre la reconstruction des images ciné correspondantes. En résumé, en fonction de la position d'une FID ou d'une donnée dans son cycle correspondant, il va être attribué à un espace de Fourier. Par exemple : pour la reconstruction en fonction du mouvement respiratoire illustrée dans la *Figure 38*, toutes les données qui se situent dans les zones bleues seront utilisées pour reconstruire la première image du cycle, ceux étant positionnés dans les zones vertes constituent la 2ème image, et ainsi de suite jusqu'à la fin du cycle (zones roses).

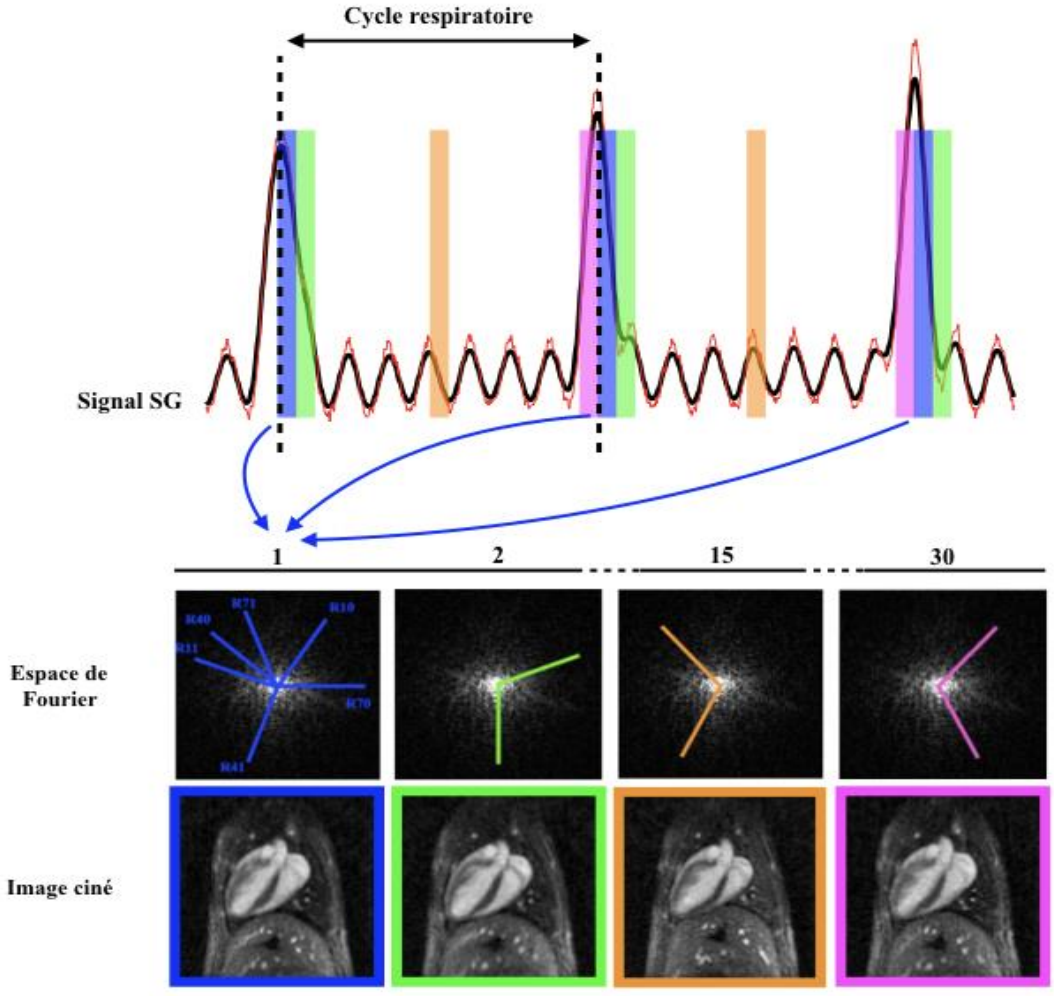


Figure 38 - Principe de reconstruction de 30 images ciné en fonction du mouvement respiratoire. *Selon leur position dans le cycle respiratoire, chaque projection est classée dans un des 30 espaces de Fourier (une couleur = un moment du cycle). Par l'application d'une transformée de Fourier inverse, les 30 images ciné du cœur sont ensuite reconstruites, correspondants chacune à un moment du cycle respiratoire.*

3.2. ETUDE DU MOUVEMENT RESPIRATOIRE

3.2.1. Acquisition des images

3.2.1.1. Matériel et expérimentations

Les acquisitions ont été réalisées sur des souris femelles saines (lignée C57BL/6, fournies par Charles River, Paris, France). Âgées entre 8 et 12 semaines, leur poids a pu varier entre 19 et 25g.

Avant chaque acquisition IRM, l'animal a été endormi sous les effets d'un gaz anesthésique : l'isoflurane (entre 1,5 et 2 % dans l'air). Cette inhalation a été maintenue jusqu'à la fin de la manipulation à l'aide d'un masque placé sur le museau de la souris. Une injection d'oxyde de fer super paramagnétique (USPIO, Ferumoxytol de AMAG Pharmaceutical) a ensuite été réalisée par voie intraveineuse (veine caudale) à une dose de 100 µmol Fe/kg. Lorsque cela a été nécessaire, le signal ECG a été enregistré à l'aide d'électrodes collées sur les paumes des pattes avant droite et arrière gauche (en opposition), et les fils ont été enroulés et fixés sous le corps de l'animal afin de limiter les interactions électriques avec le champ magnétique. Les souris ont ensuite été allongées sur le dos sur un lit fabriqué au laboratoire. Une antenne de surface à réseau phasé à quatre éléments (2 x 2) (dimensions extérieures d'un élément de bobine: 12 x 16 mm; dimensions extérieures totales: 26 x 21 mm) a été apposée sur le thorax afin de recueillir le signal. Enfin, la souris a été placée au centre de l'imageur à 7 Tesla (Bruker Biospec, Ettlingen, Allemagne) équipé d'une bobine de gradient d'une résistance maximale de 660 mT.m-1 et d'un temps de montée de 110 µs. Un résonateur de volume fonctionnant en mode quadrature a été utilisé pour l'excitation (75,4 mm de diamètre intérieur, 70 mm de longueur active).

Un ballon a été systématiquement placé sur le bas de l'abdomen de la souris afin de recueillir sa fréquence respiratoire sur un écran de contrôle. Pendant la totalité de l'expérience, les rythmes cardiaques et respiratoires de l'animal ont été stabilisés en modifiant la proportion d'isoflurane inhalée, afin qu'ils soient le plus proche possible des constantes à l'état d'éveil (moyenne des sept souris de l'étude : 426,0±11,2 battements/minute et 76,4±19,6 inspirations/minute).

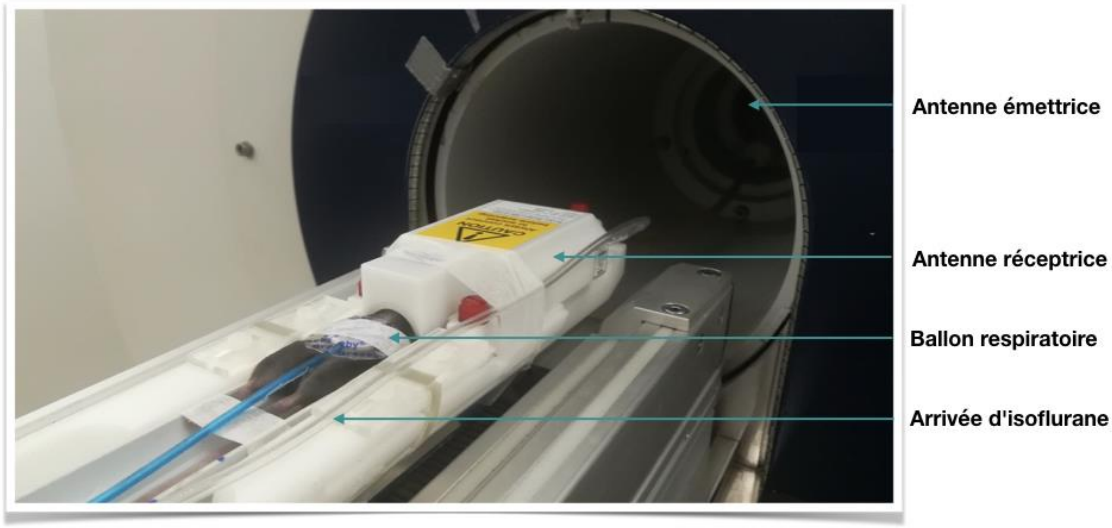


Figure 39 - *Photo de l'installation d'un animal au sein de l'IRM.*
La console, l'écran de contrôle de la fréquence respiratoire ainsi que les modules de réglage de l'isoflurane sont placés à l'extérieur de la salle IRM, dans la salle de console.

3.2.1.2. Reconstruction des images

Pour reconstruire les images en fonction du cycle respiratoire, il est nécessaire de réorganiser les données en fonction du signal respiratoire comme décrit précédemment. Une fois recueilli, le signal de self-gating a été traité par le logiciel Matlab. Premièrement, le signal présentant la meilleure amplitude des pics respiratoires a été sélectionné (sur les quatre signaux provenant des quatre canaux de l'antenne). Comme illustré sur la *Figure 40* ci-dessous, les signaux diffèrent en fonction de la position des canaux sur le thorax de la souris. Au regard de la position de l'antenne sur l'animal, le canal numéro quatre a été choisi dans la totalité des cas. En effet, il s'agit du signal qui présente à la fois la plus grande amplitude des pics respiratoires (les plus grands pics), ainsi que des pics cardiaques distincts (les plus petits pics).

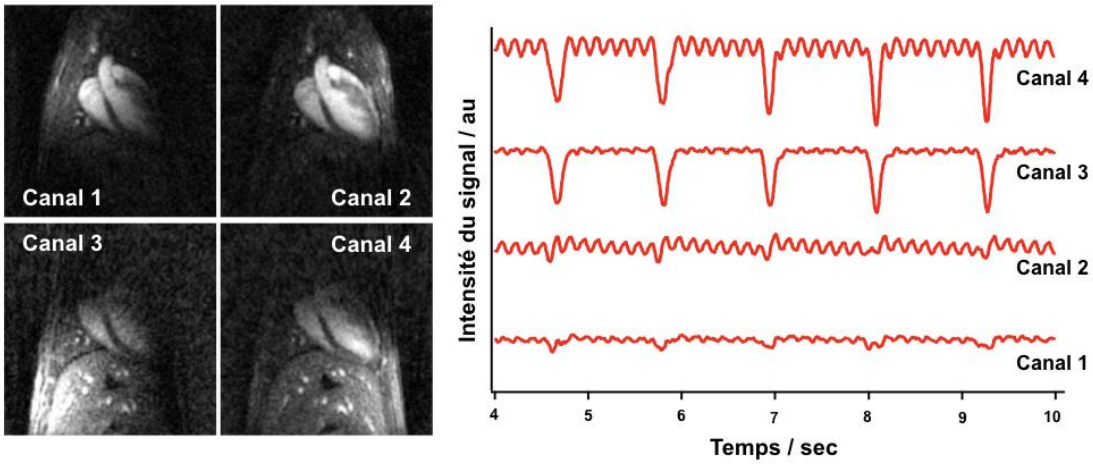


Figure 40 - Images reconstruites pour chaque canal de l'antenne et signaux de self-gating correspondants.

L'amplitude des signaux dépend de la position du canal sur le thorax de la souris. Ils présentent donc plus ou moins le signal cardiaque, respiratoire ou les deux à la fois (comme pour le canal 4).

Le signal du canal numéro 4 a ensuite été inversé (1/y) pour positionner les pics respiratoires vers le haut et ainsi les détecter (étapes schématisées dans la *Figure 41*). Pour ce faire, la fonction « peakfinder » développée par Matlab permet de fixer un seuil (dépendant de l'antenne utilisée) afin de détecter uniquement les pics au-dessus de ce dernier (cette étape ne dure que quelques microsecondes).
Selon leur position temporelle au sein d'un cycle respiratoire, les données de l'espace de Fourier ont été attribuées à la phase ciné correspondante afin de générer 30 images par cycle respiratoire.

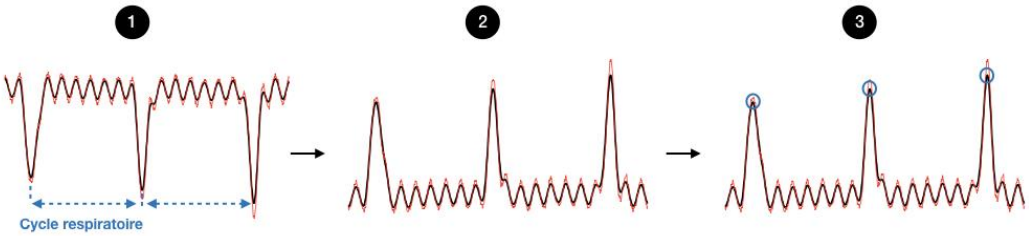


Figure 41 - Étapes pour la détection des pics respiratoires.

1. Récupération du signal de self-gating provenant du canal 4. 2. Inversion du signal pour mettre les pics de respiration en haut. 3. Détection des pics de respiration grâce à la fonction « peakfinder » de Matlab.

Afin d'apprécier le mouvement de la respiration sur les images cardiaques, le cycle respiratoire a été divisé en 30 phases, et toutes les projections ont été réparties dans chacune de ces phases (que ce soit dans la phase stable ou dans l'intervalle de mouvement de respiration). Les phases 1 à 6 et 25 à 30 correspondent à l'intervalle de mouvement respiratoire (12 au total), et les phases 7 à 24 représentent 18 phases acquises pendant la période stables. Par conséquent, chaque phase contient environ 19106 projections +/- 2 % (données représentatives sur une souris). La durée moyenne du cycle respiratoire étant d'environ une seconde, la résolution temporelle pour une distribution uniforme est égale à 33 ms (1/30). Il est important de noter qu'une résolution temporelle élevée et uniforme est essentielle ici puisque l'algorithme de flux optique (décrit par la suite dans la partie 3.2.2.1 suivante) utilisé pour quantifier le déplacement est basé sur ce paramètre. Dans le cas d'une distribution non uniforme des projections, la résolution temporelle serait différente selon la phase de respiration et il serait alors impossible d'appliquer le flux optique sur toutes les images.

Comme le montrent les images de la *Figure 42* ci-dessous, la position du cœur ne semble pas varier entre les différentes phases de la respiration (la première image correspond à l'expiration et l'inspiration est visible sur l'image n°15). Le foie semble quant à lui subir une translation verticale importante. Une analyse quantitative approfondie du mouvement a été nécessaire.

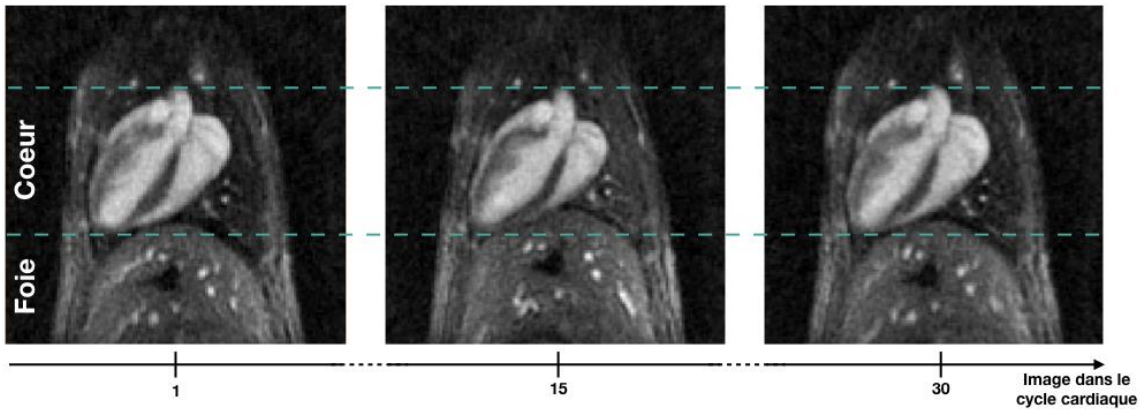


Figure 42 - Images reconstruites en fonction du mouvement respiratoire.
Les 1ère, 15ème et 30ème phases du cycle sont représentées. Les traits en pointillés délimitent la zone du cœur, mettant en valeur l'effet du mouvement respiratoire sur le foie.

3.2.2. Analyse du mouvement

3.2.2.1. Algorithme de flux optique

Pour quantifier précisément le mouvement respiratoire dans le thorax de la souris, une technique de suivi de flux optique 3D a été appliquée sur les images ciné 3D reconstruites tout au long du cycle respiratoire. Une collaboration avec Dr Denis De Senneville de l'Institut de Mathématiques de Bordeaux (IMB) a été mise en place afin d'adapter la technique aux images acquises. La méthode de flux d'optique a fait l'objet d'une publication scientifique dans la revue « Physics in Medicine & Biology » [46]. De telles approches supposent que les voxels conservent leur intensité le long de leur trajectoire. Une contrainte de régularité spatiale (ou d'élasticité) du mouvement estimé a été ajoutée, ce qui suppose que le déplacement est modéré entre un voxel et son voisinage. Des détails supplémentaires de mise en œuvre, ainsi que des considérations d'évaluation sont décrits dans l'article de Zachiu *et al.* [47]. L'algorithme mesure les translations opérées entre deux images d'une même coupe à des moments différents du cycle

respiratoire. Pour compléter l'étude, chaque paire d'images a été analysée dans les trois dimensions (coronale, axiale et sagittale).

Pour analyser les déplacements opérés entre deux images, l'algorithme requiert une résolution temporelle et spatiale commune entre ces deux dernières. Acquises au sein de la même expérience, les deux images sont pourvues d'une résolution spatiale isotrope de 176 µm et d'une résolution temporelle de 33 ms.

3.2.2.2. Méthode de quantification

Cet outil mathématique calcule les déplacements des voxels entre deux images reconstruites à différents moments du cycle respiratoire. Les résultats sont affichés sur des cartes de champ de mouvements dans les trois directions de l'espace. L'implémentation (en C ++) a convergé en moyenne à 25 ± 1,4 ms par coupe, avec des temps de calcul allant d'environ 14 à 29 ms (selon le système utilisé). L'implémentation GPU n'a pas fourni d'accélération supplémentaire. Pour évaluer l'effet du mouvement respiratoire sur le cœur et ses environs, deux images à des stades opposés du cycle respiratoire ont été comparées : l'une au sommet du mouvement respiratoire et l'autre pendant la phase stable de l'expiration (voir sur le signal SG sur la droite de la *Figure 43*). Les deux images IRM ont été traitées par l'algorithme, qui a renvoyé les cartes de mouvement correspondantes, contenant les trois composantes de chaque vecteur de mouvement.

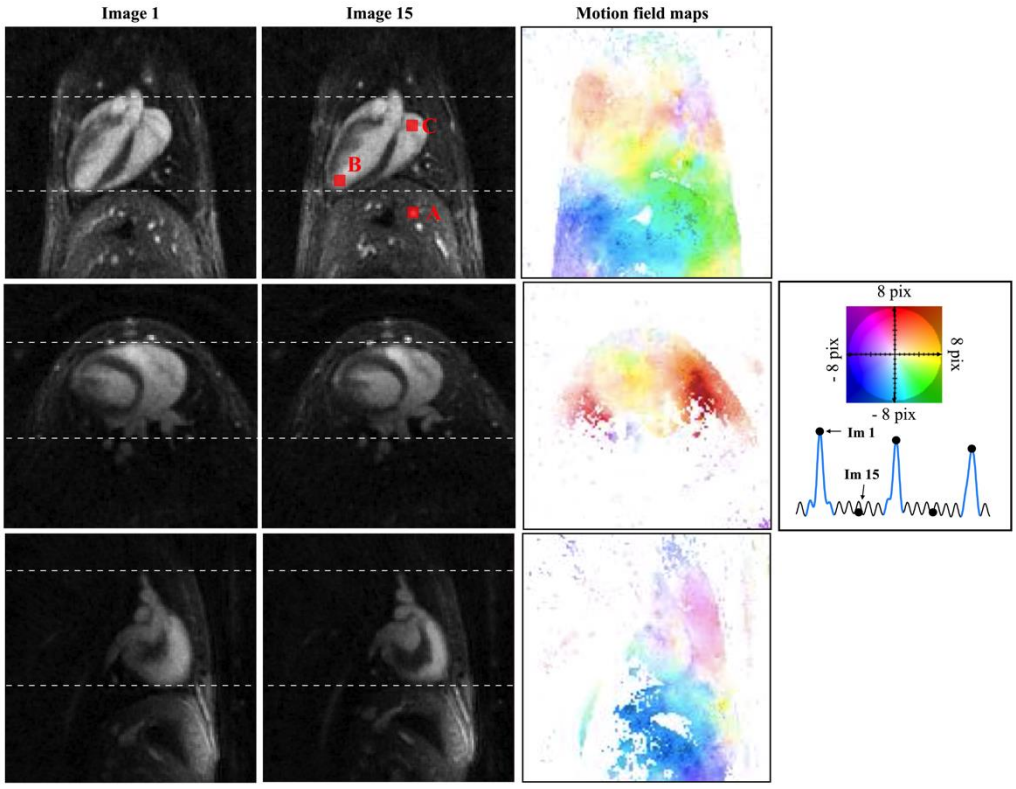


Figure 43 - Quantification du mouvement respiratoire.

Deux coupes extraites d'images cardiaques 3D coronales, axiales et sagittales à différents moments du cycle respiratoire (1: expiration, 15: après inspiration) sont montrées et leurs cartes de champ de mouvements correspondantes. Chaque couleur correspond à une direction, plus la couleur est lumineuse, plus le mouvement est intense, comme indiqué sur le code couleur à droite. Trois ROI ont été choisies pour analyser le mouvement dans différentes parties de la région cardiaque (A: foie, B: apex cardiaque et C: oreillette droite). Les résultats sont représentés dans le tableau 2 pour 7 souris.

Le déplacement d'un pixel est caractérisé par sa direction et sa distance, et l'erreur de mesure est considérée à 176 µm (taille d'un pixel). Chaque couleur correspond à une direction et son intensité augmente en fonction de sa distance de déplacement (voire la carte de couleur sur la partie droite de la *Figure 43*, le maximum d'intensité correspond à un déplacement de 8 pixels). Trois régions d'intérêt (ROI) de neuf pixels chacune ont ensuite été dessinées sur la carte de champs de mouvement : au sommet du foie et dans le cœur (apex et oreillette droite), comme illustré par les carrés rouges sur la *Figure 43*.

3.2.3. Résultats

3.2.3.1. Quantification des déplacements

Comme le montrent les images ciné et leurs cartes de mouvement associées, il y a un mouvement significatif de la partie inférieure des poumons et de la partie supérieure du foie (dépassement du haut du foie de la ligne discontinue). A contrario, le cœur semble moins affecté par le mouvement respiratoire : visuellement, celui-ci ne dépasse pas les lignes pointillées qui le délimitent en phase d'inspiration ou en phase d'expiration. Plus quantitativement, les déplacements ont été mesurés précisément dans les trois ROI (A, B et C) sur les cartes de mouvements pour chacune des sept souris. Les mesures en micromètre (µm) sont répertoriées dans la *Figure 44* ci-dessous, pour chacune des ROI (A, B et C) et dans les directions X (gauche-droite) et Z (antero-posterieur) pour chaque souris (les mesures dans la direction Y ont été considérées comme négligeables car inferieures à la taille d'un pixel).

	Déplacement / µm					
Souris	Foie / A		Apex / B		Oreillette / C	
	R-L	A-P	R-L	A-P	R-L	A-P
1	370 ± 176*	-1240	-90	-350	-150	50
2	200	-980	30	-270	-100	170
3	360	-1060	90	-280	-50	-360
4	270	-660	90	-630	-60	-100
5	410	-860	20	-710	80	-20
6	270	-930	-120	-100	-300	-40
7	260	-870	-30	-500	-290	180
Moyenne	**295 ± 131**	**-943 ± 181**	**-1 ± 83**	**-406 ± 217**	**-124 ± 136**	**-17 ± 184**

Figure 44 - Déplacements moyens en micromètres dans les ROI.
*A (foie), B (apex) et C (oreillette) pour chaque souris dans les directions R-L (Right-Left) et A-P (Antero-Posterior). *176µm correspond à la taille d'un pixel.*

Les résultats montrent un déplacement important du foie dans la direction antéro-postérieure, avec une moyenne proche de 1 ± 0,2 mm. Cependant pour le cœur, le mouvement

dû à la respiration est significativement inférieur, avec un déplacement maximum de 0,4 ± 0,2 mm au niveau de l'apex, ce qui correspond à un déplacement d'environ 2 pixels dans le sens antéro-postérieur.

Il est cependant important de souligner les écarts-types non négligeables des résultats. En effet les deux dernières colonnes (Apex et Oreillette) montrent des écarts-types supérieurs à 50 %. Néanmoins, il s'agit des déplacements mesurés dans le cœur, qui ne possède pas une grande amplitude de mouvement. L'erreur de mesure qui est de la taille d'un pixel (176 µm) est donc supérieure aux résultats. Afin de résoudre ce problème, il suffirait d'augmenter la résolution spatiale des images (ce qui rallongerait le temps d'acquisition), dans le but d'améliorer la définition du mouvement. Cependant notre but était ici d'évaluer l'impact de la respiration sur la position du cœur, qui semble faible.

3.2.3.2. Interprétation et conclusion

Cette étude a montré que la position ainsi que les contours du cœur ne sont que très peu modifiés au cours des différentes étapes du cycle respiratoire de la souris. Le mouvement induit par l'inspiration et l'expiration affecte principalement le foie et ses environs. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant une antenne 4 canaux organisés en configuration volumique. Cependant, avec cette antenne, le signal SG est moins fort, et les pics cardio-respiratoires sont plus difficilement discernables. Cette diminution du signal s'explique par le facteur de remplissage de l'antenne qui est plus faible en configuration volumique que surfacique. L'antenne volumique présente une sensibilité quasi uniforme alors que l'antenne de surface fait ressortir dans le signal de SG les structures qui entrent ou qui sortent du champ de vue.

L'analyse du mouvement respiratoire a prouvé que les données RMN acquises pendant l'intervalle du pic de la respiration ne sont pas forcément à écarter lors de la reconstruction des images cardiaques. Selon la fréquence respiratoire de l'animal, les rapports pics d'inspiration / phases stables après l'expiration évoluent (par exemple, lorsque la souris respire à une moyenne de 60 inspirations par minute, le rapport est de 30/70 %). L'utilisation de ces données permettrait par conséquent d'ajouter jusqu'à 30 % de données supplémentaires dans la reconstruction des images finales, et d'ainsi utiliser la totalité des données acquises.

Cependant, les pics cardiaques présents dans le signal de self-gating sont invisibles pendant les pics de respiration (voir les signaux de la *Figure 41*) car leur amplitude est bien plus faible que celle de la respiration. De ce fait, les cycles cardiaques ne sont pas détectables tout au long de l'acquisition.

Une alternative serait d'utiliser le signal recueilli par le canal 2 de l'antenne (voir *Figure 40*) car il semble rassembler les pics cardiaques de l'acquisition. Cependant ce signal subi également des modifications dû à la respiration qui ont pour effet de décaler les pics cardiaques au cours du temps. Cette solution n'est donc pas optimale.

Dans le but de reconstruire les images cardiaques en utilisant 100 % des données acquises, il est donc nécessaire d'interpoler les données cardiaques sur le signal de self-gating, pendant les pics de respiration.

3.3. DEVELOPPEMENT DE LA METHODE D'INTERPOLATION

3.3.1. Contexte

A notre connaissance, il n'existe pas de technique d'imagerie préclinique du cœur qui utilise les données cardiaques acquises pendant les pics de respiration sans utiliser d'électrodes pour récupérer l'ECG [48]. Lorsque des méthodes d'auto-synchronisation sont employées, les données sont généralement exclues. Or leur utilisation ouvre la voie à deux perspectives envisageables :

- Premièrement elle permettrait d'augmenter la résolution spatiale de l'image car plus de données serait utilisées pour un temps d'acquisition équivalent (étant donné que les projections sont séparées d'un angle d'or)
- A l'inverse, la deuxième possibilité serait de réduire le temps d'acquisition pour une même quantité de données utilisée et donc une résolution spatiale équivalente.

Cette partie décrit la méthode développée lors de cette thèse à l'aide du logiciel Matlab afin d'interpoler les données cardiaques pendant les pics de respiration.

3.3.2. Interpolations des données

Le signal de self-gating a été convolué de la même manière que pour le traitement du cycle respiratoire, mais sans inverser le signal (y), et une détection des pics positifs a été effectuée (marqués par des cercles rouges sur la *Figure 45a*). Un algorithme de fenêtre glissante s'utilise pour effectuer une opération requise sur une taille de fenêtre spécifique, puis celle-ci est répétée sur un ensemble de données. La fenêtre commence à partir du premier élément et se déplace d'un élément vers la droite. Le but ici était de calculer localement l'amplitude des pics cardiaques, sans souffrir des variations de fréquence cardiaque tout au long de l'acquisition. L'amplitude médiane des pics cardiaques a été calculée sur une fenêtre glissante contenant 15 pics, intervalle permettant de s'adapter aux variations locales du rythme cardiaque sans être trop sélectif. Dans la fenêtre glissante, les pics ayant une amplitude inférieure à 99,6 % de l'amplitude médiane ont été identifiés et rejetés, car jugés affectés par des pics de respiration (seuil choisi de manière empirique après différents tests). Cette méthode a conduit à une délimitation stricte des deux phases : intervalle du mouvement de la respiration et phase stable de la respiration (*Figure 45b*). Les pics cardiaques éliminés sont ensuite supprimés de la fenêtre glissante courante et le pas est incrémenté afin de passer par tous les points de l'acquisition. L'algorithme d'interpolation total dure entre 2 à 3 secondes pour les acquisitions de 35 minutes. Cela a permis de reconstruire des images ciné 3D conventionnelles, c'est-à-dire uniquement avec des données acquises dans la phase « stable » de la respiration correspondant à une période non affectée par le mouvement.

Un « intervalle de mouvement respiratoire » a été défini comme une durée contenant le pic respiratoire et des pics cardiaques avec une position temporelle potentiellement corrompue par le mouvement respiratoire et / ou des pics cardiaques manquants car non-détectables (zones bleues sur *Figure 45*). Pour interpoler ces pics cardiaques, la fréquence cardiaque médiane des cycles cardiaques précédents situés dans la phase stable a été calculée (selon la fréquence respiratoire, il peut y avoir jusqu'à 10 cycles cardiaques par phase stable). Des pics cardiaques ont ensuite été créés pendant l'intervalle de mouvement respiratoire (*Figure 45c*). Cette étape a également permis de repositionner temporellement les pics cardiaques détectables mais dont la position temporelle était corrompue par le mouvement respiratoire. La durée de ce processus

étant de quelques microsecondes, il n'altère pas de manière significative le temps de reconstruction des images par rapport à une reconstruction standard, sans interpolation.

Selon leur position temporelle dans une période de cycle cardiaque, les données de l'espace k ont été attribuées à la phase ciné correspondante afin de générer 30 images par cycle cardiaque.

Trois reconstructions d'images ciné 3D cardiaques ont alors été réalisées en fonction de la position des données : i) seulement pendant la phase stable, ii) pendant l'intervalle de mouvement respiratoire et iii) pendant les deux phases (en utilisant toutes les données de l'acquisition).

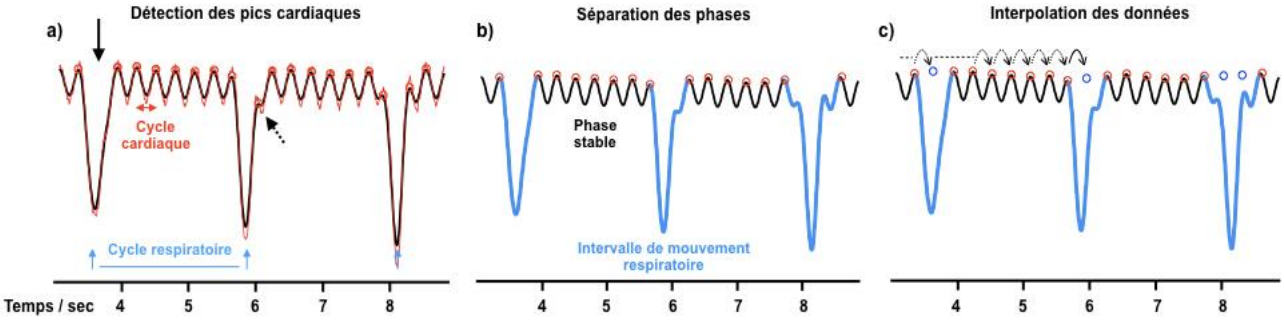


Figure 45 - Étapes de traitement du signal de self-gating.
a) Détection des pics cardiaques (cercles rouges) du signal SG (ligne noire).
b) Délimitation stricte des deux phases du mouvement : stable (lignes noires) et pic de respiration (lignes bleues).
c) Interpolation des pics cardiaques pendant les intervalles de mouvement respiratoire. La médiane des cycles cardiaques précédents a été calculée et rapportée lors des pics de mouvement respiratoire (cercles bleus).

3.3.3. Validation de la méthode

3.3.3.1. Analyse des cycles cardiaques

Pour analyser l'efficacité de l'algorithme d'interpolation des pics cardiaques, une méthode de catégorisation des cycles cardiaques a été utilisée. Elle est employée dans le cadre des détections de l'arythmie cardiaque car elle mesure la durée des cycles cardiaques au cours d'une acquisition. Comme utilisé par Contijoch *et al.* [49], la durée RR (correspondant à la durée entre deux pics cardiaques consécutifs) du cycle cardiaque précédent (noté RRi_{-1}) a été tracée en fonction de la durée RR du cycle actuel (RRi). Cette méthode permet de regrouper les différentes durées des cycles cardiaques et ainsi analyser leur répartition au cours d'une expérimentation. L'étude a été réalisée avant *(Figure 46*) et après (*Figure 48)* interpolation des pics cardiaques sur une expérience.

3.3.3.1.1. Avant interpolation

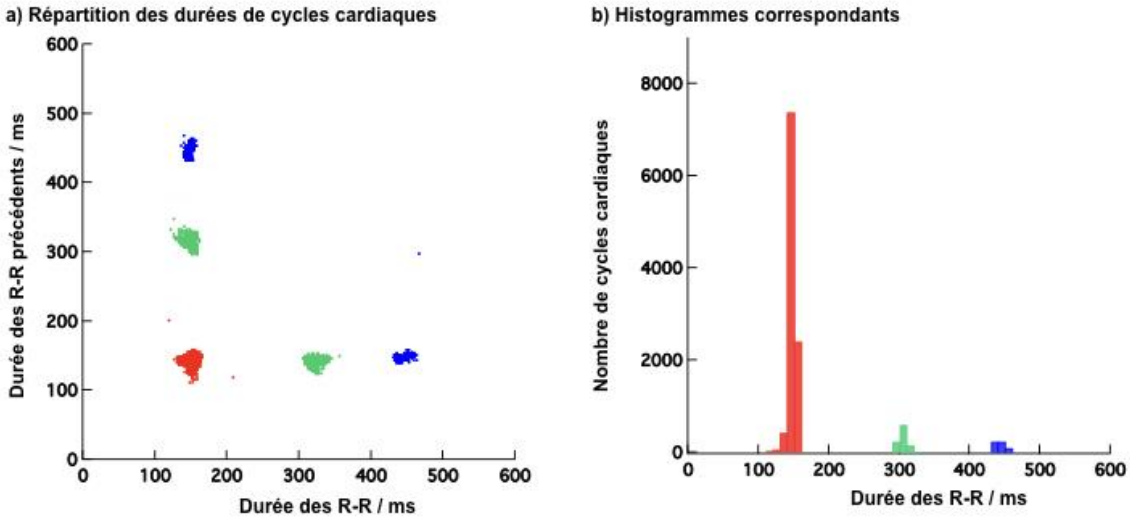


Figure 46 - Analyse des données cardiaques avant l'algorithme d'interpolation des pics cardiaques. *a) Répartition des durées des cycles cardiaques détectés avec la manière « standard ». Trois clusters distincts sont visibles, et leur composition est détaillée dans l'histogramme en b).*

Chaque point correspond à la durée d'un cycle cardiaque mesuré sur le signal d'auto-synchronisation tout au long de l'expérience. Les histogrammes correspondants montrent le nombre de cycles cardiaques recensés par cluster.

Les résultats de l'analyse montrent qu'avec une détection « standard » des pics cardiaques (cercle rouge de la *Figure 45a*), trois clusters apparaissent (groupements rouge, vert et bleu sur la *Figure 46a*). Le rouge correspond aux cycles cardiaques d'une durée de 145,9 +/- 4,9 ms. Le vert regroupe ceux qui durent 304,2 +/- 12 ms (environ deux fois la durée d'un cycle moyen) et le bleu correspond aux cycles d'une durée de 446,7 +/- 57,5 ms (environ trois fois la durée d'un cycle moyen). Cela signifie qu'un pic sur deux, voire un pic sur trois n'a pas pu être détecté, respectivement pour les clusters vert et bleu. Le nombre de cycles cardiaques détectés par cluster est indiqué sur l'histogramme correspondant. Avant interpolation, il y a respectivement 10348, 1046 et 606 cycles cardiaques répertoriés dans les clusters rouge, vert et bleu. Sur un total de 12 000 cycles cardiaques, ces résultats signifient que 86 % des cycles ont été détectés correctement, 9 % contiennent un cycle cardiaque manquant (représentés par les cercles en pointillés verts sur la *Figure 47* ci-dessous) et 5 % dont 2 cycles sont manquants

(cercles pointillés bleus). Cette observation s'explique par les pics de respiration, qui, selon leur largeur, peuvent dissimuler un ou plusieurs pics cardiaques alors non détectables par l'algorithme.

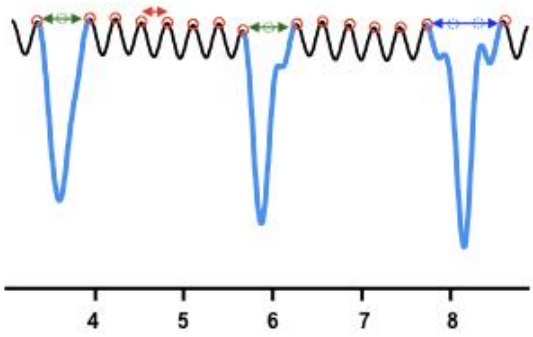


Figure 47 - Représentation des trois types de clusters présents lors de l'analyse avant interpolation des données.
Les cercles rouges représentent les pics cardiaques détectés par l'algorithme. Les doubles flèches vertes illustrent la durée des cycles cardiaques présents dans le cluster vert (environ 304,2ms), et les cercles verts en pointillés correspondent aux pics cardiaques manquants, dissimulés par le pic de respiration (ligne continue bleue). De même, la double flèche bleue illustre la durée des cycles cardiaques mesurée dans le cluster bleu (environ 446,7ms), avec les cercles en pointillés bleus correspondants.

3.3.3.1.2. Après interpolation

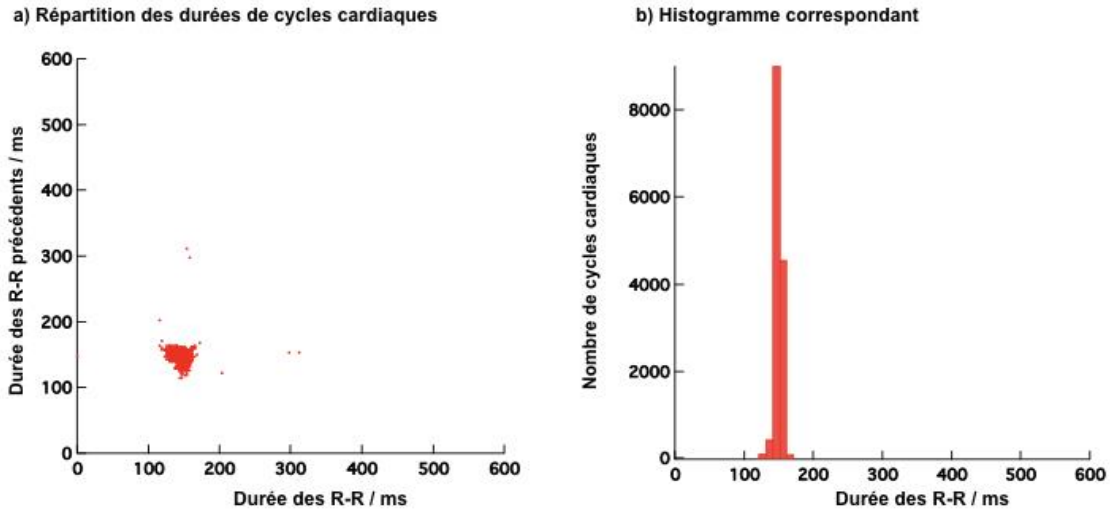


Figure 48 - Analyse des données cardiaques après l'algorithme d'interpolation des pics cardiaques.
a) Répartition des durées des cycles cardiaques détectés après interpolation des pics cardiaques pendant les intervalles de mouvement respiratoire. Un unique cluster dont la valeur moyenne est de 147,1 ± 7,3 ms est alors visible, et sa composition est détaillée dans l'histogramme en b).

Comme illustré dans la *Figure 48* ci-dessus, la méthode d'interpolation des pics cardiaques basée sur l'algorithme de fenêtre glissante a permis d'obtenir un seul cluster avec une durée moyenne de cycle d'environ 147,1 +/- 7,3 ms. L'histogramme correspondant est affiché en b) et il confirme bien l'efficacité de la méthode d'interpolation puisque 99,6 % de la totalité des cycles cardiaques (soit 11953 sur 12000) ont été rassemblés atours de la valeur moyenne d'une cycle cardiaque « normal ». Cela signifie donc que les pics cardiaques ont été interpolés de manière régulière pendant les intervalles de respiration, comme prévu dans la *Figure 45c).*

3.3.3.2. Comparaison signal SG et ECG

La deuxième vérification concernant l'interpolation des données cardiaques a pour but de confirmer l'exactitude de la position des nouveaux pics. Il a donc été nécessaire d'enregistrer le signal ECG des souris, qui offre l'information précise et fiable sur les données cardiaques de l'animal. Sur des souris avec un poids corporel inférieur ou égal à 20 g (N = 4), il a été possible d'enregistrer un signal ECG externe pendant toute l'expérience IRM. Ce signal ECG a ensuite été comparé au signal de self-gating (SG). Pour ce faire, le premier pic cardiaque détecté par SG a été aligné avec le 1er pic R de l'ECG. Ensuite, les différences de durée des cycles cardiaques mesurées avec les deux méthodes ont été comparées une par une tout au long de l'acquisition. Les différences de durée au cours d'une acquisition de 35 minutes sur une souris sont exposées dans le graphique de la *Figure 49* ci-dessous.

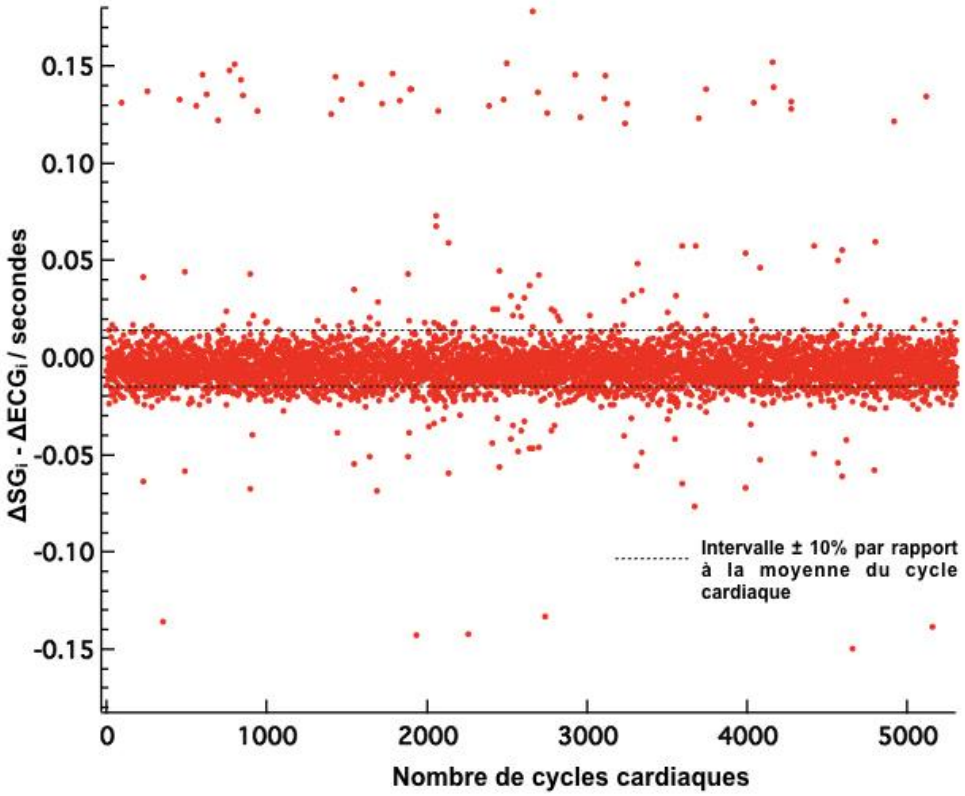


Figure 49 - Comparaison entre les données extrapolées sur le signal de self-gating et le signal ECG. *Une fois synchronisé sur le premier pic cardiaque ECG, chaque cycle cardiaque a été comparé à celui calculé avec la méthode ECG. Le graphique montre les différences ΔSGi-ΔECGi au cours d'une acquisition de 35 minutes. La valeur moyenne de cette expérience est de 3,9 ± 17 ms. Les lignes pointillées représentent l'intervalle de 10 % par rapport à la durée moyenne d'un cycle cardiaque.*

Au cours de cette expérience, la durée moyenne des cycles cardiaques mesurée sur le signal d'auto-synchronisation est de 147,1 ± 7,3 ms. La différence moyenne entre les pics cardiaques originaux (ECG) et interpolés sur le signal de SG est de 3,8 +/- 17 ms. Il est important de noter que 84,6 % des données se situent dans un intervalle d'erreur de 10 % (lignes en pointillés) de la durée moyenne du cycle cardiaque.

L'écart type de 17ms est important mais il s'explique par les points positionnés en dehors de l'intervalle de ± 10 %. En effet, 15,4 % des données se situent en périphérie du nuage de points principal et ils représentent les pics ECG non détectés par le logiciel d'analyse fourni

avec le système ECG (SA Instruments, Inc). La précision du logiciel de détection des pics R à travers les électrodes n'est pas optimale et ne permet pas de détecter 100 % des cycles. De ce fait, une deuxième « ligne » est visible au-dessus du nuage de points principal. Centrés autour d'environ 150ms, ces points correspondent à la durée d'un cycle cardiaque moyen et confirment donc l'hypothèse que quelques pics cardiaques n'ont pas été détectés. L'utilisation d'un système de recueil ECG plus fin et robuste permettrait néanmoins de diminuer cet intervalle d'erreur.

Cette analyse a quand même permis de confirmer la position des données cardiaques interpolées, et souligne l'efficacité du signal de self-gating pour recueillir l'ECG par rapport aux électrodes.

3.3.4. Reconstruction des images en fonction du battement cardiaque

3.3.4.1. Reconstruction selon les deux phases respiratoires

Des images 3D-ciné cardiaques ont été reconstruites à différents temps du cycle respiratoire : 1) pendant la phase stable et 2) pendant les pics de mouvement respiratoire. Sur une souris (n°1) de l'étude, chaque image acquise pendant l'intervalle de mouvement respiratoire a été reconstruite avec 5596 +/- 1109 projections, contre 14176 +/- 2800 par image reconstruite pendant la phase stable.

Ces écart-types importants se justifient par la variation de la fréquence respiratoire de l'animal au cours de l'acquisition. En effet, la souris n°1 a respiré à une fréquence de 50,4 ± 6,8 inspirations par minute. Cette variation modifie la durée des cycles respiratoires, et par conséquent le nombre de cycles cardiaques à interpoler.

Pour illustrer ce propos, deux agrandissements sur le signal de self-gating d'une acquisition de 35 minutes sont montrés sur la *Figure 50*. Au début de l'acquisition, la souris a un rythme respiratoire de 55 inspirations par minutes. Les cycles respiratoires ont une durée d'environ une seconde. A la fin de l'acquisition, lorsque la souris respire plus lentement, les cycles respiratoires s'allongent et atteignent 1,8 secondes. La diminution de la fréquence respiratoire engendre un élargissement des cycles respiratoires et également des pics d'inspiration/expiration. Par conséquent, plus de cycles cardiaques y sont interpolés (cercles verts).

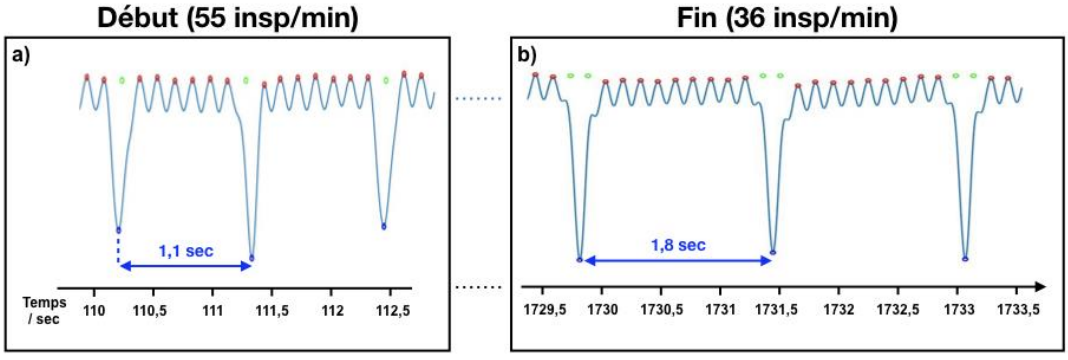


Figure 50 - Effets de la variation de la fréquence respiratoire sur l'interpolation des données cardiaques. *Les cercles bleus correspondent aux pics respiratoires, les rouges aux pics cardiaques initiaux et les verts aux pics cardiaques interpolés. a) Tronçon du signal de self-gating provenant du début de l'acquisition (2min après le début), la souris respire à une fréquence de 55 inspirations/min et un cycle respiratoire dure 1,1 sec. b) Signal en fin d'acquisition (30min après le début), la souris respire à une fréquence de 55 inspirations/min et un cycle respiratoire dure 1,8 sec.*

Le nombre de projections utilisées pour la reconstruction des images (pendant l'intervalle du mouvement respiratoire et pendant la phase stable) évolue donc en fonction du rythme respiratoire de l'animal au cours de l'expérience, expliquant les écart-types obtenus. Il est de plus intéressant de noter que plus la souris respire vite, moins de pics cardiaques sont à interpoler, ce qui appuie en faveur d'une anesthésie légère de l'animal, un réel avantage en termes d'éthique.

La *Figure 51* ci-dessous illustre les reconstructions avec deux types de jeu de données (données acquises pendant la phase stable uniquement et celles provenant des intervalles de mouvement respiratoire) pour une acquisition de 35 minutes avec un rapport phase stable / respiration de 72/28 % (souris n°1).

Le muscle cardiaque est clairement visible même avec un nombre de projections extrêmement faible, et le cycle cardiaque peut être suivi sur les deux ensembles de données.

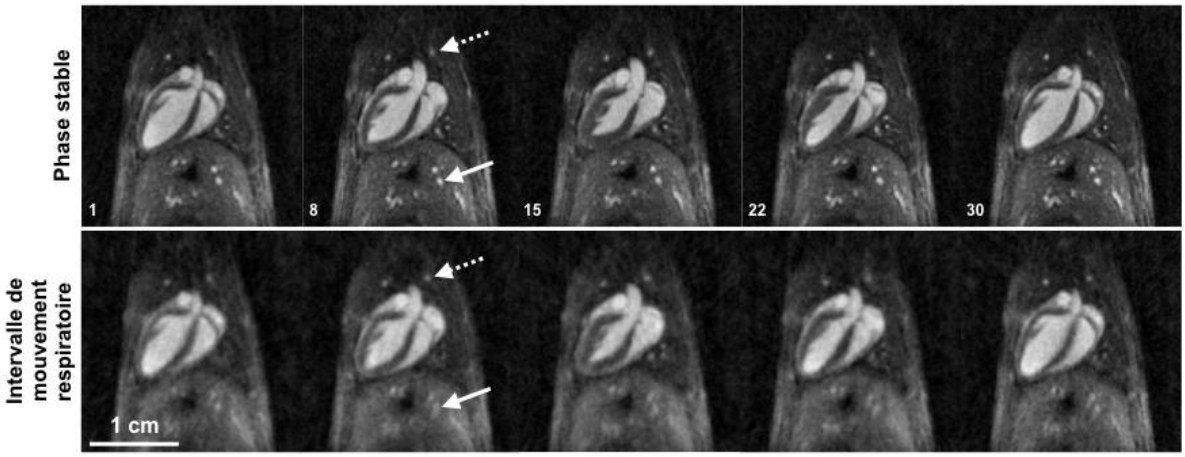


Figure 51 - Images ciné-3D à différents moments du cycle cardiaque.
La 1ère ligne correspond aux images reconstruites avec les données acquises pendant la phase respiratoire stable, au cours d'un cycle cardiaque de 30 images (seules les images 1, 8, 15, 22 et 30 du cycle sont représentées). Les images similaires mais reconstruites seulement avec les données acquises pendant l'intervalle de mouvement respiratoire sont représentées sur la 2ème ligne.

Comme prévu, les images reconstruites pendant l'intervalle de mouvement respiratoire apparaissent plus bruitées et avec une résolution spatiale plus faible. Cependant, la qualité de ces images confirme le faible déplacement du cœur quantifié dans la partie précédente lors de la respiration. Pour mesurer la netteté des images, le profil des intensités entre le sang et le myocarde ont été mesurés sur les 1ères images des deux jeux de données (*Figure 52*).

La pente de chaque courbe a été calculée et les résultats montrent que la limite cœur/myocarde est plus nette sur l'image provenant de la phase stable (pente de -76) que sur celle reconstruite pendant l'intervalle de mouvement (pente de -46).

Cela confirme que les images reconstruites pendant l'intervalle de mouvement respiratoire perdent en netteté.

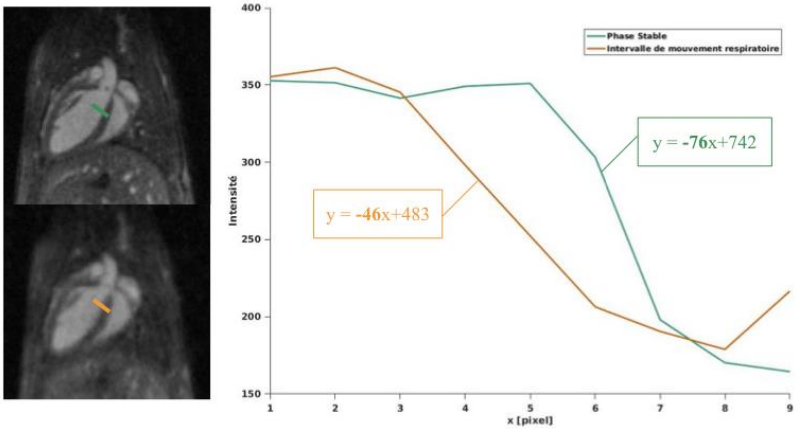


Figure 52 - Profils d'intensité entre le sang et le myocarde. *Les images sur la gauche correspondent aux deux 1ères images de la Figure 51 (stable puis intervalle de mouvement). Les courbes verte et orange illustrent l'intensité du signal mesuré sur chaque image à l'endroit où la ligne a été dessiné. Les équations de chaque courbe y sont annotées.*

Néanmoins, le CNR (ventricule / myocarde) n'a pas été vraiment affecté (14,8 +/- 2,5 pour les images en phase stable, et 12,5 +/- 3,4 pour les images acquises pendant l'intervalle de mouvement respiratoire). Les vaisseaux sanguins au-dessus du cœur (flèches en pointillés sur la *Figure 51*) ont été facilement détectés à la fois sur les images reconstruites pendant la phase stable et l'intervalle de mouvement de respiration. En revanche, les vaisseaux sanguins du foie (flèches pleines sur la *Figure 51*) sont cependant difficiles à distinguer en raison du mouvement.

Dans le but de vérifier que la fonction cardiaque n'est pas altérée entre les deux jeux de données, la fraction d'éjection a été calculé sur les deux types de reconstruction pour les sept souris de l'étude (images reconstruites à partir de la phase stable de la respiration et images provenant de l'intervalle de mouvement).

Sur le ventricule gauche issu de l'image reconstruite avec la partie stable uniquement, la fraction d'éjection a été mesurée en moyenne à 67±7 %. En utilisant uniquement les jeux de données provenant de l'intervalle de mouvement respiratoire, la fraction d'éjection a été mesurée en moyenne à 61,6±10 %.

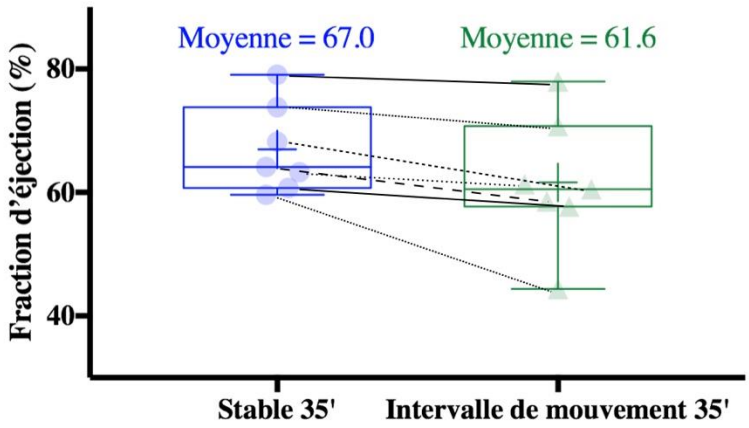


Figure 53 - Graphique comparant les fractions d'éjection calculées sur les deux jeux de données pour sept souris. *La barre bleue représente les valeurs de fraction d'éjection calculées sur les données stables. Chaque point bleu correspond à une mesure sur une souris. Même principe pour la barre verte, pour des mesures faites sur les données venant de l'intervalle de mouvement respiratoire uniquement.*

Cette légère différence s'explique par la diminution de netteté sur les images reconstruites avec les données provenant de l'intervalle de mouvement respiratoire mais n'est pas significative. Cette analyse confirme que l'interpolation des pics cardiaques n'a pas altéré les valeurs de fonction cardiaque et donc la possibilité de reconstruire des images cardiaques avec l'ensemble des données.

3.3.4.2. Reconstruction selon l'ensemble du jeu de données

Comme décrit précédemment, le déplacement cardiaque maximal dû à la respiration est égal à 0,4 ± 0,2 mm (correspondant à un mouvement de moins de 2 pixels pour nos acquisitions). Par conséquent, il est possible de combiner les données acquises lors des deux phases (intervalle de mouvement respiratoire et phase stable) pour reconstruire une image ciné 3D en fonction du cycle cardiaque, et ainsi utiliser la totalité du jeu de données acquis. Ces images sont visibles dans la première ligne encadrée en bleue de la *Figure 54* suivante. A titre de comparaison, des images ciné 3D reconstruites avec les projections acquises uniquement pendant la phase stable (encadré rouge « Phase stable uniquement ») sont également présentées. Pour donner un nombre comparable de projections avec les deux ensembles de données (jeu de donnée entier et phase stable uniquement), l'ensemble des données a été sous-échantillonné. Pour cela, la fin de l'ensemble des données a été tronquée pour correspondre au nombre de projections utilisées dans la reconstruction « Phase stable uniquement ». Cela permet de conserver une proportion représentative de données stables et respiratoires incluses.

Le temps d'acquisition nécessaire pour acquérir les « Jeu de données entier » sont donc plus court de 30 % en moyenne que la durée d'acquisition « Phase stable uniquement ». Les images reconstruites avec l'ensemble des données sont de qualité comparable aux images reconstruites avec les données acquises uniquement pendant la phase stable. A noter, le foie apparaît beaucoup plus flou que le cœur car la respiration affecte cette région d'environ 1 mm, comme démontré précédemment.

Les deux jeux de données ont été sous-échantillonnées pour raccourcir davantage le temps d'acquisition en utilisant un NR inférieur (*Figure 54.c-d-e-f*). La dernière colonne de la figure (*g-h*) montre qu'il est possible d'obtenir des images ciné 3D en seulement 2 minutes avec une qualité suffisamment élevée pour mesurer la fraction d'éjection cardiaque.

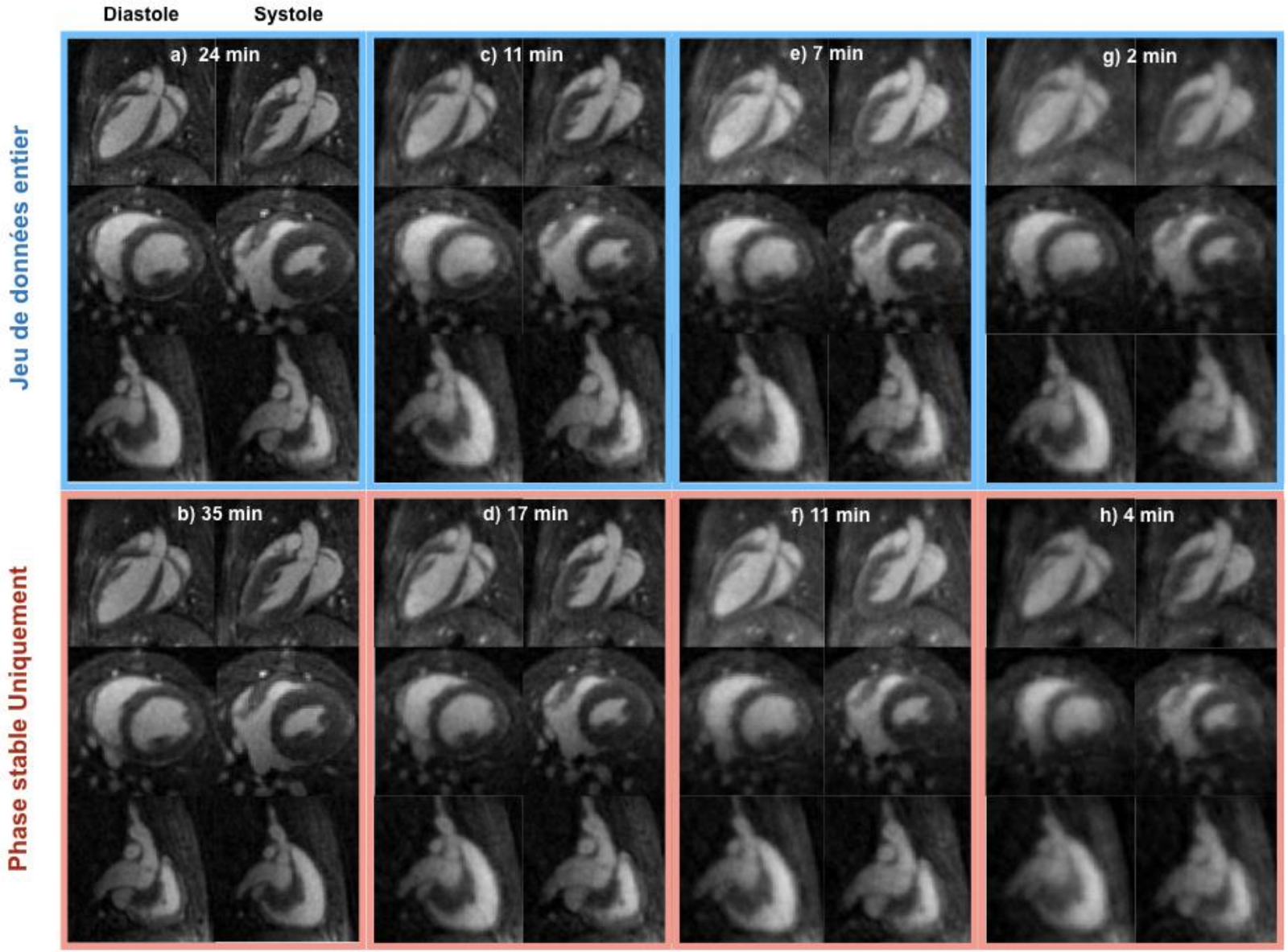


Figure 54 - Images ciné 3D reconstruites avec l'ensemble du jeu de données ou avec la phase stable uniquement.
La 1ère ligne regroupe l'ensemble des images reconstruites en utilisant 100 % des données acquises (avec données interpolées). La 2ème ligne correspond aux images reconstruites avec les données provenant de la phase stable uniquement. Les colonnes numéro 2, 3 et 4 correspondent respectivement à un sous-échantillonnage par 2, 4 et 8. Les deux ensembles d'images possèdent un nombre similaire de projections.

Afin de comparer quantitativement les deux jeux de données sous-échantillonnés (colonnes g et h), le signal sur bruit (SNR) du sang, du myocarde et le contraste entre les deux (CNR) ont été mesurés. Pour les images reconstruites avec la totalité des données en 2min (g), le SNR du sang a été mesuré à 35,9. Pour le même sous-échantillonnage mais avec les données venant uniquement de la phase stable (h), il s'est élevé à 42,2. De la même manière les CNR ont respectivement été calculés à 14,5 et 15,6.

La netteté des images a également été appréciée puis comparée, en mesurant le profil d'intensité entre le sang et le myocarde (même méthode que celle décrite dans la *Figure 52*). Les résultats sont affichés sur la *Figure 55* ci-après. Sur les courbes, il est alors intéressant de voir que l'image reconstruite en 2 min avec le jeu de données complet (avec méthode d'interpolation) est légèrement plus nette que celle reconstruite en 4 min avec les données de la phase stable uniquement (pentes à -34 et -28, respectivement).

Ces résultats montrent qu'avec la méthode d'interpolation, il est possible de reconstruire des images cardiaques en 2 minutes en conservant une qualité d'image proche de celle obtenue avec la méthode standard car plus de données sont utilisées.

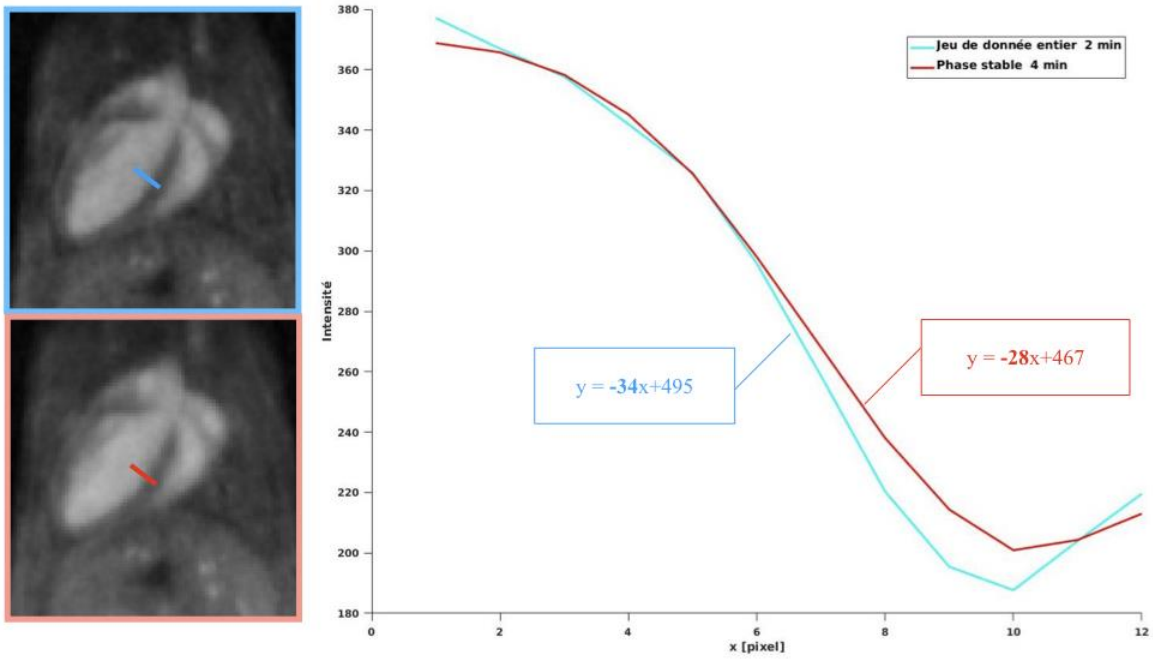


Figure 55 - Profils d'intensité entre le sang et le myocarde.
Les images sur la gauche correspondent aux images diastoliques en g) et h) de la Figure 55 (jeu entier puis stable uniquement). Les courbes bleue et rouge illustrent l'intensité du signal mesuré sur chaque image à l'endroit où la ligne a été dessiné. Les équations de chaque courbe y sont annotées.

3.4. SEGMENTATION & CALCULS DES FONCTIONS CARDIAQUES

3.4.1. Méthode de segmentation

Contrairement à l'humain, un des problèmes dans l'imagerie du petit-animal est le manque de logiciel de segmentation semi-automatique. Ainsi, chaque application demande une méthode d'analyse spécifique à développer. En imagerie cardiovasculaire de la souris, il est très souvent nécessaire de segmenter les ventricules cardiaques dans le but d'évaluer la fonction du cœur. Ruff *et al.* [50] ainsi que Trotier *et al.* [43], [51] utilisent par exemple la segmentation semi-automatique du logiciel Amira (*Visage Imaging, Allemagne*), qui permet de détecter les contours coupe par coupe suite au réglage de quelques paramètres. D'autres logiciels tels que Mango, ITK-Snap ou encore Music et CPSTK sont également utilisables ; cependant ils sont plus adaptés aux images obtenues en cardiologie humaine et très souvent aux images 2D multi-coupes. La segmentation d'un cœur de souris en 3D en fonction du temps s'y prête donc difficilement. Après différents essais, le choix s'est porté vers le logiciel Amira, qui reste jusqu'à présent le plus utilisé et le plus efficace.

L'analyse de volumétrie cardiaque a été calculée par tranche et par volume. Les images ont premièrement été corrigées de la perte d'intensité du signal en profondeur de la souris inhérente à l'utilisation d'une antenne de surface. Pour ce faire, chaque image a été corrigée à l'aide de la fonction N4, qui est une variante de l'algorithme de correction de biais rétrospectif N3 (normalisation non uniforme non paramétrique) populaire provenant de la bibliothèque open source ANTs (Advanced Normalization Tools, led by Brian Avants). Cette étape, en collaboration avec l'équipe de B. Quesson de l'IHU Lyric, a permis de rétablir une intensité de signal homogène à travers les images.

Ensuite, les images de fin de diastole et de fin de systole de chaque souris ont été identifiées en traçant le volume sanguin de la coupe située au milieu du cœur (celle où le diamètre du ventricule gauche est le plus grand (la 64ème)) dans la direction axiale, au cours des 30 images acquises le long du cycle cardiaque.

La *Figure 56* illustre cette étape et expose la courbe du volume sanguin du ventricule gauche d'une souris au cours du cycle cardiaque. Les phases diastoliques et systoliques sont alors identifiables, puisqu'il s'agit respectivement des images temporelles qui contiennent les plus gros et les plus petits volumes sanguins.

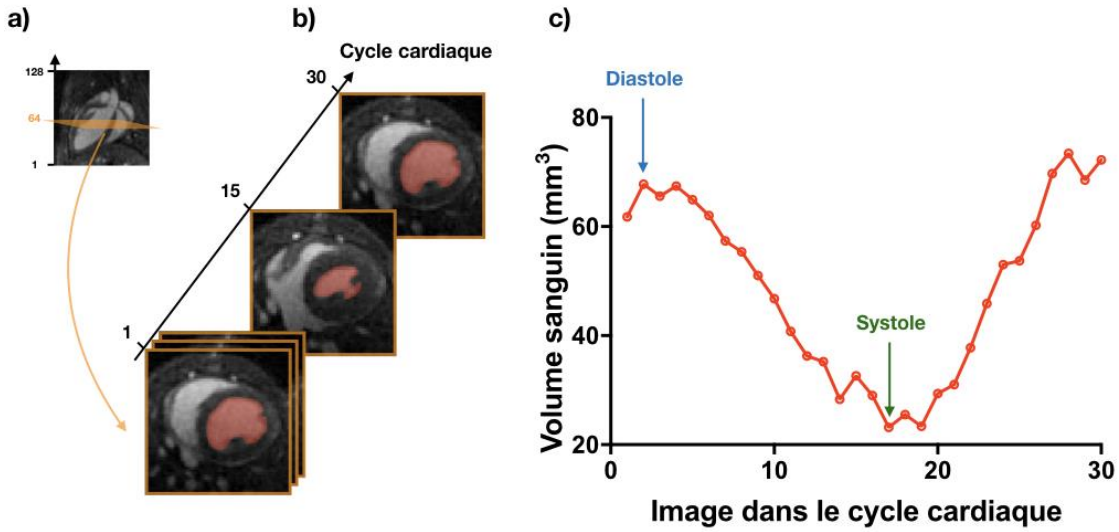


Figure 56 - Segmentation du ventricule gauche au cours d'un cycle cardiaque.
a) Une coupe extraite de l'image 3D au centre du cœur, représenté par la coupe orange. b) Les 30 coupes axiales illustrent l'évolution du cœur au cours d'un cycle cardiaque. Les ventricules gauches ont été segmentés sur chaque image, illustrés ici par les remplissages rouges. c) Le graphique représente le volume sanguin du ventricule gauche en mm^3 de chaque image du cycle cardiaque. Sur cette souris, le cœur est en diastole sur la $2^{ème}$ image (volume le plus important), et en systole sur la $17^{ème}$ (volume le plus faible).

Enfin, dans le but de mesurer le volume sanguin du ventricule gauche entier sur les images de fin de diastole et de fin de systole, une procédure de segmentation semi-automatisée a été réalisée avec Amira. Cette procédure de segmentation a été appliquée tranche par tranche du haut du cœur à l'apex (une trentaine de coupes en général, selon la taille du cœur), avec un seuil fixé à 25 % de l'intensité maximale du signal par tranche. Le rapport des intensités sang/myocarde étant constant au cours du cycle cardiaque, le seuil de détection a permis de segmenter le sang au sein du ventricule gauche de chaque tranche en sélectionnant un seul pixel au centre de ce dernier. Les volumes diastolique (EDV) et systolique (ESV) du ventricule gauche ont ainsi été calculés pour chaque souris (sommes des volumes de chaque coupe = aire x épaisseur de coupe).

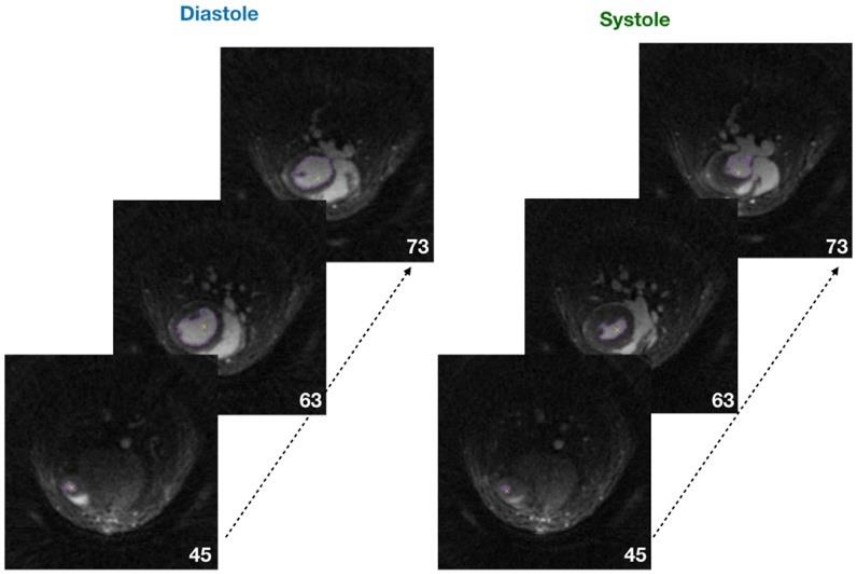


Figure 57 - Schéma illustrant le principe de segmentation du ventricule gauche en diastole et en systole.
Pour chaque coupe du cœur, le volume du ventricule gauche a été segmenté de manière semi-automatique. Grâce au seuil d'intensité fixé, les contours des ventricules ont été détectés (lignes violettes) et le nombre de pixels contenu dans le ventricule gauche a été recueilli.

3.4.2. Calcul de la fraction d'éjection

Pour rappel, la fraction d'éjection (EF) se calcule en fonction de l'EDV et l'ESV du cœur. A ce niveau du processus, la fraction d'éjection a donc pu être évaluée pour chaque souris. Elle correspond au volume sanguin contenu dans une cavité au cours d'un battement cardiaque (cf Eq.1 dans le Chapitre 1). Ce paramètre permet d'évaluer l'état de fonctionnement du cœur et dans le cadre de ce projet il est un moyen de comparer et de valider une nouvelle méthode de reconstruction d'images. Sur un même cœur, la fraction d'éjection ne doit pas être significativement différente selon la méthode de reconstruction adoptée. Cette méthode d'analyse a donc été réalisée sur deux ensembles de données:

- Acquisition de 35 minutes avec les données cardiaques provenant uniquement de la phase stable (méthode standard).

- Acquisition de 2 min avec jeu de données cardiaques complet (méthode d'interpolation).

Un graphique de Bland-Altman (*Figure 58*) a été créé pour comparer les résultats des deux techniques. Les différences moyennes de fraction d'éjection (%) entre la technique standard (acquisition de 35 minutes, phase stable uniquement) et la technique proposée (sous-échantillonnée x8, ensemble de données complet) ont été tracées par rapport à leur EF moyenne (%), pour 12 souris. Les limites de concordance, qui sont définies comme la différence moyenne plus et moins 1,96 fois l'écart type des différences, ont été calculées et tracées sur le graphique, ainsi que le biais (moyenne des différences).

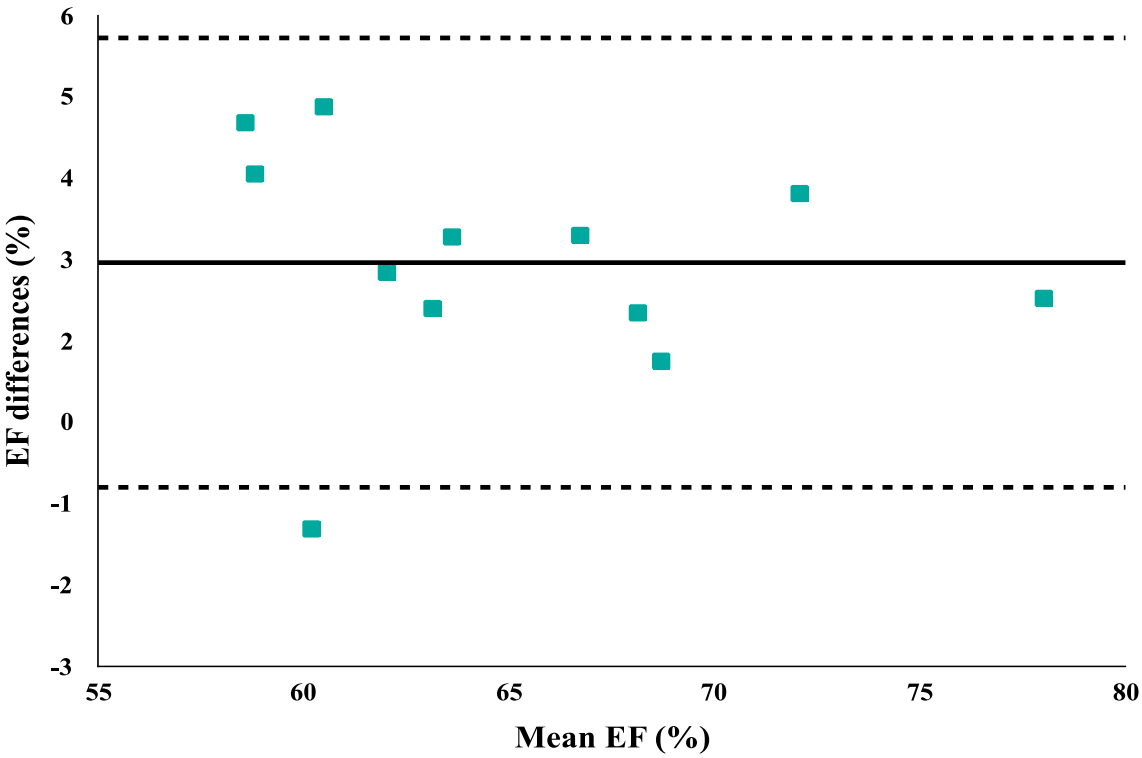


Figure 58 - Bland Altman comparant les calculs de fraction d'éjection entre les deux techniques. *Chaque point représente une souris (N=12). Les différences de mesure de fraction d'éjection entre les acquisitions de 35 min et 2min sont affichées en fonction de leurs moyennes. Le trait continu correspond au biais (moyenne des différences) et vaut ici 2,58 %. Les tirets sont les limites minimum et maximum.*

3.4.3. Résultats et interprétation

La valeur moyenne des fractions d'éjection mesurée sur les images acquises avec la méthode standard s'élève à 67 % +/- 6 contre 64 % +/- 6 sur les images reconstruites avec la méthode proposée. En moyenne, les fractions d'éjection mesurées sur les acquisitions de 2 minutes sont sous-estimées de 2,58 % et cette valeur correspond au biais. Les limites basses et hautes ont respectivement été calculées à -0,52 % et 5,69 %, ce qui signifie que l'EF de la majorité des souris C57/BL6 saines du même âge devraient se trouver dans cet intervalle. La sous-estimation des EF sur la méthode proposée peut s'expliquer par la technique de segmentation semi-automatique qui nécessite des réglages manuels, donc dépendant de l'opérateur. La netteté des images de 2 minutes étant inférieure à celles de 35 minutes, les réglages manuels sont légèrement moins précis et les contours du ventricule gauche sont moins bien détectés.

3.4.4. Variabilité intra et inter-observateur

Afin de renforcer ces résultats et de montrer la robustesse de la méthode de segmentation, de nouvelles mesures ont été effectuées. Dans le but de montrer la variabilité intra-observateur, j'ai segmenté une deuxième fois le ventricule gauche des sept souris de l'étude (pour les acquisitions de 35 min, avec la méthode de reconstruction standard). Les résultats sont affichés dans le graphique *a)* de la *Figure 59*. La différence moyenne entre la 1ère et la 2ème mesure pour un même observateur est de 6,8 %, avec un écart type de 5 %. La méthode de segmentation automatique ne présente donc pas de différence significative au sein d'un même observateur (p value = 0,16).
De plus, pour évaluer la variabilité inter-observateur, un manipulateur en radiologie a réitéré l'analyse sur ces 7 mêmes jeux de données. Les résultats de l'analyses sont illustrés dans le graphique *b)* de la *Figure 59*. Entre les deux observateurs, les mesures de fractions d'éjections diffèrent de 5,3 % avec un écart-type de 4,3 %. La différence n'est pas significative (p value = 0,07) et cette analyse atteste donc de la robustesse de la méthode de segmentation semi-automatique développée.

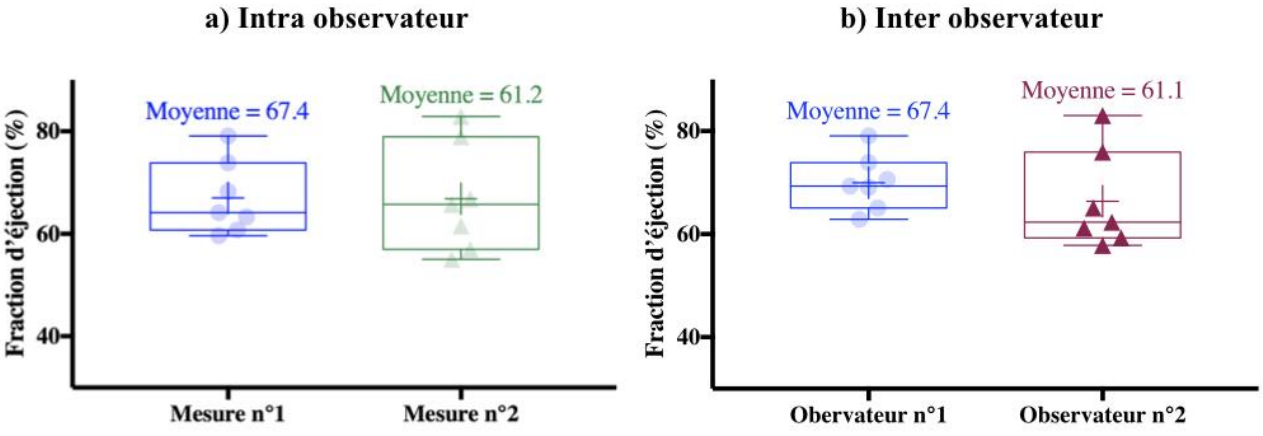


Figure 59 - Graphiques représentant les fiabilités intra et inter observateur dans la segmentation du ventricule gauche.

a) Les fractions d'éjection (EF) ont été mesurées une 2ème fois par le même observateur sur les 7 souris de l'étude pour les acquisitions de 35 min (reconstruction standard). b) EF mesurées par un 2ème observateur sur les mêmes jeux de données.

Il serait également intéressant d'étendre cette analyse sur des souris ayant développé une ischémie du cœur. En effet, comme l'a montré Trotier *et al*. dans [51], un cœur ischémique a une fraction d'éjection de 20,7±4,7 % (résultats sur 4 souris). Cette étude a été menée sur des souris OF1 et dix images par cycle cardiaque ont été reconstruites, avec une séquence UTE Stack-Of Star de 25 minutes. L'application de la séquence ainsi que la méthode de reconstruction présentées dans cette thèse permettrait potentiellement de différencier les souris pathologiques des saines avec des acquisitions d'une durée 2 minutes.

3.5. APPLICATION A L'IMAGERIE THORACIQUE

3.5.1. Objectifs de l'étude

Comme démontré auparavant dans ce chapitre, l'IRM en 4 dimensions (3D en fonction du mouvement cardiaque ou respiratoire) est un outil prometteur pour l'exploration d'organes en mouvement, l'analyse approfondie de pathologies et la planification des traitements. La méthode proposée dans cette thèse favorise de hautes résolutions spatiales et temporelles. Les images obtenues contiennent alors des voxels isotropes ainsi qu'un grand champ de vue.

Cependant, en IRM il est souvent question de compromis. L'augmentation des résolutions entraîne une dégradation du rapport signal sur bruit. Dans le cas de l'imagerie thoracique, le signal sur bruit peut donc être légèrement dégradé et des artefacts de mouvements intra et inter scan peuvent également être observés.

Afin d'optimiser le signal sur bruit des images 4D thoraciques sous-échantillonnées grâce à la technique développée au cours de cette thèse, une collaboration avec Baudouin Denis De Senneville, de l'Institut de Mathématiques de Bordeaux (IMB, Université de Bordeaux/CNRS UMR 5251) a été menée sur le petit animal.

Dans ce projet, la baisse du signal-sur-bruit a été rétrospectivement corrigée en utilisant un algorithme de rétroprojection itérative (IBP pour Iterative Back-Projection en anglais), précédemment développée par Zachiu *et al.* [47].

La méthode a été évaluée quantitativement sur le thorax de 6 souris sous respiration libre puis sur le cœur d'une d'entre elle.

3.5.2. Matériel & méthodes

3.5.2.1. Acquisition des images

La séquence UTE 3D SG décrite précédemment a été appliquée sur le thorax de 6 souris. Les paramètres utilisés sont similaires à ceux décrits dans la 3.1.1.3 de ce chapitre. Pour cette application, une antenne de réception volumique à 4 canaux (19x25,5 mm de diamètre, Rapid Biomédical) a été employée afin d'obtenir un signal homogène dans tous les tissus du volume d'imagerie. Seul le nombre de répétitions (NR) a été augmenté à 40 pour obtenir un temps d'acquisition total de 70 minutes. Depuis ce jeu de données, les images sous-échantillonnées ont été reconstruites en utilisant uniquement les 35 premières minutes de l'acquisition (NR=20), 17 premières minutes (NR=10) ou les 8 premières minutes (NR=5).

Grace au signal de self-gating, les images ont pu être reconstruites en fonction du cycle respiratoire ou cardiaque. Pour ce faire, les données de l'espace de Fourier ont été attribuées, de manière rétrospective, à l'image ciné correspondante, en fonction de leur position temporelle au sein du cycle respiratoire ou cardiaque afin de générer 40 images par cycle respiratoire ou 30 images par cycle cardiaque.

Pour l'analyse spatiale, toutes les données acquises pendant la phase stable du cycle respiratoire (à partir des images acquises en 70 minutes, NR = 40, *Figure 60a*) ont été additionnées rétrospectivement afin de produire des images 3D haute résolution de référence (*Figure 60b*).

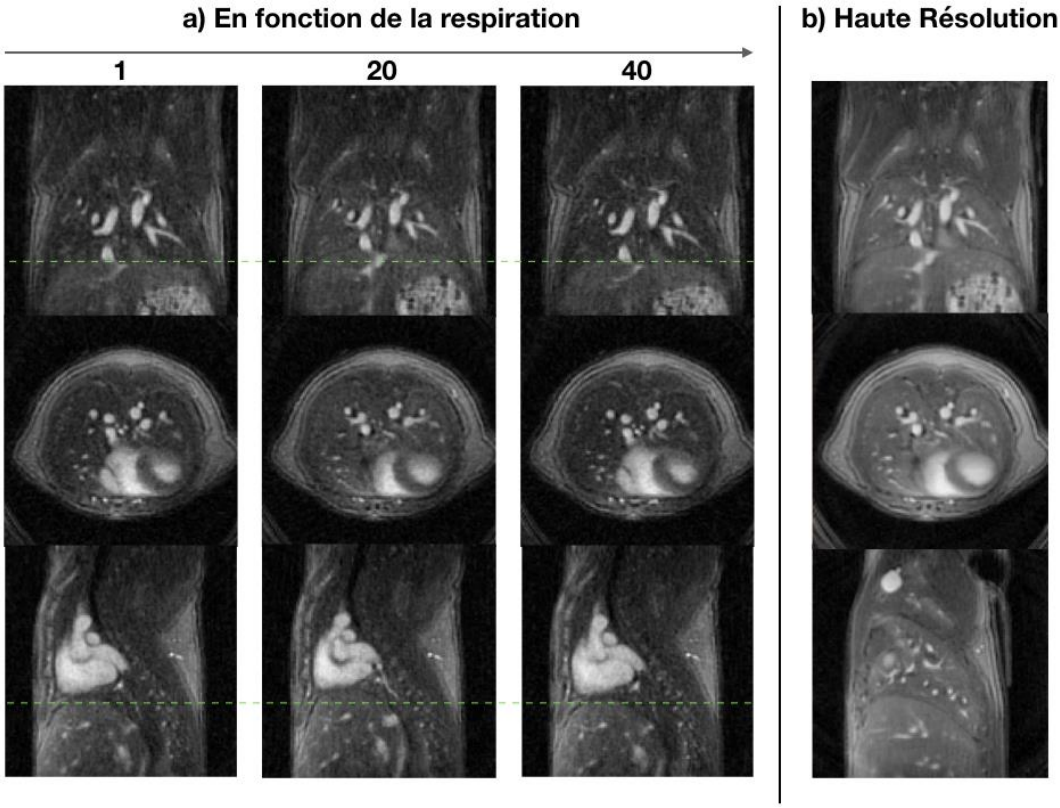


Figure 60 - Images thoraciques acquises avec la séquence UTE en 70 min, standard et haute résolution.

A) Premières, 20èmes et dernières images du cycle respiratoire dans les plans coronaux, axiaux et sagittaux. Les lignes pointillées vertes mettent en valeur le mouvement du foie lors de la respiration. B) Images de haute résolution correspondantes.

Les images du cœur reconstruites en fonction du cycle cardiaque ont bénéficié de la méthode d'interpolation des données cardiaques pendant les intervalles de mouvement respiratoire présentée en partie 3.3. Les images obtenues en 35min sont exposées ci-dessous.

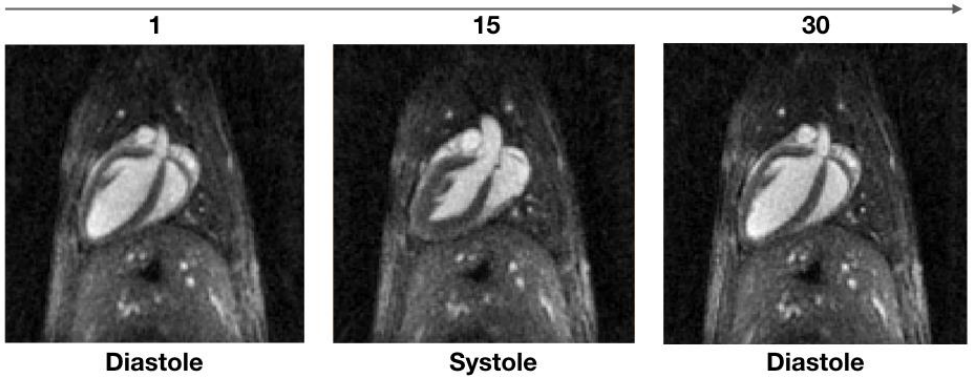


Figure 61 - Images du cœur reconstruites en fonction du battement cardiaque.

3.5.2.2. Optimisation des images : l'approche par IBP

Les images cardio-thoraciques acquises puis reconstruites ont ensuite été traitées afin d'appliquer la méthode d'optimisation grâce à une approche IBP. La technique se compose de deux étapes principales :

Étape # 1 - Estimation des déformations des organes en 3D:

À ce stade, un ensemble de données 4D à faible SNR avec des résolutions spatiales et temporelles élevées a été obtenu. La déformation spatiale inter-scan (entre les phases respiratoires) 3D présente dans les images 3D a été individuellement estimée à l'aide d'un algorithme de recalage d'images (DIR) (voir [52] pour plus de détails). Les biais de déformation potentiels dans les estimations de mouvement induits par la présence de bruit dans les images d'entrée ont été compensés.

Étape # 2 - Amélioration par IBP:

Chaque image 3D à faible SNR a été individuellement améliorée. Pour ce faire, plusieurs trames successives couvrant des informations communes ont été fusionnées en utilisant une approche IBP [53]. En pratique, les différences entre les images 3D à faible SNR acquises et les images générées à partir du rétro-enregistrement d'une estimation de l'image bruitée ont été minimisées de manière itérative.

Pour cette étape, un paramètre d'entrée - appelé $\rho \in [0,1]$ dans le cadre de cette étude – a été défini pour ajuster librement l'équilibre entre la précision (favorisée en augmentant ρ vers 1) et la résolution temporelle (favorisée par la diminution de ρ vers 0) de l'image 4D résultante.

3.5.3. Résultats

Les performances de l'algorithme d'optimisation appliqué sur les images thoraciques de 6 souris ont été évaluées et les résultats sont représentées dans la *Figure 62*. L'image améliorée obtenue à la fin de l'expiration (*62b*, *62e* et *62h*) est visuellement plus proche du « gold-standard » (*62c*, *62f* et *62i*) que de l'image d'origine (*62a*, *62d* et *62g*). En utilisant l'approche proposée, une durée d'acquisition de 8 minutes conduit à un pSNR supérieur à celui obtenu sur l'image d'origine avec une durée d'acquisition de 35min.

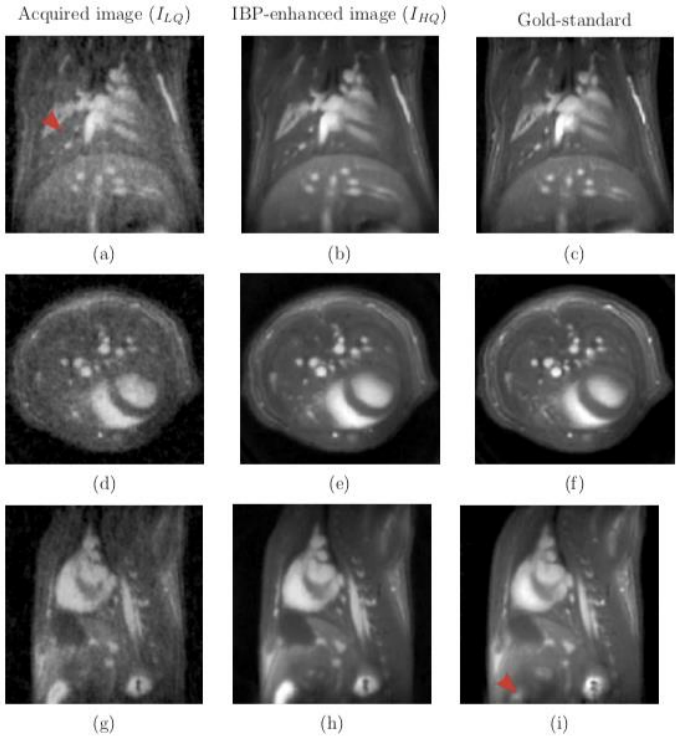


Figure 62 – Résultats obtenus sur le thorax d'une souris pendant la phase stable d'expiration.
Les images d'origine (colonne de gauche, acquisition = 17 minutes), les images correspondantes améliorées par IBP (colonne centrale, ρ = 100 %) et les images de référence haute résolution (colonne de droite) sont affichées. Les images coronales, transversales et sagittales sont affichées respectivement dans les 1ère, 2ème et 3ème lignes.

Concernant les images cardiaques, la *Figure 63* affiche les performances de l'amélioration par IBP pour des valeurs p de 5 %, 20 % et 100 %. Les différences entre les images ont également été calculées puis exposées dans la deuxième ligne. Pour des valeurs p de 5 % et 20 %, les différences entre les images originales et améliorées par IBP ont montré des valeurs comparables dans le cœur et dans les tissus environnants (voir *63e* et *63f*).

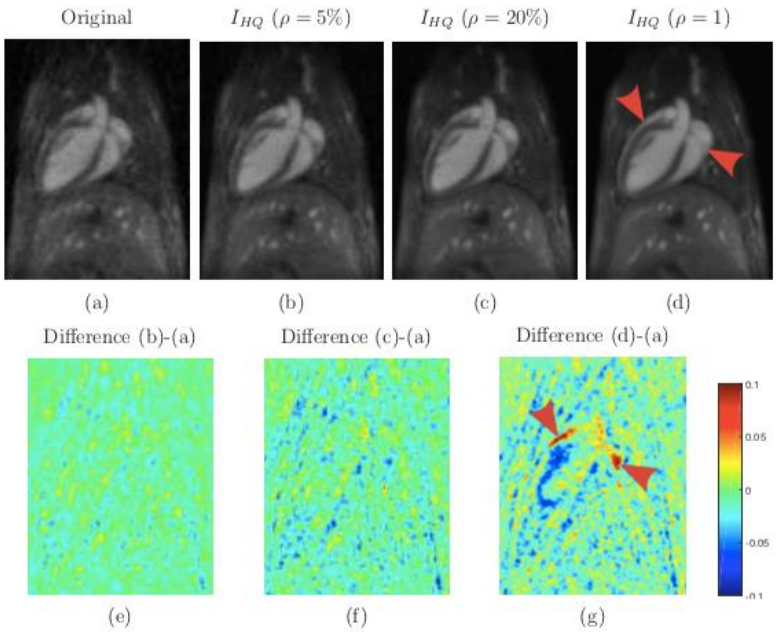


Figure 63 – Images améliorées par IBP du cœur d'une souris.
L'original (a) et les images améliorées IBP obtenues pour des valeurs de p de 5 % (b), 20 % (c) et 100 % (d) sont montrées. La différence d'image inter-voxel entre l'image originale et les images améliorées IBP obtenues pour des valeurs p de 5 % (e), 20 % (f) et 100 % (g) sont montrées.

En conclusion, la méthode proposée à travers cette collaboration a permis d'optimiser les résultats précédemment présentés dans cette thèse. En effet, l'ajout de l'étape d'IBP dans la reconstruction d'images a permis de significativement augmenter la qualité des images acquises

en 8 minutes, conduisant à une précision supérieure à celle des images acquises en 35 minutes. La méthode est compatible avec un délai cliniquement acceptable: 8 minutes étaient requises pour l'acquisition et moins de 3 minutes pour la reconstruction et l'algorithme IBP.

3.6. DISCUSSION & PERSPECTIVES

3.6.1. Discussion

Les expériences réalisées ici ont permis d'obtenir des images cardiaques chez la souris, que l'on pourrait qualifier de 5D selon Otazo *et al*. [54]. En effet, la méthode développée a permis de reconstruire des images 3D en fonction de la respiration et/ou de plusieurs moments du cycle cardiaque. Ce qui correspond à la définition qu'il propose dans son article : « Les cinq dimensions dans ce cadre comprennent les trois dimensions spatiales (x-y-z) plus deux dimensions temporelles distinctes représentant les phases cardiaque et respiratoire, respectivement ».

Pour cette étude, seules 2 phases respiratoires ont été définies : une stable et un intervalle de mouvement respiratoire. Cela est dû au mode de respiration des souris sous anesthésie qui prend la forme de hoquet. Même si les phases de respiration sont courtes, trente images cardiaques en 3D-ciné ont pu être reconstruites pendant ces périodes.

Les premiers travaux de cette thèse ont permis de démontrer le faible impact du mouvement respiratoire sur les images cardiaques 3D-ciné. Ces résultats concordent avec des acquisitions réalisées en 2D par Ruff *et al*. [50]. En effet, cette publication affirme que la phase d'inspiration des souris anesthésiées est très courte par rapport au cycle respiratoire total (rapport fréquence respiratoire sur fréquence cardiaque de 1:8). Contrairement à la plupart des études 3D, il a été montré ici que toutes les données peuvent être utilisées pour reconstruire des images cardiaques et ainsi réduire considérablement le temps d'acquisition (environ 30 %). En effet, jusqu'à présent, les données acquises pendant le mouvement respiratoire étaient rejetées [25].

La deuxième partie de ce projet a permis de développer une méthode d'interpolation des cycles cardiaques pendant la phase de mouvement respiratoire. En effet, comme cela a été démontré à la fois chez le petit animal [25] et l'homme [19], [55], [56], l'amplitude du signal due aux mouvements respiratoires masque celles dues aux mouvements cardiaques. Dans notre cas, ce signal peut également modifier les moments exacts auxquels les battements cardiaques se produisent. La méthode proposée, basée sur un algorithme de fenêtre glissante, a permis d'interpoler les pics manquants ou de les replacer correctement temporellement.

Cette méthode et plus généralement la technique de self-gating a été comparée à la détection d'ondes R provenant d'un signal ECG (par des électrodes). Chez l'homme, la robustesse de la technique de self-gating a déjà été démontrée [19], [57]–[60]. Ici, la différence de durée d'un cycle cardiaque mesurée en self-gating avec celle mesurée par ECG est en moyenne inférieure à 4 millisecondes. Chez les petits animaux, il n'y a pas de données comparables dans la littérature. Le principal avantage d'une technique de self-gating est qu'elle ne nécessite pas d'électrodes et n'est pas sensible à l'effet magnétohydrodynamique (conséquence de l'interaction entre le champ magnétique statique et un fluide conducteur en mouvement, en l'occurrence principalement le sang circulant dans la crosse aortique, qui donne lieu à la création d'une tension, d'autant plus élevée à des hauts champs magnétiques) [61]. De plus, les expériences exposées dans ce chapitre ont montré que le recueil du signal de self-gating est applicable sur toutes les souris, quel que soit leur poids. A l'inverse, le signal

électrique venant des électrodes n'est pas robuste puisqu'il est illisible lorsque la souris à un poids corporel supérieur à 20 grammes (surement dû à la graisse qui est isolante).

Enfin, les acquisitions radiales sont robustes au sous-échantillonnage. Il est donc possible de réduire le temps d'acquisition, tout en conservant une bonne qualité d'image en termes de SNR et de résolution spatiale. En réduisant le nombre de projections de 30 % et en utilisant l'algorithme d'interpolation, il a été possible de générer 30 images par cycle cardiaque en 2 minutes environ, avec une qualité suffisante pour mesurer les fractions d'éjection. Les mesures ont été effectuées sur les deux jeux de données puis comparées avec le test statistique de Student (données significativement différentes si la *p value* calculée est < 0,05). La différence des mesures de fraction d'éjection de la méthode standard avec celles de la méthode proposée n'est pas significative (*p value* = 0,15) et présente un biais de 2,58 %. Dans le cas d'une pathologie cardiaque, le biais entre la fraction d'éjection chez la souris saine et pathologique est supérieur à 40 %. Après un infarctus du myocarde, l'article de Trotier *et al*. [51] montre que l'EF des souris est de 20,7±4,7 %, soit une différence de 47 % par rapport aux souris saines (67,7±4,4 %, ce qui correspond aux valeurs obtenues dans notre étude). Chez le rat, de Graaf *et al.* [62] exposent également une différence significative d'environ 20 % entre la fraction d'éjection chez un rat sain (65 %) et un rat ayant subi un infarctus (45 %). Et pour rappel, chez l'Homme une fraction d'éjection normale doit être supérieure 55 % et elle est inférieure à 40 % lorsqu'une pathologie sévère est présente (biais de 15 %) [63],[64]. Nous pouvons donc espérer que la technique développée permette de différencier les fractions d'éjection normales et anormales en 2 minutes.

Une collaboration avec l'Institut de Mathématiques de Bordeaux a ensuite permis d'optimiser davantage les images reconstruites grâce à la technique IBP, appliquée à l'imagerie cardio-thoracique. Le rapport signal-sur-bruit des images sous-échantillonées a ainsi été augmenté et ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles perspectives dans le domaine de l'IRM cardio-thoracique.

3.6.2. Perspectives d'amélioration

Une autre piste, cette fois en termes de séquence d'acquisition, serait de modifier l'encodage de l'espace de Fourier. En effet il serait intéressant d'encoder de manière radiale plutôt qu'en UTE. Dans cette configuration, plus de projections seraient acquises pour un même temps puisque la sphère serait alors échantillonnée avec des diamètres et non des rayons comme c'est le cas en UTE. Pour acquérir un nombre de projections similaire à l'UTE, moins de répétitions seraient donc nécessaires et donc un temps d'acquisition plus court.

Parmi les limites de la technique, l'imagerie cardiaque chez les petits animaux nécessite l'injection d'un agent de contraste avec une longue demi-vie dans la circulation sanguine. Cependant, sachant que les temps d'acquisition peuvent être raccourcis à moins de 10 minutes, des agents de contraste plus conventionnels (Gd chélatés) pourraient certainement être utilisés et des doses plus faibles pourraient être injectées (car leur demi-vie est d'environ 20 minutes chez le petit animal).

Une autre perspective d'amélioration concernant le matériel utilisé peut également être envisagée. Des antennes cryogéniques ont récemment fait leurs preuves et permettent de multiplier le rapport signal-sur-bruit par des facteurs situés entre 2,5 et 5 par rapport à une antenne classique. L'équipe de Strijkers *et al.* l'a montré sur la souris à 9,4T [25]. Il serait donc intéressant de la coupler à la méthode développée dans ce projet.

Les temps d'acquisitions pourraient toutefois être encore raccourcis en combinant la méthode d'interpolation présentée dans ce chapitre avec des techniques de Compressed-Sensing [33], [65]–[67]. Néanmoins, une étude plus détaillée est nécessaire pour évaluer l'intérêt de cette méthode.

Enfin, il a été montré que l'impact du mouvement respiratoire sur la position du cœur est faible. Cependant, afin d'obtenir des images plus résolues spatialement (<100 microns), il sera nécessaire de corriger les données acquises pendant la phase de respiration à partir du mouvement. Différentes techniques présentées dans la littérature pourraient alors être appliquées (XD-GRASP) [68], en complément de la méthode IBP présentée précédemment.

Avant d'envisager un transfert de la technique à l'Homme, des études précliniques intermédiaires sont nécessaires. En ce sens, des premières études sur le rat anesthésié ont été menées au sein du laboratoire révélant que le signal de self-gating obtenu se rapproche plus de celui de l'Homme que de la souris. Il serait alors envisageable d'adapter la méthode d'interpolation sur un modèle de rat et ainsi évaluer la possibilité de l'appliquer en clinique.

Ensuite, des expériences complémentaires ont déjà été menées sur le cœur de porc dans le cadre d'une collaboration avec l'IHU Liryc (L'Institut de Rythmologie et Modélisation Cardiaque, à Pessac). Une application de la méthode d'interpolation des cycles cardiaques développée dans cette thèse serait donc envisageable sur le gros animal dans un futur proche.

La validation de ces différentes étapes s'ouvrirait ensuite sur un transfert possible de la technique à l'Homme.

3.7. BIBLIOGRAPHIE

[43] A. J. Trotier, W. Lefrançois, K. Van Renterghem, J. M. Franconi, E. Thiaudière, and S. Miraux, "Positive contrast high-resolution 3D-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a UTE sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 T," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 17, no. 1, p. 53, Dec. 2015.

[44] D. M. Hedderich *et al.*, "Clinical Evaluation of Free-Breathing Contrast-Enhanced T1w MRI of the Liver using Pseudo Golden Angle Radial k-Space Sampling," *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren*, vol. 190, no. 7, pp. 601–609, 2018.

[45] Y. C. Kim *et al.*, "Intra-individual comparison of gadolinium-enhanced MRI using pseudo-golden-angle radial acquisition with gadoxetic acid-enhanced MRI for diagnosis of HCCs using LI-RADS," *Eur. Radiol.*, vol. 29, no. 4, pp. 2058–2068, 2019.

[46] D. Fortun, P. Bouthemy, and C. Kervrann, "Optical flow modeling and computation: A survey," *Comput. Vis. Image Underst.*, vol. 134, pp. 1–21, May 2015.

[47] C. Zachiu, N. Papadakis, M. Ries, C. Moonen, and B. Denis de Senneville, "An improved optical flow tracking technique for real-time MR-guided beam therapies in moving organs," *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 23, pp. 9003–9029, Dec. 2015.

[48] S. Miraux *et al.*, "4D retrospective black blood TrueFISP imaging of mouse heart," *Magn. Reson. Med.*, vol. 62, no. 5, pp. 1099–1105, 2009.

[49] F. Contijoch *et al.*, "Quantification of Left Ventricular Function With Premature Ventricular Complexes Reveals Variable Hemodynamics," *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 9, no. 4, pp. 1–10, Apr. 2016.

[50] J. Ruff, F. Wiesmann, T. Lanz, and A. Haase, "Magnetic Resonance Imaging of Coronary Arteries and Heart Valves in a Living Mouse: Techniques and Preliminary Results," *J. Magn. Reson.*, vol. 146, no. 2, pp. 290–296, Oct. 2000.

[51] A. J. Trotier *et al.*, "USPIO-enhanced 3D-cine self-gated cardiac MRI based on a stack-

of-stars golden angle short echo time sequence: Application on mice with acute myocardial infarction," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 44, no. 2, pp. 355–365, Aug. 2016.
[52] B. Denis de Senneville *et al.*, "Optimizing 4D abdominal MRI: image denoising using an iterative back- projection approach," *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, no. 5, pp. 1291–1299, Apr. 2019.
[53] M. Irani and S. Peleg, "Motion Analysis for Image Enhancement: Resolution, Occlusion, and Transparency," *J. Vis. Commun. Image Represent.*, vol. 4, pp. 324–335, 1993.
[54] L. Feng *et al.*, "5D whole-heart sparse MRI," *Magn. Reson. Med.*, 2018.
[55] W. . Kim, C. . Mun, D. . Kim, and Z. . Cho, "S. W. S.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 13, pp. 25–37, 1990.
[56] T. A. Spraggins, "Wireless retrospective gating: Application to cine cardiac imaging," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 8, no. 6, pp. 675–681, 1990.
[57] J. Liu, P. Spincemaille, N. C. F. Codella, T. D. Nguyen, M. R. Prince, and Y. Wang, "Respiratory and cardiac self-gated free-breathing cardiac CINE imaging with multiecho 3D hybrid radial SSFP acquisition," *Magn. Reson. Med.*, vol. 63, no. 5, pp. 1230–1237, May 2010.
[58] F. Han, S. Rapacchi, and P. Hu, "Prospective cardiac motion self-gating," vol. 7, no. 2, pp. 215–226, 2017.
[59] R. Bastkowski, K. Weiss, D. Maintz, and D. Giese, "Self-Gated Golden-Angle Spiral 4D Flow MRI," vol. 913, pp. 904–913, 2018.
[60] L. Di Sopra, D. Piccini, S. Coppo, M. Stuber, and J. Yerly, "An automated approach to fully self-gated free-running cardiac and respiratory motion-resolved 5D whole-heart MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 82, no. 6, pp. 2118–2132, 2019.
[61] S. E. Fischer, S. A. Wickline, and C. H. Lorenz, "Novel real-time R-wave detection algorithm based on the vectorcardiogram for accurate gated magnetic resonance acquisitions," *Magn. Reson. Med.*, vol. 42, no. 2, pp. 361–370, 1999.
[62] A. G. Motaal *et al.*, "Functional imaging of murine hearts using accelerated self-gated UTE cine MRI," *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 31, no. 1, pp. 83–94, Jan. 2015.
[63] R. N. Doughty *et al.*, "The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: An individual patient data meta-analysis: Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)," *Eur. Heart J.*, vol. 33, no. 14, pp. 1750–1757, 2013.
[64] G. P. Gravlee, "Gravlee2007," pp. 73–74, 2006.
[65] S. Nam *et al.*, "Compressed sensing reconstruction for whole-heart imaging with 3D radial trajectories: A graphics processing unit implementation," *Magn. Reson. Med.*, vol. 69, no. 1, pp. 91–102, 2013.
[66] Y. Chen, W. Li, K. Jiang, C. Y. Wang, and X. Yu, "Rapid T2 mapping of mouse heart using the carr–purcell–meiboom–gill sequence and compressed sensing reconstruction," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 44, no. 2, pp. 375–382, 2016.
[67] L. E. Ma *et al.*, "Aortic 4D flow MRI in 2 minutes using compressed sensing, respiratory controlled adaptive k-space reordering, and inline reconstruction," *Magn. Reson. Med.*, vol. 81, no. 6, pp. 3675–3690, Jun. 2019.
[68] L. Feng, L. Axel, H. Chandarana, K. T. Block, D. K. Sodickson, and R. Otazo, "XD-GRASP: Golden-angle radial MRI with reconstruction of extra motion-state dimensions using compressed sensing," *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 2, pp. 775–788, Feb. 2016.

4. AMELIORATION DE L'IMAGERIE CARDIO-THORACIQUE : APPLICATION A L'ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE

4.1. INTRODUCTION

L'Imagerie par Résonance Magnétique, comme on l'a vu dans les chapitres précédents peut jouer un rôle important dans la compréhension des maladies cardiaques avec l'aide des modèles animaux. Les techniques développées ont également un fort potentiel pour la visualisation des vaisseaux sanguins chez le petit animal. C'est particulièrement le cas pour l'angiographie pulmonaire qui reste un champ disciplinaire très peu développé en IRM clinique et encore moins en IRM pré-clinique. En effet, la méthode de référence dans le domaine préclinique est le micro-scanner CT. Cependant, cette méthode n'est pas adaptée à l'évaluation longitudinale des pathologies. L'angiographie pulmonaire par IRM (ARM) chez des souris vivantes fournirait donc un substitut important pour la recherche cardiovasculaire.

Toutefois, cette angiographie IRM au niveau pulmonaire se heurte encore à de nombreux verrous et problèmes :

- Il est nécessaire d'acquérir des images avec de fortes résolutions spatiales afin de visualiser des vaisseaux de faible taille (des vaisseaux de 8 µm de diamètre correspondent à 50 générations dans l'arbre vasculaire).
- Les images sont en général acquises à hauts champs magnétiques, ce qui a pour effet de maximiser les effets de susceptibilité liés à la présence d'air dans les poumons.
- Les mouvements respiratoires sont relativement importants. Couplés aux mouvements cardiaques, ils peuvent empêcher l'acquisition d'image haute résolution.
- La présence de graisse sous cutanée ou au niveau de l'abdomen, donc proche des poumons, va générer un signal intense. Ceci peut apparaitre particulièrement problématique pour visualiser et segmenter de manière automatique les vaisseaux sanguins pulmonaires dont l'architecture est particulièrement complexe.
- Comme dans la plupart des études précliniques, le temps d'acquisition doit être le plus court possible afin d'augmenter le nombre d'animaux pouvant être analysé.

Afin de répondre à ces problématiques, notre choix s'est naturellement porté sur l'utilisation de la séquence 3D UTE auto-synchronisée, couplée à l'injection de nanoparticules de Fer. Différentes stratégies ont cependant été développées puis testées afin de répondre aux problématiques décrites ci-dessus, et *in fine* obtenir un angiogramme haute résolution du système pulmonaire.

Ainsi, une séquence écho de gradient radiale a été implémentée afin de réduire le temps d'acquisition par rapport à la séquence UTE et d'essayer de maximiser le contraste entre le parenchyme pulmonaire et les vaisseaux. Un module de suppression de graisse a été ajouté. Les paramètres de ce module ont été optimisés avec les deux séquences afin de supprimer efficacement le signal des lipides sans impact trop important sur le temps d'acquisition. Enfin, la sélection des données en fonction de la respiration a été testée pour obtenir un angiogramme pulmonaire statique 3D sur des souris saines.

4.2. MATERIEL & METHODES

4.2.1. Les séquences

4.2.1.1. Séquence UTE

Pour cette étude sur les vaisseaux pulmonaires, la même séquence que précédemment a été utilisée. Il s'agit de la séquence UTE en 3D avec récupération du signal de self-gating (séquence détaillée dans la partie 1 du chapitre 3).

Les paramètres configurés sont les suivants :

- TE/TR = 0,081/4 ms
- Angle de bascule = 15°
- 5 points de self-gating
- Champs de vue = 22,5x22,5x22,5 mm
- Matrice = 128x128x128
- Résolution spatiale isotrope = 176 µm
- Bande passante réceptrice = 781Hz / Pixel

Les projections ont été réparties de la même manière que pour l'acquisition des images cardiaques : un encodage pseudo-aléatoire basé sur l'angle d'or (voir partie 1.1.2 du chapitre 3). Une répartition uniforme de 30 000 projections (notée Np) a été créée comme décrit précédemment. Le même schéma d'acquisition a été répété 20 fois (NR) correspondant à un temps d'acquisition total de 35 min.

En ce qui concerne la reconstruction des images, le signal d'auto-synchronisation a également été utilisé dans cette étude. Cependant, seuls les pics de respiration ont été détectés pour que toutes les images soient reconstruites en fonction du mouvement respiratoire.

4.2.1.2. Séquence radiale

Une séquence radiale en 3D avec signal de self-gating a également été utilisée pour comparer avec les images 3D UTE. Comme expliqué dans l'introduction théorique de cette thèse (Chapitre 2, partie 3), les séquences radiales font parties de la catégorie des séquences IRM non cartésiennes. A la différence des séquences UTE, l'espace de Fourier est encodé avec des diamètres et non des rayons. De ce fait, pour une même quantité de données échantillonnées, le nombre de projections est divisé par deux lors d'un encodage radial.

Cet avantage a pour effet de diminuer le nombre de répétitions (NR) nécessaire pour remplir l'espace de Fourier et par conséquent le temps d'acquisition total. Son chronogramme est détaillé plus tard, dans la *Figure 65*.

Une méthode d'acquisition similaire à celle de l'UTE décrite précédemment a été utilisée. Le TE (Temps d'Echo) est supérieur à celui de l'UTE dû à la durée des gradients de déphasage (TE = 1,2 ms). Le nombre de répétition a cependant été ajusté afin d'acquérir le même nombre de points qu'avec la séquence UTE, dans un temps d'acquisition similaire.

Le recueil du signal de self-gating a également été implémenté sur la séquence radiale, bien que ce type d'encodage permette de récupérer les signaux cardio-respiratoires intrinsèquement. En effet, en radial, les projections passent au centre de l'espace de Fourier au

milieu de chaque TR, et non au début comme en UTE. Par conséquent, la somme de tous les points centraux des projections retrace les mouvements cardio-respiratoires de la souris. Les deux méthodes ont été testées afin de sélectionner la plus efficace.

4.2.2. Développement d'une méthode de suppression de graisse accélérée

4.2.2.1. Principe de saturation de graisse

Deux principales familles de suppression du signal de la graisse sont utilisées en IRM. La première est basée sur le T1 de la graisse : comme la séquence d'Inversion Récupération (STIR). Pour cela, la séquence d'écho de spin est complétée par une impulsion d'inversion préalable de 180°, et l'acquisition est lancée au temps d'inversion de la graisse.

La deuxième est quant à elle fondée sur les différences de fréquence de résonance de l'hydrogène contenus dans la graisse par rapport à la fréquence de résonance de l'hydrogène de l'eau. En effet, les protons de l'eau et de la graisse n'évoluant pas dans le même environnement, la fréquence de résonance de leurs noyaux d'hydrogène est différente. La *Figure 64* ci-dessous montre les fréquences auxquelles ces protons résonnent.

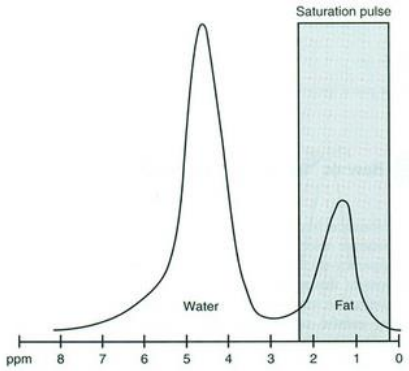


Figure 64 - Diagramme des pics de résonance des protons de l'eau et de la graisse.
L'impulsion de saturation de graisse est illustrée par le rectangle vert, centré sur le pic de résonance de la graisse.

Deux pics distincts sont présents et sont séparés de 3,5 ppm (parties par million, unité de mesure indépendante du champs magnétique). Cela correspond environ à 210-220 Hz à 1,5T, 420-440 Hz à 3,0T et environ 1000 Hz à 7,0T. Les pics sont relativement larges et se chevauchent plus ou moins selon l'hétérogénéité du champ magnétique dans lequel ils évoluent. L'avantage du haut champ magnétique est la meilleure séparation spectrale de ces 2 pics.

La méthode utilisée dans ce projet pour atténuer voire supprimer le signal de la graisse repose sur cette séparation naturelle des fréquences de résonance, qui permet alors de saturer spécifiquement le pic de la graisse : c'est la suppression sélective de la graisse (spectrale).

Pour ce faire, il faut appliquer une impulsion radiofréquence (RF) de 90° à bande passante étroite centrée sur le pic de résonance de la graisse (illustré par le rectangle « Saturation pulse » de la *Figure 64*). Ces impulsions RF sont appliquées immédiatement avant le début d'une séquence d'imagerie IRM. Les chronogrammes présentés sur la *Figure 65* montre l'intégration de l'impulsion de saturation de graisse aux séquences UTE et radiale 3D. Le module appelé « Fat Sat », a donc pour effet d'être chimiquement sélectif et provoque l'annulation (saturation) du signal de la graisse alors que le signal de l'eau n'est relativement pas affecté.

Le module de saturation de graisse est appliqué à chaque TR de l'acquisition. Par conséquent, cela entraîne une augmentation considérable du temps total d'imagerie, relative

aux propriétés de l'impulsion utilisée (forme et durée). Cet inconvénient est particulièrement limitant pour l'angiographie par IRM pulmonaire rapide en trois dimensions [69].

4.2.2.2. Accélération de la technique

Afin de profiter des avantages de la saturation de graisse tout en maintenant un temps d'acquisition raisonnable, une nouvelle approche a été mise en place. L'idée a été de ne pas appliquer le module de saturation à chaque TR de l'acquisition. En effet, en appliquant l'impulsion à certains TR uniquement, l'hypothèse était que le temps total serait moins impacté tout en maintenant la suppression du signal lipidique.

Le principe est schématisé sur les chronogrammes des séquences UTE et Radiale dans la *Figure 65* ci-dessous. Le module de saturation de graisse (*Fat Sat*), est appliqué toutes les **n** fois, ce qui veut dire que les **(n-1)** TR suivant, aucune impulsion RF de saturation n'est appliquée. Ce schéma est répété **(NR/n)** fois, jusqu'à la fin de l'acquisition. Cette technique a été développée puis intégrée aux séquences UTE et Radiale, puis testée avec différentes fréquences d'application.

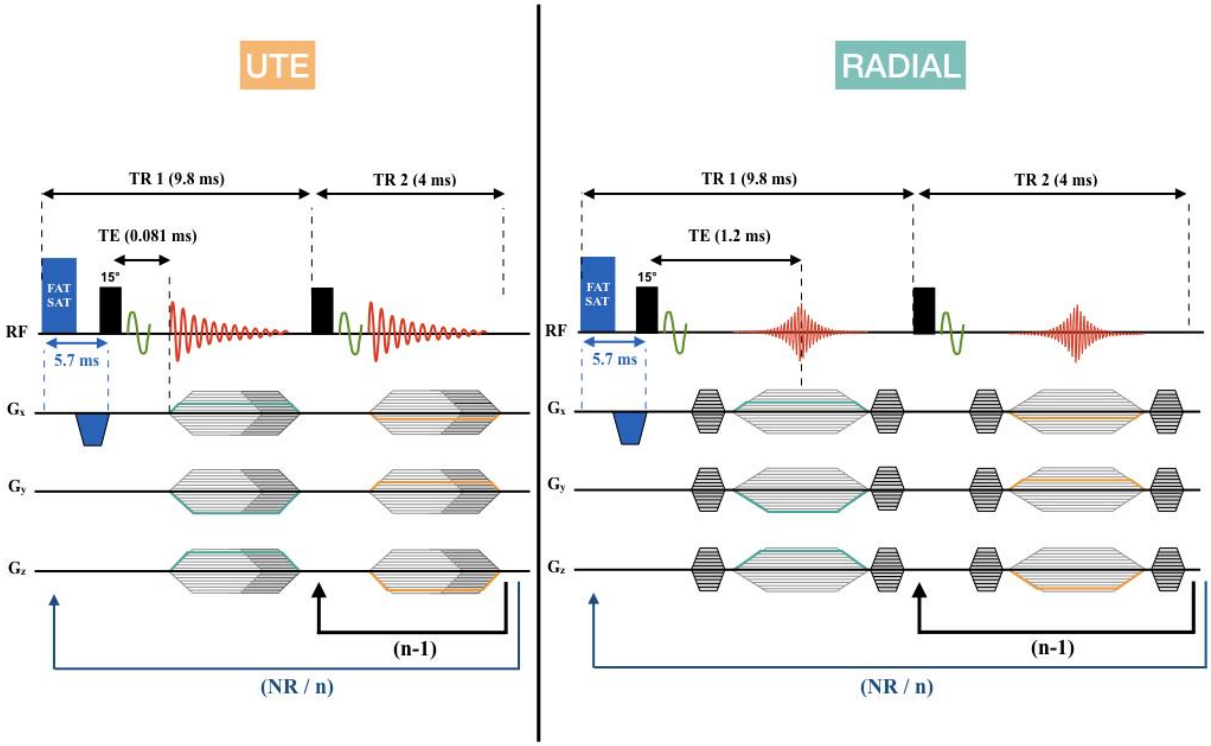


Figure 65 - Chronogrammes des séquences UTE et Radial avec module de saturation de graisse accéléré.

Les rectangles bleus représentent l'impulsion RF de saturation de graisse à 90°, et ils sont systématiquement suivis d'un gradient de déphasage appelé « spoiler » (trapèzes bleus).L'ensemble des deux forment le module de saturation de graisse, et ce module est appliqué à une fréquence notée ***n****. Les séquences débutent avec le module de Fat Sat, et les (n-1) TR suivant ne possèdent pas ce module. Le schéma est ensuite répété* ***(NR/n)*** *fois, jusqu'à l'acquisition du nombre de NR défini.*

4.2.2.3. Paramètres de l'impulsion

Plusieurs paramètres définissent un module de saturation de graisse. Des formes ainsi que des durées d'impulsion différentes vont entraîner des modifications sur l'atténuation du signal de la graisse. Afin d'optimiser la saturation, plusieurs formes d'impulsions avec des amplitudes et bandes-passantes différentes ont été testées avec la séquence UTE. Quatre exemples d'impulsions utilisées dans la littérature pour saturer la graisse ont été comparés : Une impulsion Shinnar-Leroux (SLR), un Sinus Cardinal à 3 lobes (Sinc3), une impulsion Gaussienne (Gauss) et une impulsion Hermite. Le signal de la graisse obtenu en appliquant le module tous les TR a été mesuré pour chaque impulsion afin de comparer leur efficacité.

4.2.2.4. Différentes fréquences d'application du module

Pour rappel, le temps d'acquisition (TA) d'une séquence se calcule de la manière suivante : TA = NR x nPro x TR. Le module de saturation de graisse (*Fat Sat*) optimal choisi dure 5,7ms. Son application tous les TR entraine donc une augmentation du temps total d'acquisition de NR x Npro x 5,7ms. Pour une acquisition standard de 40 min (20 NR de 30 000 projections avec un TR de 4ms), l'intégration d'un module classique de suppression de graisse entraîne un TA de 97min (40 min + (20x30000x5,7 ms)), soit 1h37min.

Dans le but de supprimer efficacement le signal hyper-intense des tissus adipeux tout en limitant le temps d'acquisition, le module de Fat Sat n'a pas été appliqué à chaque TR. Différentes fréquences d'application de ce module ont donc été testées avec les deux séquences.

Afin de comparer l'efficacité du module de saturation entre chaque fréquence d'application et séquence, le temps d'acquisition a été fixé et seuls les paramètres **NPro** et **n** ont variés. Ainsi, des images pulmonaires basse résolution acquises avec différentes fréquences d'application du module de *Fat Sat* ont été testées avec les séquences UTE puis Radiale.

Pour chaque configuration, le nombre de projections Np a été adapté afin que chaque acquisition ait la même durée de 3min30s. Le nombre de projections par acquisition est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 – Récapitulatif du nombre de projections acquises par séquence pour un temps d'acquisition de 3min30s.
*Selon la fréquence d'application du module de Fat Sat (**n**), le nombre de projections acquises a été adapté afin de maintenir un temps total d'acquisition de 3min30s.*

N	UTE	RADIALE
0	52 600	52 600
1	22 800	21 450
2	31 800	30 500
5	41 800	40 700
10	46 600	46 000
20	49 400	49 000
30	50 400	50 200

4.2.3. Reconstruction d'images à haute résolution

Des images pulmonaires ont été acquises avec les deux séquences précédemment décrites. Dix images ont été reconstruites par cycle respiratoire, comme expliqué dans la partie 3.1.2.1 du chapitre précédent. Les données de chaque répétition (NR) ont ensuite été sommées dans l'espace de Fourier afin d'obtenir des angiographies de haute résolution. Pour évaluer l'impact du mouvement sur l'angiographie pulmonaire, plusieurs configurations de reconstruction ont été testées. Sur la *Figure 66* ci-après, les différentes méthodes de reconstructions d'images haute résolution ont été schématisées : ces images ont été reconstruites en faisant la somme des images centrées dans la phase stable (n°1), ou en sommant un nombre d'images de la phase stable croissant (2 à 10 images).

Cette analyse a été effectuée en parallèle sur des images acquises avec les séquences UTE et radiale et les résultats ont ensuite été comparés.

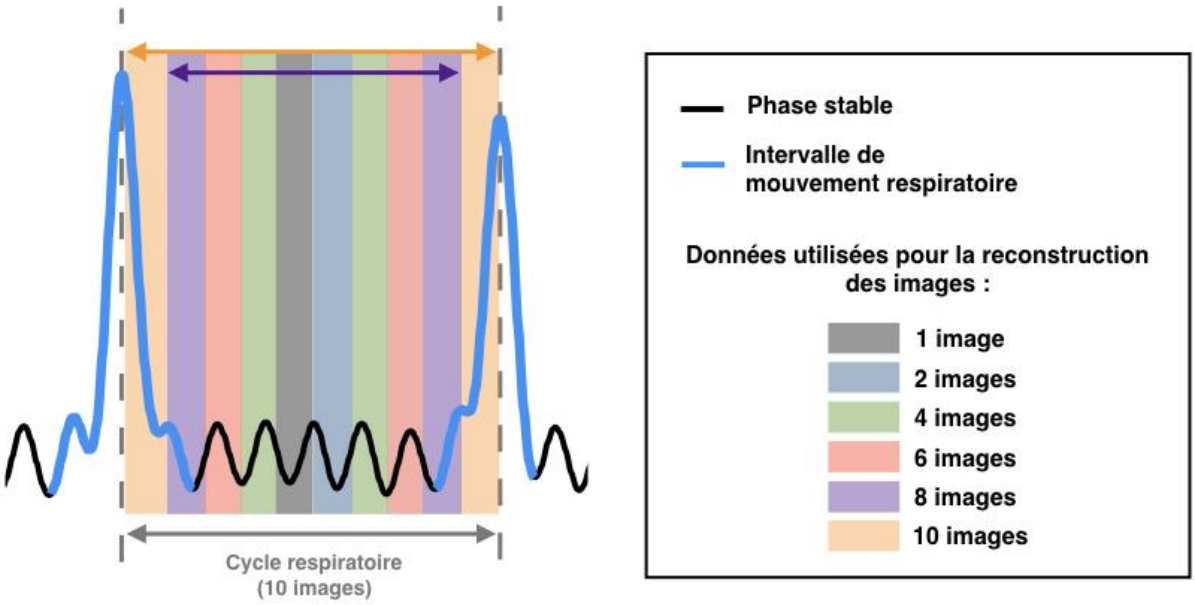


Figure 66 – Schéma du principe de reconstruction en fonction de la quantité de données utilisée.

Un cycle respiratoire alternant intervalle de mouvement (ligne bleue) et phase stable (ligne noire) est schématisé. Les délimitations des données utilisées pour différentes reconstructions sont illustrées par les cadres colorés. Par exemple, pour une reconstruction qui contient les données des 8 images centrales, toutes les données présentes dans l'intervalle violet (schématisé par la double flèche) sont utilisées.

4.2.4. Expérimentations

Les acquisitions ont été réalisées sur des souris femelles saines (lignée C57BL/6, fournies par Charles River, France). Âgées de 8 à 12 semaines, leur poids a pu varier entre 19 et 25g. Avant chaque acquisition IRM, l'animal a été endormi sous les effets d'un gaz anesthésique : l'isoflurane (entre 1,5 et 2 % dans l'air). Cette inhalation a été maintenue jusqu'à la fin de la manipulation à l'aide d'un masque placé sur le museau de la souris. Une injection d'oxyde de fer super paramagnétique (USPIO, Ferumoxytol de AMAG Pharmaceuticals) a

ensuite été réalisée par voie intraveineuse (veine caudale) à une dose de 100 µmol Fe/kg. Les souris ont ensuite été allongées sur le dos sur un lit fabriqué au laboratoire.

Les mesures ont été effectuées sur le même système : Bruker Biospec 7T (Ettlingen, Allemagne) équipé d'une bobine de gradient capable d'une résistance maximale de 660 mT.m-1 et d'un temps de montée de 110 µs. Un résonateur de volume fonctionnant en mode quadrature a été utilisé pour l'excitation (75,4 mm de diamètre intérieur, 70 mm de longueur active), et dans ce projet, une antenne volumique en réseau à 4 phases a été utilisée pour la réception du signal (20 mm de diamètre).

Un ballon a été systématiquement placé sur le bas de l'abdomen de la souris afin de recueillir sa fréquence respiratoire sur un écran de contrôle. Pendant la totalité de l'expérience, le rythme respiratoire de l'animal a été stabilisé en modifiant la proportion d'isoflurane inhalée, afin qu'il soit le plus proche possible des constantes à l'état d'éveil.

4.3. RESULTATS

4.3.1. Séquences UTE et radiale : les différences

La séquence radiale présente l'avantage d'avoir un temps d'acquisition plus court que l'UTE. Pour une quantité de données recueillie équivalente (41800 rayons en UTE et 20900 diamètres en radial), le temps d'acquisition d'une angiographie pulmonaire est environ 2 fois plus court avec l'encodage radial (17 min), qu'avec l'encodage UTE (35 min). Deux images sont présentées dans le *Figure 67* et elles illustrent les avantages et inconvénients de chaque séquence. En effet, du fait de leur différence de TE, le signal et le contraste obtenu avec les deux séquences n'est pas le même. La séquence UTE offre un fort SNR du sang (27,1 ± 2,4) en comparaison avec la radiale (12,5 ± 1,4) car cette dernière souffre d'une augmentation du bruit moyen. De plus, la radiale semble souffrir d'artéfacts de flux, visibles dans l'hétérogénéité du signal dans les vaisseaux. Ainsi, bien que la radiale présente un SNR du parenchyme pulmonaire plus faible (3,0 ± 0,6) que l'UTE (7,4 ± 2,1), c'est l'UTE qui présente le meilleure contraste vaisseaux/parenchyme.

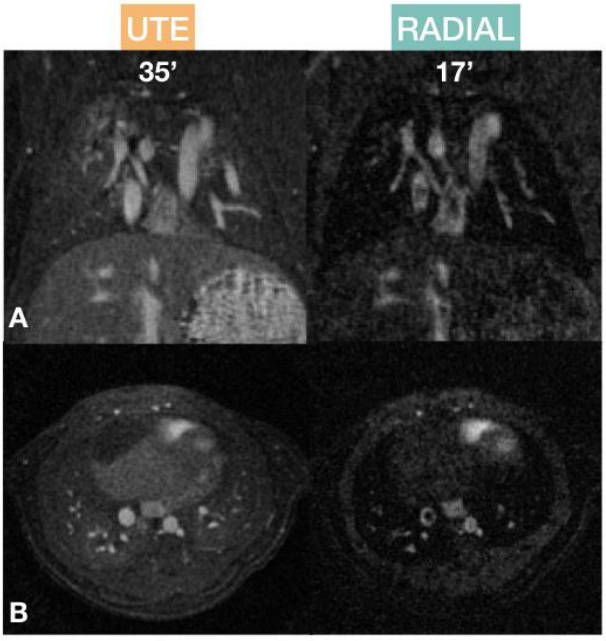


Figure 67 - Angiographies pulmonaires acquises en UTE et radial.
Les images ont été acquises en 35 min pour l'UTE et 17 min pour la radiale. Les images représentées correspondent à la phase stable de la respiration (5ème image sur 10), dans les vues coronales (A) et axiales (B).

4.3.2. Saturation de graisse accélérée

4.3.2.1. Paramètres de l'impulsion

Le SNR de la graisse obtenu en appliquant le module tous les TR est affiché pour chaque impulsion (SLR, Sinus Cardinal, Gauss et Hermite) dans le graphique ci-dessous. Les paramètres de chaque impulsion entrainent intrinsèquement une modification de la durée du module et par conséquent du temps d'acquisition total. Ils ont été notés sur chaque image acquise avec la forme d'impulsion correspondante. En référence, une image abdominale sans module de saturation de graisse acquise en 1 minute 45 sec est montrée.

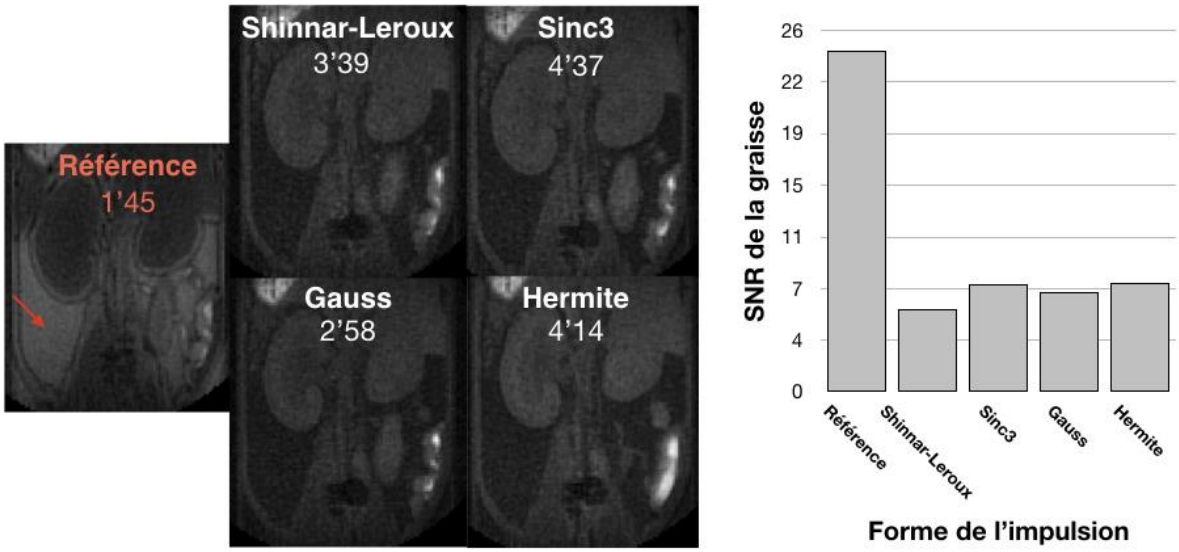


Figure 68 - Comparaison de la saturation de graisse en fonction de la forme de l'impulsion. *Les images ont été acquises sans impulsion de saturation de graisse (référence), puis avec des impulsions Shinnar-Leroux, Sinc3, Gauss et Hermite. Les temps d'acquisitions respectifs sont annotés sur les images. Le graphique correspond au SNR de la graisse abdominale mesurée dans la zone pointée par la flèche rouge sur chaque acquisition.*

D'après les résultats, l'impulsion Shinnar-Leroux offre la meilleure suppression du signal de la graisse sans trop augmenter le temps d'acquisition de la séquence (de 1min45sec à 3min39sec). L'impulsion gaussienne est plus rapide mais l'annulation du signal est moins efficace.

En résumé, le module de saturation de graisse intégré aux séquences UTE et Radiale possède les caractéristiques suivantes :

- Forme = Shinnar-Leroux
- Angle = 90°
- Bande-passante = 1050 Hz
- Durée de l'impulsion/du module = 4/5,697 ms

4.3.2.2. Différentes fréquences d'application du module

La comparaison des images acquises avec des fréquences d'applications (**n**) du module de *Fat Sat* différentes est représentée sur la *Figure 69* ci-dessous. Le nombre de projections utilisées par image est indiqué dans le tableau 1 de la partie 4.2.2.4

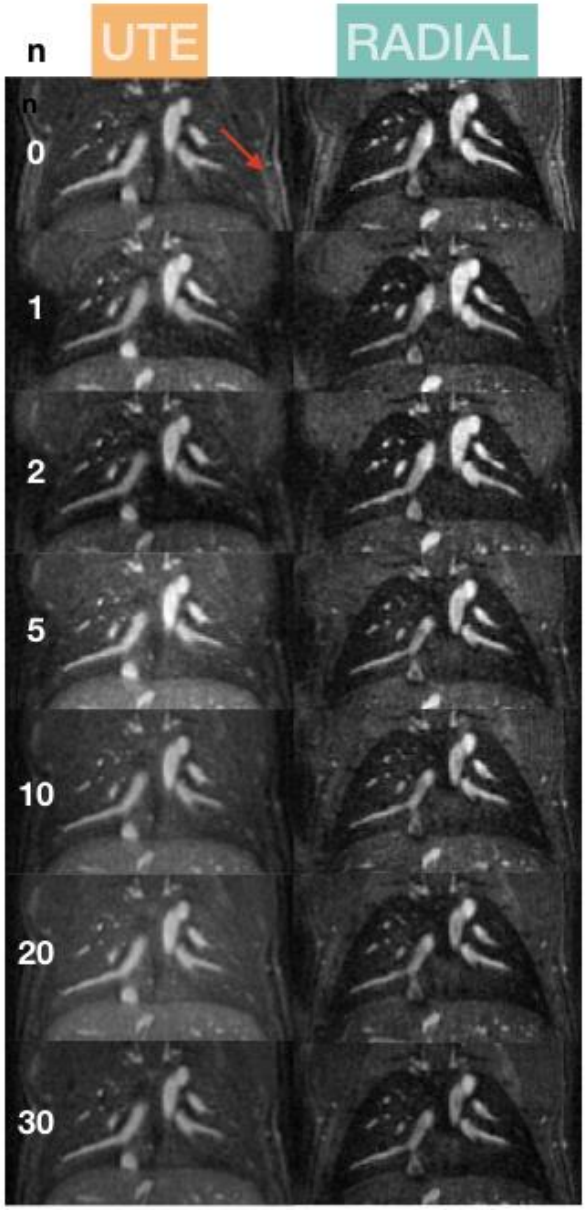


Figure 69 - Angiographies pulmonaires de souris acquises avec différentes fréquences d'application du module de saturation de graisse pour les séquences UTE et Radiale.
Le temps total d'acquisition des images est de 3min30s, avec un nombre de projections correspondant au Tableau 1 de la partie 4.2.2.4. Le ***n*** *sur la gauche correspond à la fréquence d'application de l'impulsion sélective à 90° (n=0 signifie qu'aucun module de saturation de graisse n'a été appliqué).* ***n****=1 correspond à une application tous les TR,* ***n****=2 tous les deux TR, et ainsi de suite. La graisse sous-cutanée est située en bordure des poumons, (pointée par la flèche rouge) Elle est en hyper signal lorsqu'aucune saturation n'est appliquée (1ère ligne) et s'annule totalement lorsqu'il est appliqué tous les TR (2ème ligne). Son signal augmente ensuite lorsque les applications sont espacées.*

4.3.2.3. Analyses quantitatives du signal

Le signal-sur-bruit (SNR) d'un tissu se mesure en divisant l'intensité de ce dernier par l'écart-type du bruit de l'image. Dans le but de sélectionner la fréquence d'application optimale du module de saturation de graisse, les SNR de la graisse, du sang, du parenchyme pulmonaire ainsi que du muscle ont été mesurés pour chacune des images présentées dans la *Figure 69*. Les moyennes et écarts-types sur deux souris ont été reportés sur le graphique suivant (*Figure 70*) en fonction des fréquences d'application du module de *Fat Sat*.

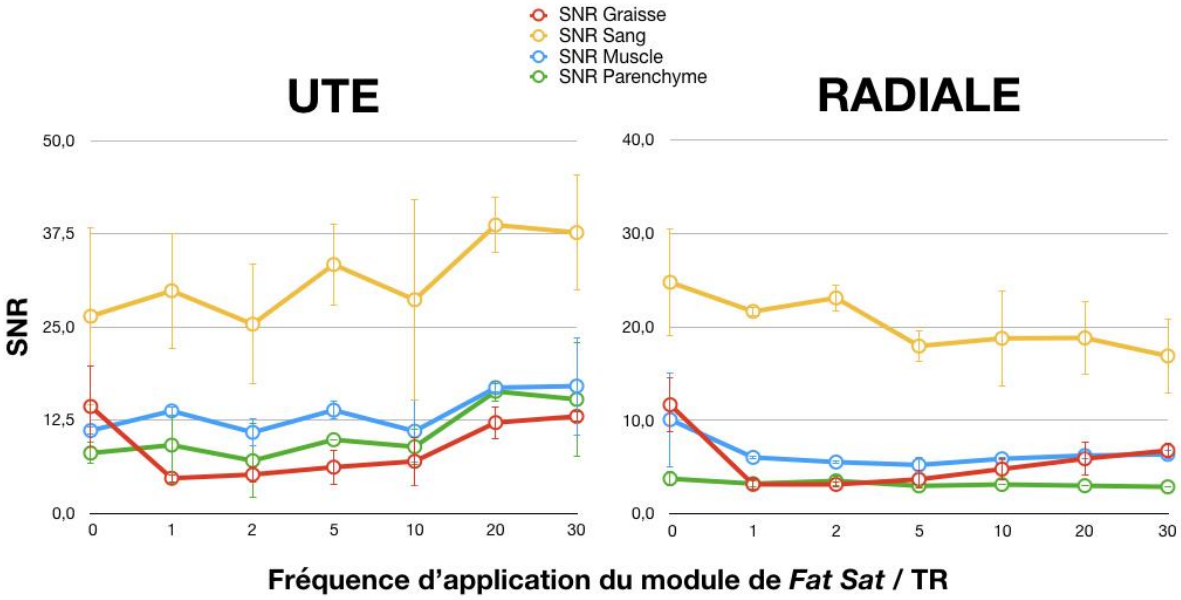


Figure 70 - SNR des tissus en fonction de la fréquence d'application du module de Fat Sat (n), pour les séquences UTE et Radiale.
Les courbes vertes, jaunes, rouges et bleues correspondent respectivement aux SNR du parenchyme, sang, graisse et muscle mesurés sur les différentes images. La courbe rouge en trait gras est particulièrement intéressante ici car elle confirme l'efficacité de la suppression de graisse.

Il est intéressant d'observer l'évolution du SNR de la graisse (traits rouges) en fonction des fréquences d'application. En effet, celle-ci atteste de l'efficacité de la suppression de graisse puisque plus les modules de *Fat Sat* sont espacés, plus le signal de la graisse augmente, pour les deux séquences. En UTE, le signal de la graisse ne vaut plus que 33 % du signal de départ suite à l'application du module de *Fat Sat* tous les TR. A partir d'une application du module tous les 10 TR, le SNR de la graisse ré-augmente pour atteindre 50 % du signal initial. Même constat en radial, avec un signal de la graisse à 27 % de la valeur initiale après application du module tous les TR et 41 % tous les 10 TR. L'application du module de saturation de graisse à une fréquence **n** supérieure ou égale à 10 n'est donc pas envisageable.

Quant au SNR des autres tissus environnants (parenchyme et muscle), il n'est pas significativement impacté par les applications du module de *Fat Sat*, et ce pour les deux séquences.

L'analyse quantitative des angiographies pulmonaires acquises en 3min30sec a donc permis de comparer l'efficacité du module de saturation de graisse en fonction de sa fréquence d'application. Pour le reste de cette étude, le module de *Fat Sat* a donc été appliqué tous les 5 TR, afin de supprimer efficacement le signal de la graisse.

4.3.2.4. Angiographies ciné 3D Fat Sat en fonction de la respiration

Afin d'augmenter la résolution spatiale des images, des angiographies pulmonaires avec une résolution spatiale isotrope de 117um ont été acquises en UTE et Radiale (Matrice de 192 points et Champs de vue de 22,5 mm). La technique de saturation de graisse accélérée a été appliquée tous les 5 TR. 10 images ont été reconstruites par cycle respiratoire (d'environ 1 seconde), ce qui correspond à une résolution temporelle de 100ms / image.

Pour acquérir une quantité de données similaire avec les deux séquences, deux fois moins de projections ont été acquises avec la séquence radiale (20 900 contre 41800 en UTE). Cela correspond à 35 minutes d'acquisition en UTE et 17 minutes en radiale.

Trois images du cycle respiratoire sont représentées dans la *Figure 71* pour les deux séquences et permettent d'observer le réseau vasculaire pulmonaire tout au long du mouvement respiratoire, en s'affranchissant du signal hyperintense de la graisse. Les SNR du sang, du parenchyme et le contraste entre les deux ont été mesurés sur deux souris. Sur les images UTE, le CNR sang/parenchyme s'élève à 19,7±4,5 contre 9,5±0,9 sur les images radiales, qui comme précédemment, sont plus bruitées.

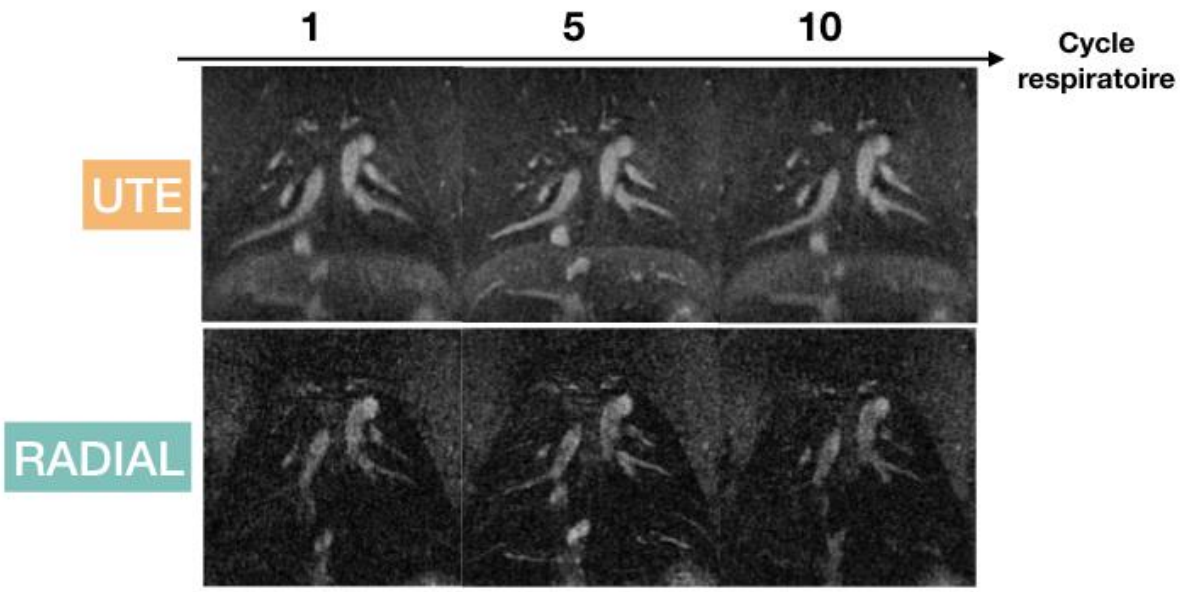


Figure 71 - Angiographies pulmonaires avec saturation de graisse accélérée, acquises avec les séquences UTE et Radiale puis reconstruites en fonction du cycle respiratoire.
Pour chaque séquence, les 1ères, 5èmes et 10èmes images du cycle respiratoire sont exposées dans le plan coronal.

4.3.3. Reconstruction d'images de haute résolution (HR)

4.3.3.1. Différentes sommes d'images

Deux acquisitions d'une durée totale de 35 minutes ont été acquises avec les séquences UTE puis Radiale (induisant 526 000 projections). Les différentes images hautes résolutions ont ensuite été reconstruites conformément à la méthode décrite précédemment. Pour ce faire, l'équivalent de 1, 2, 4, 6, 8 et 10 images du cycle respiratoire ont été sommées. Les résultats sont présentés ci-dessous dans le *Figure 72*.

La première ligne illustre le fait que l'utilisation d'une seule image du cycle respiratoire (image centrée sur la phase stable) entraine des images de qualité mais avec un faible rapport signal-sur-bruit (27,8 en UTE et 25,06 en radial). En revanche, les images acquises avec toutes les données du cycle (dernière ligne) possèdent un meilleur rapport signal-sur-bruit (47,3 en UTE et 32,9 en radial). Cependant l'inclusion des données acquises pendant le pic respiratoire génère un flou dû au mouvement respiratoire.

Par conséquent, un compromis doit être fait entre la quantité de données de l'intervalle de mouvement respiratoire utilisée pour la reconstruction et le rapport signal-sur-bruit.

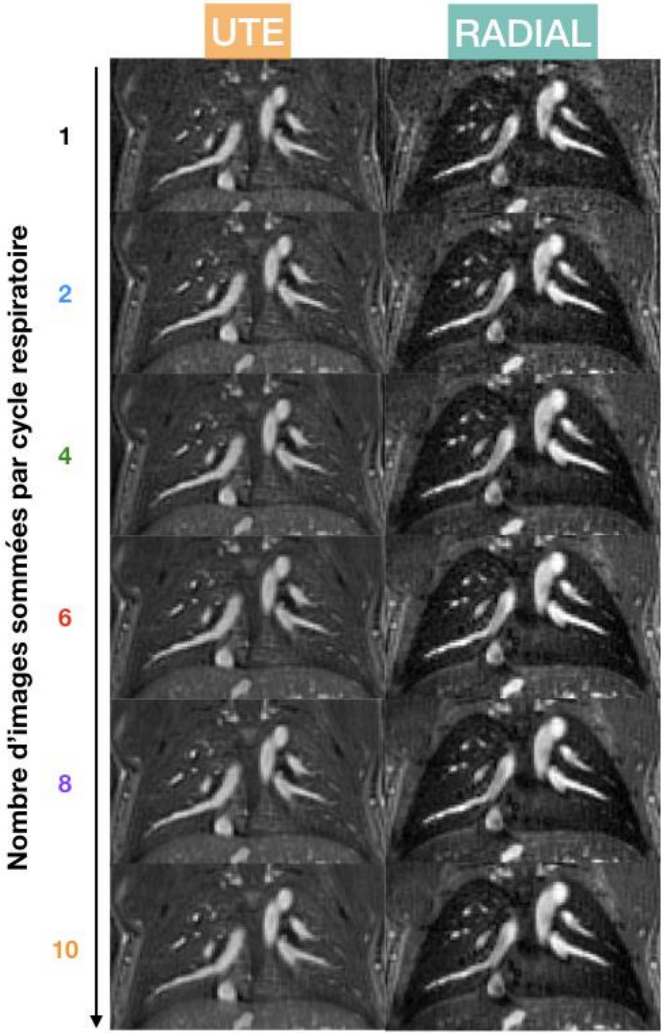


Figure 72 - Angiographies pulmonaires de haute résolution (HR) avec différentes quantités de données sommées.
Comparaison des séquences UTE (colonne de gauche) et Radial (droite) avec la méthode de sommation des données pour reconstruire des images de haute résolution. 1 seule image au centre de la phase stable a été utilisée sur la 1ère ligne, puis 2, 4, 6, 8 et 10 respectivement vers le bas de la figure.

4.3.3.2. Analyse des profils d'intensités

Pour chaque image présente sur la *Figure 72*, une analyse de la netteté des images a été réalisée. Comme illustrée sur l'image en haut de la *Figure 73*, une ligne traversant un vaisseau pulmonaire a été tracée sur chaque image et le profil d'intensité correspondant a été représenté sur les graphiques ci-dessous. Chaque graphique (UTE et Radiale) comprend les six reconstructions précédemment décrites (différentes sommes).

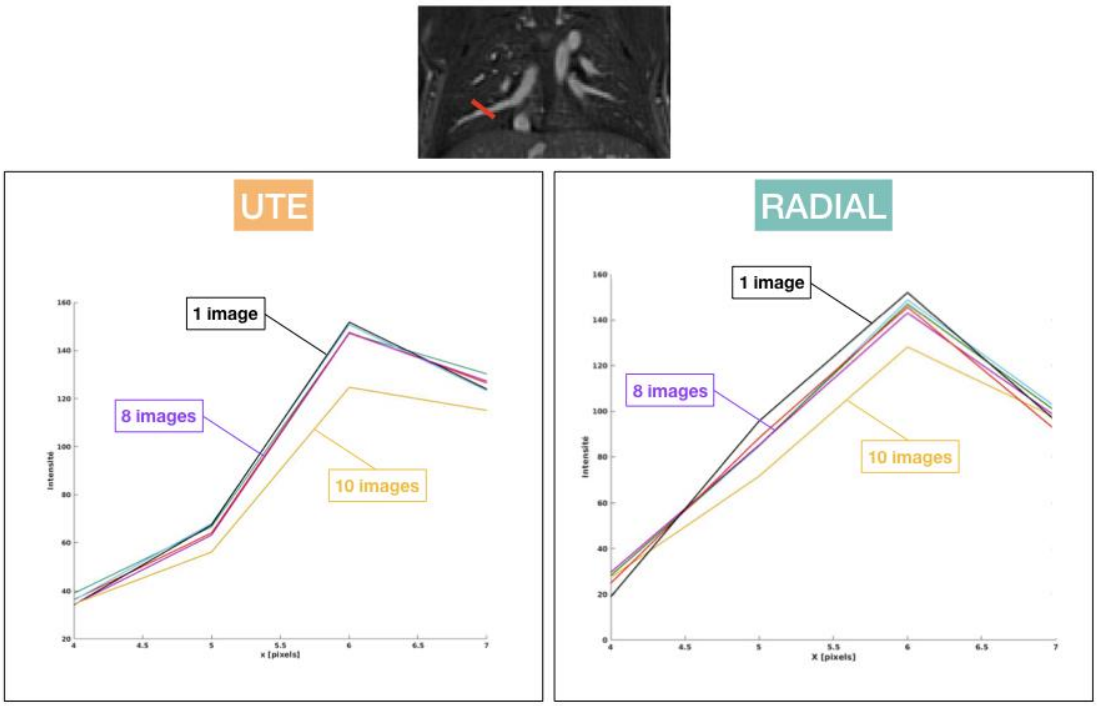


Figure 73 - Profils d'intensité des images HR en UTE et Radiale.
Le trait rouge dessiné sur l'angiographie pulmonaire en haut de la figure correspond à l'intensité de signal de la ligne relevée sur chaque image. Les résultats sont tracés sur les deux graphiques (UTE et Radiale). Une analyse de chaque configuration de reconstruction HR a été représentée (couleurs correspondants au schéma de la Figure 66).

Lorsque la totalité des images du cycle sont utilisées (10), le profil d'intensité vaisseau/air diminue nettement (pentes de 69 (UTE) et 50 (Radiale), contre 84 et 67 avec une seule image), ce qui n'est pas avantageux. Toutefois, les profils d'intensité entre les vaisseaux et le parenchyme pulmonaire des images reconstruites avec 8 images sont intéressants puisqu'ils affichent des pentes de 84 en UTE et 60 en Radiale.

Les images reconstruites avec les 8 images centrées pendant la phase stable du cycle respiratoire semblent donc offrir le meilleur compromis pour obtenir un bon rapport signal-sur-bruit (43,8 en UTE et 32,0 en radial) ainsi qu'une résolution spatiale élevée. Ce nombre varie en fonction de la fréquence respiratoire de la souris, et restera donc à adapter pour chaque examen. Cependant, dans le contexte de cette étude, les deux souris analysées respiraient en moyenne à 84±14 inspirations/minutes.

Pour ce projet, les angiographies pulmonaires de haute résolution seront donc reconstruites en sommant les 8 images centrées pendant la phase stable du cycle respiratoire (sur 10 au total), permettant la détection de petits vaisseaux pulmonaires.

4.3.4. Combinaison des deux techniques

La technique de reconstruction des images de haute résolution (somme des 8 images centrales du cycle respiratoire) a ensuite été utilisée pour reconstruire les angiographies pulmonaires sans artefacts de mouvements respiratoires. Cette technique a été appliquée sur les images UTE et Radiale présentées dans la *Figure 72*, acquises respectivement en 35 et 17 minutes, avec une résolution spatiale isotropique de 117 µm. Les résultats sont présentés dans le *Figure 74* ci-dessous.

Dans les deux configurations, les images permettent une représentation sans artefact et à haute résolution des structures pulmonaires parenchymateuses, y compris les petites bronches (zones noires, indiquées par les flèches bleues), les vaisseaux sanguins (montrés par les flèches rouges) ainsi que des plus petits vaisseaux visibles avec la séquence radiale (flèche verte).

Cependant, le CNR sang/parenchyme est supérieur pour les images acquises en UTE (23,2+1,5 contre 15,9±2,9 en radial). Les images acquises en radial semblent également présenter une plus grande sensibilité au flux (signal du sang hétérogène dans les vaisseaux).

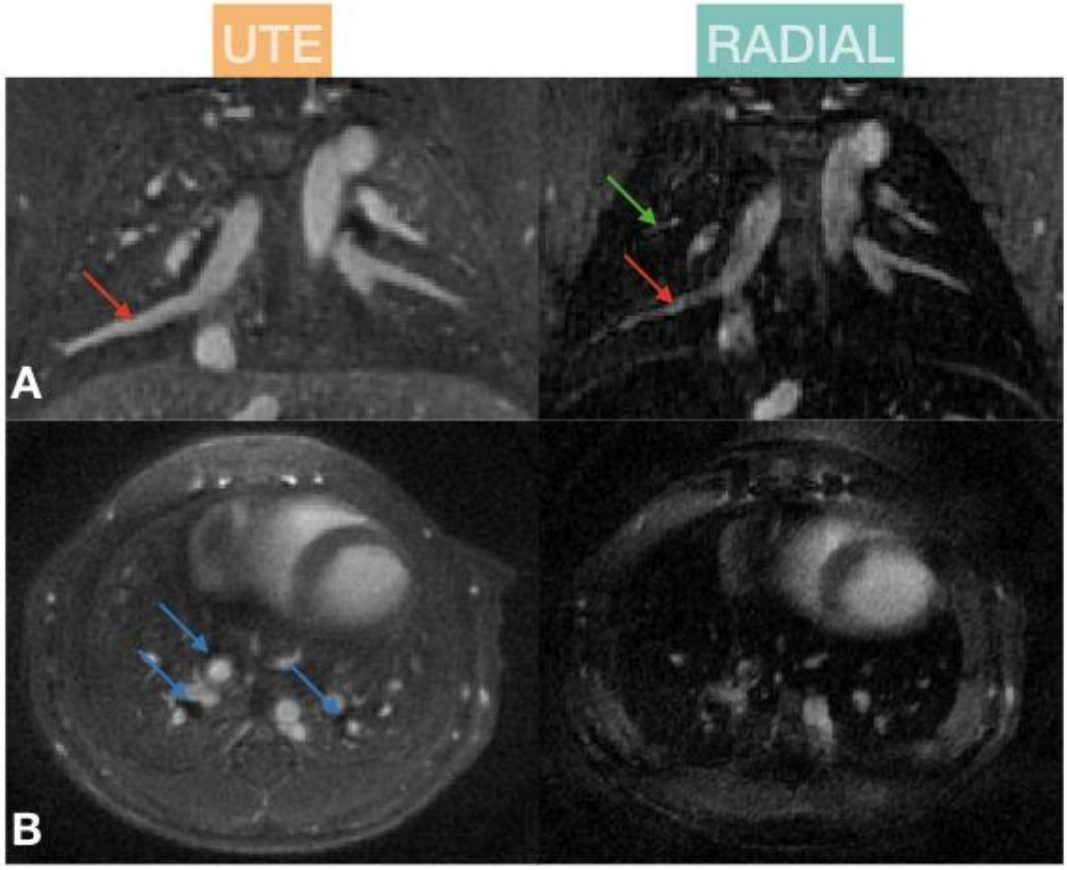


Figure 74 - Angiographies pulmonaires de haute résolution avec saturation de graisse accélérée, en UTE et Radiale.

Vues coronales (a) et axiales (b) de deux angiographies acquises avec les séquences UTE et Radiale. Les données des 8 images centrales du cycle respiratoire ont été sommées. Elles permettent une représentation sans artefact et à haute résolution des structures pulmonaires parenchymateuses, y compris les petites bronches (zones noires, indiquées par les flèches bleues), les vaisseaux sanguins (montrés par les flèches rouges) ainsi que des petits vaisseaux avec la séquence radiale (flèche verte).

4.4. DISCUSSIONS & PERSPECTIVES

4.4.1. Discussions

Les développements et expériences présentés dans ce chapitre ont permis d'accélérer les acquisitions, d'améliorer le contraste ainsi que la résolution des angiographies pulmonaires du petit animal.

Deux séquences UTE et radiale en 3D avec synchronisation des mouvements cardio-respiratoires ont été utilisées. Contrairement aux travaux précédents, les séquences ont été employées avec une antenne de réception volumique, afin d'avoir une visualisation complète de la cage thoracique. La séquence radiale a été développée à partir de la séquence UTE, en modifiant les projections pour qu'elles remplissent l'espace de Fourier par le biais de diamètres et non de rayons. Le temps d'acquisition des images a ainsi été réduit à 17 minutes en radiale, pour une quantité de données équivalente acquise en 35min en UTE.

Ensuite, pour optimiser davantage les deux séquences et améliorer le contraste-sur-bruit, une méthode de saturation de la graisse a été développée, en version accélérée. Elle est basée sur le principe de saturation de graisse standard, avec une impulsion radiofréquence de 90°. Cependant, afin de s'affranchir du principal inconvénient de cette technique (augmentation conséquente du temps d'acquisition), le module a été appliqué seulement tous les 5 TR. Cela a permis de saturer le signal de la graisse de manière efficace (baisse du SNR d'environ 40 et 30 % respectivement en UTE et radiale).

Enfin, dans le but d'obtenir des images de haute résolution non perturbées par le mouvement respiratoire, une méthode de reconstruction utilisant seulement les données acquises pendant la phase stable de la respiration a été utilisée. Elle consiste à sommer les données des 8 images centrales du cycle respiratoire, afin d'augmenter le rapport signal-sur-bruit de l'image résultante. Des angiographies pulmonaires de haute résolution ont donc pu être reconstruites avec les séquences UTE et Radiale. En 35 min pour l'UTE et 17 min pour la Radiale, des images 3D du réseau vasculaire pulmonaire ont été acquises et ont permis de visualiser les structures pulmonaires parenchymateuses. Dû à leurs différents contrastes, les deux encodages permettent de détecter différentes structures : la séquence UTE permet de visualiser les bronches alors que la radiale est plus spécifique des petits vaisseaux pulmonaires.

En conclusion, ces travaux ont permis d'optimiser les séquences UTE et Radiale et d'évaluer leurs avantages, particulièrement en angiographie pulmonaire. Les images obtenues avec la séquence UTE offrent un meilleur contraste vaisseaux/parenchyme que celles obtenues avec la radiale, cependant cette dernière à l'avantage d'être deux fois plus rapide. Le choix optimal de la séquence à utiliser dépend donc de l'application et de l'objectif visé. Dans les deux cas, les résultats sont prometteurs et ouvrent des perspectives concernant la segmentation et la quantification du réseau vasculaire pulmonaire.

4.4.2. Perspectives d'amélioration

La première perspective serait d'optimiser davantage les deux séquences. L'altération des signaux environnants peut être la conséquence de l'impulsion RF de saturation de la graisse, qui n'est pas assez sélective. Le signal des autres tissus serait donc légèrement saturé par la

même occasion. L'utilisation d'une impulsion plus sélective du signal de la graisse serait donc envisageable.

Deuxièmement, des artéfacts de « bandes de signal nul » semblent altérer la qualité de l'image acquise avec un encodage radial. Une correction des trajectoires radiales serait peut-être une piste à envisager afin de limiter ces artéfacts. La séquence radiale semble également souffrir d'une plus grande sensibilité au flux, visible dans les vaisseaux sanguins. Plus généralement, la séquence radiale devra être améliorée afin de la rendre plus robuste et reproductible *in vivo*.

Le Gadolinium chélaté étant l'agent de contraste classique utilisé en clinique, il serait préférable de l'utiliser en préclinique afin de préparer un possible transfert à l'Homme. Son temps de demi-vie étant court (≤30min chez le petit animal), son usage en imagerie préclinique est souvent compromis. Cependant avec la séquence radiale développée dans ces travaux, les temps d'acquisition sont suffisamment courts pour permettre l'injection de Gadolinium afin de rehausser le signal sanguin.

Concernant les perspectives plus générales, il serait intéressant de développer des méthodes de segmentation du réseau vasculaire pulmonaire. En imagerie cardio-thoracique, une segmentation précise des veines et vaisseaux présents dans les poumons est primordiale dans le diagnostic et le suivi des pathologies. Cependant de par les mouvements présents dans la zone thoracique et les contraintes intrinsèques à l'IRM pulmonaire (hétérogénéités de champ magnétique, faible signal), il s'agit d'une tâche particulièrement difficile. Des méthodes ont été développées pour la segmentation vasculaire d'images obtenues par scanner-CT [70]–[72], mais des modifications de ces logiciels seraient nécessaires afin qu'ils soient applicables sur les images 3D IRM présentées dans ces travaux.

Les images de haute résolution couplée à la saturation de graisse présentées dans ce projet pourraient être utilisées pour développer une méthode de segmentation du réseau vasculaire car elles regroupent les qualités requises, en termes de résolution et de contraste.

Enfin, les méthodes proposées dans ces travaux ont l'avantage d'avoir des temps d'acquisitions relativement courts pour imager l'ensemble de réseau vasculaire pulmonaire du petit animal (inférieurs à 40min). Les acquisitions sont simples à mettre en œuvre et ne sont pas invasives pour le sujet. De par ces avantages, le transfert de ces méthodes à l'Homme ne semble pas si complexe. Une fois la technique de self-gating intégrée aux séquences UTE et radiale 3D, il serait alors intéressant d'y implémenter la méthode de saturation de graisse accélérée. Ceci est en cours grâce à un doctorant du laboratoire.

4.5. BIBLIOGRAPHIE

[69] M. R. Prince, "Gadolinium-enhanced MR aortography," *Radiology*, vol. 191, no. 1, pp. 155–164, 1994.

[70] S. J. McLachlan *et al.*, "Phase I clinical evaluation of a new iron oxide MR contrast agent," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 4, no. 3, pp. 301–307, 1994.

[71] M. R. Prince *et al.*, "Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of abdominal aortic aneurysms," *J. Vasc. Surg.*, vol. 21, no. 4, pp. 656–669, 1995.

[72] W. W. Mayo-Smith, S. Saini, G. Slater, J. A. Kaufman, P. Sharma, and P. F. Hahn, "MR contrast material for vascular enhancement: Value of superparamagnetic iron oxide," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 166, no. 1, pp. 73–77, 1996.

[73] R. B. Lauffer *et al.*, "MS-325 : Albumin-targeted for MR Angiography," *Radiology*, vol. 207, no. 2, pp. 529–538, 1998.

[74] M. V. Knopp, H. Von Tengg-Kobligk, F. Floemer, and S. O. Schoenberg, "Contrast agents for MRA: Future directions," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 10, no. 3, pp. 314–316, 1999.

[75] P. Reimer, T. Allkemper, L. Matuszewski, and T. Balzer, "Contrast-enhanced 3d-mra of the upper abdomen with a bolus-injectable spio (sh u 555 a)," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 10, no. 1, pp. 65–71, 1999.

[76] M. Saeed, M. F. Wendland, and C. B. Higgins, "Blood pool MR contrast agents for cardiovascular imaging," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 12, no. 6, pp. 890–898, 2000.

[77] J. H. Maki, M. R. Prince, F. J. Lonely, and T. L. Chenevert, "The effects of time varying intravascular signal intensity and k-space acquisition order on three-dimensional MR angiography image quality," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 6, no. 4, pp. 642–651, 1996.

[78] R. A. Levy and M. R. Prince, "Arterial-Phase Three-Dimensional Contrast-Enhanced MR Angiography of the Carotid Arteries," *Am. J. Roentgenol.*, no. July, pp. 211–215, 1996.

[79] J. F. M. Meaney, M. R. Prince, T. T. Nostrant, and J. C. Stanley, "Gadolinium-enhanced MR angiography of visceral arteries in patients with suspected chronic mesenteric ischemia," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 7, no. 1, pp. 171–176, 1997.

[80] Y. Yamashita, K. Mitsuzaki, Y. Tang, T. Namimoto, and M. Takahashi, "Gadolinium-Enhanced Breath-Hold Three-Dimensional Time-of-Flight MR Angiography of the Abdominal and Pelvic Vessels: The value of Ultrafast PR-RAGE Sequences," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 7, pp. 623–628, 1997.

[81] Y. Amano, K. Gemma, H. Kawamata, and T. Kumazaki, "Fat-suppressed gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography adequately depicts the status of iliac arteries following atherectomy and stent placement," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 21, no. 4, pp. 345–347, 1998.

[82] C. I. Fetita, F. Prêteux, C. Beigelman-Aubry, and P. Grenier, "Pulmonary airways: 3-D reconstruction from multislice CT and clinical investigation," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 23, no. 11, pp. 1353–1364, 2004.

[83] K. Palágyi, J. Tschirren, E. A. Hoffman, and M. Sonka, "Quantitative analysis of pulmonary airway tree structures," *Comput. Biol. Med.*, vol. 36, no. 9, pp. 974–996, 2006.

[84] M. Montaudon *et al.*, "Assessment of airways with three-dimensional quantitative thin-section CT: In vitro and in vivo validation," *Radiology*, vol. 242, no. 2, pp. 563–572, 2007.

5. CONCLUSIONS & PERSPECTIVES GENERALES

5.1. RAPPEL DES TRAVAUX EFFECTUES

L'Imagerie cardio-thoracique par Résonance Magnétique (IRM) chez le petit animal est confrontée à de nombreuses problématiques que ce soit en termes de résolution spatiale et temporelle, de contraste, de sensibilité aux mouvements ou de temps d'acquisition. A cause de ces limitations, l'IRM cardiaque chez la souris était généralement réalisée avec des acquisitions en 2D induisant ainsi une faible résolution selon la direction de coupe. Or, dans le cadre d'études précliniques, les paramètres quantitatifs comme la volumétrie cardiaque nécessitent des mesures précises. Il est donc important de disposer d'une résolution spatiale élevée dans les trois dimensions qui permettra une visualisation optimale du système cardiovasculaire ainsi que des mesures robustes. En revanche l'imagerie 3D soulève d'autres problèmes comme le manque de signal du sang en imagerie cardiaque ainsi que les temps d'acquisition élevés en particulier dans le cas de l'imagerie 4D (3D résolue dans le temps). L'imagerie 4D d'un cœur de souris battant souffre notamment de la mise à l'écart des données acquises pendant les intervalles de mouvements respiratoires. En effet, cette méthode limite la quantité de données utilisée et requiert donc une augmentation du temps d'acquisition nécessaire pour obtenir une résolution spatiale suffisante.

C'est donc dans l'optique d'accélérer les temps d'acquisitions et d'augmenter les résolutions spatio-temporelles des images cardio-thoraciques de la souris que des méthodes d'acquisition et de reconstruction ont été développées. Durant cette thèse plusieurs techniques ont été proposées pour de nombreuses applications précliniques et ont été validées à champs magnétiques élevés (7 Teslas). Ces nouvelles méthodes ont permis d'obtenir des avancées par rapport aux méthodes décrites dans la littérature sur plusieurs points.

5.1.1.1. Cœur 4D

Les premiers travaux de cette thèse ont permis de démontrer le faible impact du mouvement respiratoire sur les images cardiaques 3D-ciné. Contrairement à la plupart des études 3D, il a été montré ici que toutes les données peuvent être utilisées pour reconstruire des images cardiaques et ainsi réduire considérablement le temps d'acquisition (environ 30 %).

Suite à cette observation, une méthode d'interpolation des cycles cardiaques pendant la phase de mouvement respiratoire a été développée, testée puis validée. La méthode proposée, basée sur un algorithme de fenêtre glissante, a permis d'interpoler les pics manquants ou de les replacer correctement temporellement.

En réduisant le nombre de répétitions et en utilisant l'algorithme d'interpolation, il a été possible de générer 30 images par cycle cardiaque en 2 minutes environ, avec une qualité suffisante pour mesurer les fractions d'éjection chez la souris saine. De plus, une technique par IBP a été testée sur les images cardio-thoraciques sous-échantillonnées, reconstruites grâce à la méthode développée. Ces travaux ont permis d'augmenter le rapport signal-sur-bruit des images acquises en 8 min, qui présentent une précision supérieure aux images obtenues en 35 min.

5.1.1.2. Séquence radiale et angiographie pulmonaire

Les méthodes et expériences présentées dans la deuxième partie de cette thèse ont permis d'accélérer les acquisitions et d'améliorer le contraste des images 4D thoracique du petit animal. Les méthodes ont été appliquées sur les poumons de souris et ont permis d'obtenir des angiographies pulmonaires de haute résolution.

Une séquence radiale a été développée à partir de la séquence UTE, en modifiant les projections pour qu'elles remplissent l'espace de Fourier par le biais de diamètres et non de rayons. Grâce à cette astuce, le temps d'acquisition des images a été réduit, pour une quantité de données acquise équivalente. Les résultats ont montré qu'avec une acquisition de 17min en radiale, le signal ainsi que le contraste sur bruit sont corrects, cependant ils restent inférieurs à une image acquise en 35min en UTE.

Une méthode de saturation de la graisse a également été développée en version accélérée, afin d'optimiser le contraste-sur-bruit des deux séquences sans pour autant allonger leur temps d'acquisition considérablement. Toujours dans l'objectif d'améliorer la résolution spatiale des angiographies pulmonaires, une méthode de reconstruction utilisant seulement les données acquises pendant la phase stable de la respiration a été utilisée. Elle consiste à sommer les données des 8 images centrales du cycle respiratoire, afin de gagner en rapport signal-sur-bruit.

En conclusion, ces travaux ont permis d'optimiser les séquences UTE et Radiale et d'évaluer leurs avantages, particulièrement en angiographie pulmonaire. Les images obtenues avec la séquence UTE offrent un meilleur contraste vaisseaux/parenchyme pulmonaire cependant la séquence radiale a l'avantage d'être deux fois plus rapide.

5.2. AMELIORATIONS ET PERSPECTIVES

5.2.1. Travaux sur l'imagerie cardiaque 4D

5.2.1.1. Agents de contraste

Une première alternative pourrait être envisageable suite aux avancées obtenues dans ces travaux. La méthode d'interpolation des données cardiaques pendant les intervalles de mouvement permet d'obtenir des images cardiaques 4D résolues en fonction du battement du cœur en moins de 10 minutes. Toutefois, une injection de nanoparticules de fer est nécessaire afin d'obtenir un contraste sanguin suffisant. L'utilisation de cet agent de contraste n'est pas courante en clinique, contrairement au Gadolinium (Gd-DOTA). Jusqu'alors incompatible chez le petit animal en raison de son court temps de circulation dans le système sanguin (inférieur à 20min), son utilisation devient alors envisageable grâce à l'accélération du temps d'acquisition obtenue dans ces travaux. Une étude approfondie devra être menée afin de vérifier son efficacité et son impact sur le contraste des images.

1.1.1.1. Antenne cryogénique

Aujourd'hui, des avancées techniques dans le matériel d'acquisition IRM préclinique offrent des performances en termes de résolution spatiale et de contraste-sur-bruit. Des antennes de réception cryogéniques ont récemment fait leurs preuves et annoncent un rapport signal-sur-bruit multiplié par 2,5 à 5 par rapport à une antenne classique. Dans le cadre d'une collaboration avec le Centre de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine de Marseille (CRMBM), des premières acquisitions avec les séquences et méthodes de reconstruction présentées dans cette thèse ont pu être menées. Le contraste sang/myocarde a été mesuré sur neuf souris et il a été multiplié en moyenne par 2 avec l'antenne cryogénique (29,4±7,2 contre 14,5±2,7 avec l'antenne classique). Ces premiers résultats restent à être confirmés et l'étude pourrait être complétée par des acquisitions encore plus rapides (avec moins de projections).

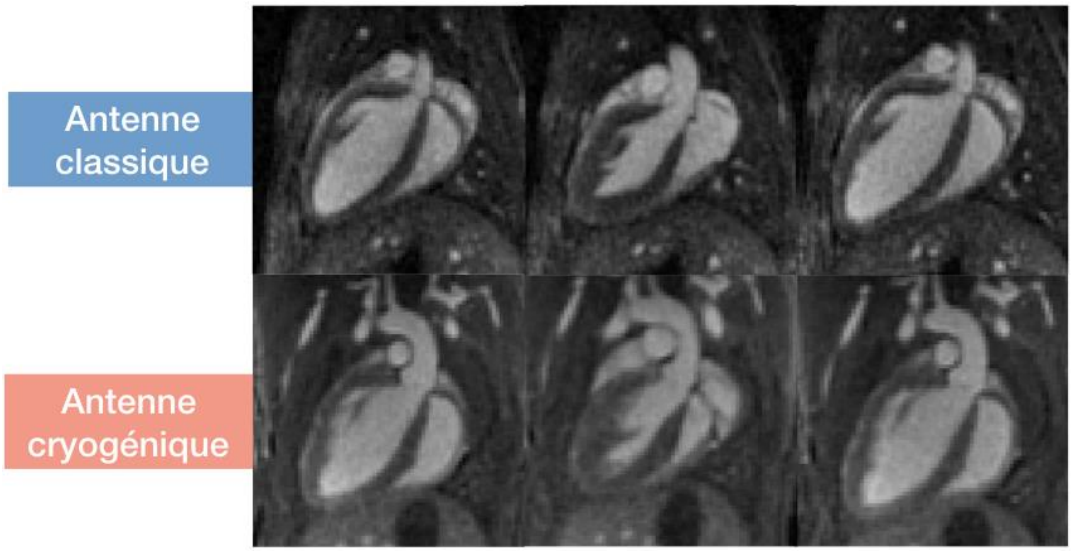


Figure 75 - Comparaison d'images cardiaques de souris acquises avec une antenne classique et une antenne cryogénique.
Les images ont été acquises en 35minutes (résolution isotropique de 176 µm) à 7 Teslas avec une antenne classique (1ère ligne) puis une antenne cryogénique (2ème ligne). 30 images ont été reconstruites par cycle cardiaque et trois d'entre elles sont représentées ici (la 1ère qui représente la diastole, la 15ème correspondant à la systole et la dernière, en diastole à nouveau)

1.1.1.1. Compressed-Sensing

Afin d'améliorer l'efficacité des séquences IRM chez l'homme, des méthodes d'imagerie parallèle sont utilisées [73]–[75]. 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 (en général 4), les possibilités d'accélération par imagerie parallèle sont restreintes. Une alternative du nom de « Compressed-Sensing » a récemment montré ses avantages et offre une accélération supplémentaire [33], [76]. Cette méthode consiste 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. Il serait alors intéressant d'implémenter cette méthode dans la séquence UTE 3D SG utilisée dans ces travaux, afin de réduire davantage son temps d'acquisition.

5.2.1.2. Transferts à l'Homme

Avant d'envisager un transfert de la technique à l'Homme, des études précliniques intermédiaires sont nécessaires. En ce sens, des premières études sur le rat ont été menées au sein du laboratoire révélant que le signal de self-gating obtenu se rapproche plus de celui de l'Homme que de la souris. Un premier objectif serait alors d'approfondir cette étude et d'adapter la méthode d'interpolation des données cardiaques pour l'imagerie cardiovasculaire du rat.

Suite à cette étude, un transfert de la méthode sur le cœur de porc serait envisageable puisque des expériences complémentaires ont déjà été menées dans le cadre d'une collaboration avec l'IHU Liryc (L'Institut de Rythmologie et Modélisation Cardiaque, à Bordeaux).

De plus, le développement de la séquence UTE 3D avec self-gating sur une IRM clinique (3T Prisma de Siemens) fait actuellement l'objet d'une thèse au sein du laboratoire. Elle permettra dans un futur proche, la validation de ces différentes étapes et s'ouvrira ensuite sur un transfert possible de la technique à l'Homme.

5.2.2. Travaux sur la séquence radiale

5.2.2.1. Optimisation de la séquence à encodage radial

Concernant les travaux effectués dans le but d'augmenter la résolution spatiale de l'angiographie pulmonaire chez la souris, quelques pistes d'améliorations sont également envisageables. Premièrement, la séquence radiale pourrait être optimisée en plusieurs points. D'abord, afin d'améliorer l'efficacité de la saturation de graisse accélérée et de limiter son impact sur les tissus environnants, l'impulsion radiofréquence devra être plus sélective. Deuxièmement, une correction des trajectoires radiales serait à étudier, afin de limiter les artéfacts de bandes, présentes sur les images [77].

5.2.2.2. Agent de contraste

Le court temps d'acquisition ainsi que le bon contraste-sur-bruit offert par les séquences radiale et UTE développées durant ce projet sont très prometteurs quant à leur utilisation en clinique. Cependant ces résultats ont été obtenus suite à l'injection de nanoparticules de fer, comme dans la première partie de cette thèse. Grâce à la réduction du temps d'acquisition, l'injection du Gadolinium (plus conventionnel) à la place des USPIO serait également possible et devra être testée.

5.2.2.3. Segmentation automatique du réseau vasculaire

Les avancées méthodologiques présentées dans ces travaux pourraient également s'appliquer à la segmentation du réseau vasculaire. Les maladies pulmonaires s'associent très souvent à un remodelage des vaisseaux et leur diagnostic repose sur une analyse quantitative et qualitative du réseau vasculaire. Des logiciels sont actuellement utilisés sur des images acquises par scanner-CT hautement résolues et permettent d'identifier et d'analyser le réseau vasculaire pulmonaire de manière automatique ou semi-automatique [70]–[72]. Cependant par manque de contraste et de netteté, les outils de segmentation s'appliquent difficilement à l'IRM 4D du petit animal. L'amélioration du contraste vaisseaux/parenchyme obtenue sur les angiographies pulmonaires de haute résolution présentées dans cette thèse pourrait faciliter l'adaptation ou le développement de méthodes de segmentation spécifiques.

5.2.2.4. Transfert à l'Homme

Grâce aux méthodes développées dans ce chapitre, le temps d'acquisition total des séquences radiales a été réduit, et en 17 minutes chez la souris, des angiographies pulmonaires 3D de haute résolution (117µm isotropique) ont été obtenues. La contrainte temporelle étant la limite majeure des examens cardiovasculaires par IRM, la prescription de ce type d'imagerie

est souvent exclue en clinique. L'arrivée de ces séquences rapides adaptées à l'imagerie cardio-thoracique permettrait donc un possible transfert à l'Homme.

L'implémentation des séquences UTE 3D SG (en cours) et radiales avec self-gating serait donc à envisager dans un futur proche sur l'IRM clinique 3 Teslas Siemens présente au sein de l'unité. Suite à cela, la méthode de saturation de graisse accélérée pourrait être intégrée dans les séquences, et des angiographies pulmonaires de haute résolution pourraient alors être obtenues sur des patients humains.

5.3. BIBLIOGRAPHIE

[85] G. McGibney, M. R. Smith, S. T. Nichols, and A. Crawley, "Quantitative evaluation of several partial fourier reconstruction algorithms used in mri," *Magn. Reson. Med.*, vol. 30, no. 1, pp. 51–59, 1993.

[86] D. K. Sodickson and W. J. Manning, "Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): Fast imaging with radiofrequency coil arrays," *Magn. Reson. Med.*, vol. 38, no. 4, pp. 591–603, 1997.

[87] K. P. Pruessmann, M. Weiger, M. B. Scheidegger, and P. Boesiger, "SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 42, no. 5, pp. 952–962, 1999.

[88] A. J. Trotier, S. Rapacchi, T. L. Faller, S. Miraux, and E. J. Ribot, "Compressed-Sensing MP2RAGE sequence: Application to the detection of brain metastases in mice at 7T," *Magn. Reson. Med.*, vol. 81, no. 1, pp. 551–559, 2019.

[89] S. Rosenzweig, H. C. M. Holme, and M. Uecker, "Simple auto - calibrated gradient delay estimation from few spokes using Radial Intersections (RING)," *Magn. Reson. Med.*, no. July, 2018.

6. PUBLICATIONS

6.1. ARTICLE *NMR Biomed.*

4D Self-gated Cardiac Magnetic Resonance Imaging in mice including respiratory motion intervals: a method of data interpolation reducing acquisition time

Colleen R Cardiet[1], Aurélien J Trotier[1], Julia PM Labrune[1], Valéry Ozenne[1,2], Emeline J Ribot[1], Baudouin Denis de Senneville[3], Sylvain Miraux[1]

1. Centre de Résonance magnétique des Systèmes Biologiques, UMR5536 CNRS – Univ. Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France
2. IHU Liryc, Electrophysiology and Heart Modeling Institute, Fondation Bordeaux Université, Bordeaux, France
3. Institut de mathématiques de Bordeaux, UMR5251 CNRS – Univ. Bordeaux Talence, France

+ Sylvain Miraux, corresponding author, sylvain.miraux@rmsb.u-bordeaux.fr

Word Count: 4 606
Grants: LabEx-TRAIL, Grant/Award Number: ANR-10-LABX-57
Keywords: MRI; Mice; Cardiac; 4D; Self-gating; UTE

Abstract summary.

Introduction: In most 3D-cine cardiac imaging studies in mice, data acquired during respiratory motion intervals of the animal are judged too complex to include. These intervals can represent up to 40% of the total acquisition time. The purpose of our study was i) to measure the impact of respiratory motion on heart position, ii) to reconstruct 3D-cine images during respiratory movement intervals through extrapolation of a cardiac self-gating signal, and iii) to evaluate the impact of proposed reconstruction method on ejection fraction (EF) measurements.

Experimental: An Ultrashort Echo Time 3D Self-Gated sequence was applied at 7T on seven mice (spatial resolution = 176x176x176 μm^3). Thirty 3D-cine images were reconstructed during the respiratory cycle. A 3D optical-flow algorithm was used to build motion field maps between the stable phase and respiratory motion intervals. An interpolation algorithm was developed using a sliding-window method to be able to use cardiac data during respiratory motion intervals. 3D-cine cardiac images were reconstructed (temporal resolution = 5 ms) during stable phases, respiration motion phases, and both. In addition, the combined images were undersampled with increasing factors. Cardiac chamber volumetry was performed to compare image quality between the standard (stable phase) and the proposed technique (all phases).

Results: The impact of respiration on the position of the heart is minor. 3D-cine cardiac images reconstructed during stable phases and respiratory motion intervals provided similar EF measurements. When both sets of 3D-cine images were combined, acquisition time was 30% shorter. EF was still measured precisely with undersampling of these data with 2-minute acquisition.

Discussion: The interpolation algorithm enabled the reconstruction of 3D-cine cardiac images during both stable and respiratory motion intervals. When both sets of images were combined, the time required for acquistion of images necessary to measure cardiac physiological parameters can be shortened to less than two minutes.

Introduction

Instrumental and methodological developments have made Cardiac Magnetic Resonance (CMR) imaging a standard and reference tool for anatomical and functional studies of the heart using rodent models. These models, particularly mice models, make it possible to mimic many pathologies, to better understand heart functioning from a fundamental point of view, and/or to evaluate new therapies. Currently, the majority of preclinical MR studies are based on 2D-cine cardiac imaging.[1–3]

Recent works have focused on the development of 4D imaging (3D-cine)[4–6]. 3D encodings make it possible to obtain images with high spatial resolution in all 3 space dimensions. With these acquisitions, it is thus possible to measure the volume of the myocardium and the ventricles more precisely (even in severely ischemic mouse hearts[7]); and to image small blood vessels such as coronary arteries[8–10]. These works have also shown that quantitative measurements of blood flow can be obtained in large vessels such as the aortic arch using 4D-flow imaging[11,12].

However, this type of acquisition remains complex to implement. With the aim of employing robust methodologies while maintaining experimental simplicity, non-cartesian imaging techniques combined with self-synchronization are increasingly preferred.[13,14] They are considered less sensitive to motion artifacts and do not need the use of electrocardiogram (ECG) electrodes. In fact, the ECG signal is easily degraded at high magnetic fields and when combined with intense magnetic field gradients. Moreover, the injection of high vascular remanence contrast agents is a tool for obtaining images with a high signal-to-noise ratio[5,7].

One parameter often neglected in cardiac studies in mice is the impact of breathing. In 2D imaging it has been shown that the breathing rate is too slow compared to the heartbeat to degrade image quality[8]. In 3D, self-synchronization methods can be used to distinguish between cardiac and breathing cycles. The data acquired during the breathing peaks (inspiration and expiration phases) are then generally deleted.[15] Consequently, when acquiring cardiac data under the physiological conditions of an anesthetized mouse (heart rate > 400 beats per minute and respiratory rate > 50 inspirations per minute), a potentially high amount (> 25%) of data is not used for image reconstruction. As a consequence, a long acquisition time is required, generally more than half an hour. Moreover, although comparisons between the self-synchronization signal and ECG have already been carried out in humans[16], to our knowledge, no similar data exist in mice. Without this information, there is a potential risk of image quality degradation of the 3D-cine images.

The aim of our study was therefore to develop self-synchronized 4D cardiac imaging in mice, in order to produce 3D images of the heart as a function of the breathing and/or heart cycles. A detailed study of the impact of respiration on the position of the heart in mice was carried out. A method of interpolation of the self-synchronization cardiac data during respiratory motion intervals was also developed and compared with external ECG data. This procedure enabled the reconstruction of 3D-cine cardiac data during stable phases and respiratory motion intervals. Finally, the impact on spatial resolution of combining these two sets of data was studied with the aim of shortening the acquisition time of 3D-cine cardiac images.

Experimental

Magnetic Resonance Imaging system

Measurements were performed on a 7T Bruker Biospec system (Ettlingen, Germany) equipped with a gradient coil capable of 660 $mT.m^{-1}$ maximum strength and 110 μs rise time. A volume resonator operating in quadrature mode was used for excitation (75.4 mm inner diameter, 70 mm active length), and a four-element (2 x 2) phased array surface coil (outer dimensions of one coil element: 12 x 16 mm; total outer dimensions: 26 x 21 mm) was used for signal reception.

Animal preparation

All experimental procedures were approved by the Institutional Ethics committee for Animal Care and Use at Bordeaux University, France (Approval No. 2015110618597936 APAFiS 2629).

The experiments necessary to develop the current method were performed on healthy mice (C57BL/6, n=7, body weight = 19-25g, Charles River, Paris, France). Respiration and ECG were visualized in real time through the use of a ballon placed on the lower abdomen and ECG electrodes wrapped around the forelimbs, respectively. Respiratory and cardiac rhythms were stabilized by modifying the proportion of inhaled isoflurane in air. The recording of the ECG signal during the whole MRI experiment was possible only for mice with a body weight inferior or equal to 20g. Table 1 indicates respiratory and cardiac frequencies obtained from the self-gated signal for each mouse included in the study.

The additional acquisitions used to demonstrate the robustness of the fast 1’45 method were performed on ten healthy C57/Bl6 mice from the same breeder (body weight = 19-24g), with cardiac rhythms stabilized around 334±100 beats per minute (Table 2). The heart rates were slower because the time between the induction of the anesthesia and the beginning of the

acquisitions was rapid (<5min), and we did not wait for the heart ryhtm to stabilize at a high rate in order to be close to a real session of cohort scanning.

Before positioning the mice supine in the magnet, a dose of 100 µmol Fe/kg of ultra small super paramagnetic iron oxide (USPIO, Ferumoxytol, AMAG Pharmaceutical) was injected through the tail vein before MR imaging.[7] The machine gradient heater system was set at 30 °C for the duration of the acquisition to maintain stable body temperature.

Cardiac Magnetic Resonance Pulse sequence

A radial 3D self-gated Ultrashort Echo Time (UTE) sequence was used to perform the acquisitions (See Figure 1.a). A uniform repartition of 30 000 projections (noted Np) was created using a method described by Saff and Kuihlaars in 1997,[17] with projection starting at a pole of the sphere and spiraling down to the other pole. Then these projections were reordered with a 1D golden angle distribution to obtain a pseudo-random distribution of the projection along the acquisition (Fig. 1.b). This approach allowed uniform k-space sampling, with homogeneous projection distribution on the surface of the sphere when all projections were used to reconstruct the images.[7] This differs from the standard 3D golden angle method which shows important density variability of the trajectories at the poles of the k-space.[18] The same acquisition scheme was repeated (NR) 20 times corresponding to a total acquisition time of 35 mins.

For the self-gated signal, five data points were sampled between the excitation pulse and the regular Free Induction Decay (FID) corresponding to a duration of 50 µs (5 x 10 µs dwell time). At each Repetition Time (TR), five points were acquired at the beginning of each radius starting at the center of the k-space. As shown on the pulse sequence diagram of Figure 1.a, there are no gradients at this time, meaning that the retrieved self-gating points correlate to the respiratory and cardiac states of the mouse. After the acquisition, the five sampled navigator points were added for each projection, resulting in a signal corresponding to the cardio-respiratory motion.

Imaging parameters

The following acquisition parameters were used: Repetition time/Echo time (TR/TE) = 3.5/0.081 ms, excitation pulse/duration/flip angle = bloc pulse/50µs/15°, field-of-view = 22.5 x 22.5 x 22.5 mm, matrix = 128 x 128 x 128, resulting in an isotropic resolution of 176 µm, receiver bandwidth = 781Hz/Pixel.

Self-Gating Signal Processing and Image Reconstruction

The self-gated signal processing was conducted offline with MATLAB (MathWorks, Natick, MA) to reconstruct respiratory or cardiac cine images. The corresponding magnitude information was manually selected from one of the four receiver coil channels to obtain the most distinct cardiac and respiratory peaks (See Figure 1.c). The signal from the coil element that gave the maximum amplitude, coil 4 in most cases, was convolved with a Gaussian filter (width = 20 points, σ value = 10) (Figure 2.a).

Respiration generates peaks with large amplitudes, whereas cardiac motion generates peaks with small amplitudes. Algorithms were developed to reconstruct images either as a function of the respiratory or the cardiac cycle, as described below (Figure 2.b).

For the cardiac signal, two phases are distinguable:

- A "Stable phase", corresponding to a period not affected by breathing.
- A "respiratory motion interval", containing cardiac peaks with a temporal position potentially corrupted by respiratory motion and/or missing cardiac peaks.

Reconstruction of 3D-cine images during the respiratory cycle

To reconstruct images as a function of the respiratory cycle, the selected self-gated signal was inverted (1/y) and the respiration peaks were detected. To do this, a peak-finder function was used where a threshold was fixed to detect only respiratory peaks. This function attempts to use the alternating nature of the derivatives along the user-defined threshold to identify local maxima (or minima) in a vector quickly and robustly. A ratio is fixed (here 1/50 in the case of the surface antenna), which represents the amount above the surrounding data for a peak to be identified. This function is able to correctly identify the major peaks on a 1.5 million data point noisy sum of sinusoids in under one second.

According to their temporal position within a respiratory cycle, the k-space data were attributed to the corresponding cine frame in order to generate 30 frames per breathing cycle.

All the cardiac images reconstructed as a function of the respiration were reconstructed using a linear distribution of the projections, as illustrated in figure 1. To do so, the respiratory cycle was divided into 30 phases, and all projections were distributed in each of these phases (stable phase or respiration motion intervals). Phases 1 to 6 and 25 to 30 correspond to the respiratory motion interval (12 in total), and from phase 7 to 24, there are 18 stable phases. Consequently, each phase contains approximately 19106 +/- 358 projections (representative data on one mouse). As the mean respiratory cycle duration is around one second, the temporal resolution

for a linear distribution is equal to 33 ms (1/30). It is important to note that a high and uniform temporal resolution is essential here since the optical flow algorithm used to quantify the displacement is based on this parameter. In the case of a non-linear distribution of the bins, the temporal resolution would be different depending on the phase.

Reconstruction of 3D-cine images during the cardiac cycle

The self-gated signal was convoluted similarly as for the breathing cycle processing but without inverting the signal (y), and a positive peak detection was performed (Fig 2.a, red circle). The median amplitude of the cardiac peaks was calculated over a sliding-window of 15 peaks. A sliding-window algorithm was used to perform the required operation on a specific window size and then to repeat it across an entire dataset. Here, the window was set to: start from the first element (the first Self-Gating (SG) signal of the acquisition), include an average of 15 peaks, and shift right by one element along the acquisition. The goal here was to calculate the mean amplitude of the cardiac peaks locally, minimizing the impact of the heart rate variations throughout the acquisition. Within the sliding-window, the peaks with an amplitude value less than 0.996 times the median amplitude enabled us to identify and reject peaks on the margins of the respiration peaks (Figure 2b). The deleted cardiac peaks were then removed from the current sliding-window. Then the sliding-window was shifted to pass through all points of the acquisition. This enabled reconstruction of conventional 3D-cine images, i.e. with only the data acquired within a "stable phase".

To interpolate these cardiac peaks, the median cardiac frequency of 10 previous cardiac cycles located in the stable phase was calculated. Cardiac peaks were then created during the respiratory peak length (Fig. 2c). This also enabled us to temporally relocate the position of cardiac peaks corrupted by respiratory motion.

According to their temporal position within a cardiac cycle period, the k-space data were attributed to the corresponding cine frame to generate 30 frames per cardiac cycle. Three cardiac 3D-cine image reconstructions were performed: i) during stable phase, ii) during respiratory motion interval and iii) during both phases (using all the data).

Influence of undersampling on 3D-cine cardiac images

3D-cine images reconstructed with the data from the stable phase only (standard technique) were undersampled by a factor of 2, 4 and 8, corresponding to acquisition times of 17, 8 and 4 minutes, respectively. In comparison, 3D-cine images reconstructed with the whole dataset

(using all the data) were undersampled with the same number of projections as the standard images, leading to shorter acquisition times of 11, 7 and 2 minutes, respectively.

Motion quantification

To quantify respiratory motion in the mouse thorax, a 3D optical flow tracking technique was applied on the reconstructed 3D-cine images along the respiratory cycle. A recent review of the method can be found in Fortun et al.[19] Such approaches assume that voxels conserve their intensity along their trajectory. A spatial regularity (or elasticity) constraint of the estimated motion was added, which assumes that the displacement is moderate between a voxel and its vicinity. Additional implementation details, as well as evaluation considerations are described in Zachiu et al.[20]

Here, this mathematical tool provided displacements between images reconstructed at different times along the respiratory cycle on motion field maps in the three directions of space. To evaluate the effect of respiratory motion on the heart and its surroundings, two images at opposite stages of the breathing cycle were compared (one at the peak of the respiration motion and the other during the stable phase). The two MRI images were treated by the algorithm, which returned the corresponding motion field map, containing the three components of each motion vectors. Three Regions of Interest (ROI) of nine pixels each were then drawn on the motion field map to calculate the global movement: at the top of the liver and in the heart (apex and right atrium).

Analysis of self-gated signal

To analyze the efficiency of the cardiac data extrapolation algorithm, a beat categorization method was used. As proposed by Contijoch et al.[21] the RR-duration (corresponding to the duration between two consecutive Self-gated cardiac peaks here) of the prior (loading) beat RRi-1 was plotted versus RR-duration of the current beat RRi. This allows the clustering of different beat durations. The analysis was performed before (Fig 2.a) and after (Fig 2.c) cardiac peaks interpolation. Histograms showing the number of cardiac cycles per cluster in one experiment are also reported.

Comparison between Self-Gating signal and ECG signal

For mice with a body weight less than or equal to 20g (N=4), it was possible to record an external ECG signal during the whole MRI experiment. This ECG signal was then compared

to the SG signal. To do this, the first cardiac SG peak was aligned with the corresponding ECG R-peak. Then, the differences in duration of cardiac cycles measured with the two methods were compared one by one along the whole acquisition.

Image analysis

Signal-to-Noise and Contrast-to-Noise ratio measurements

Apparent Signal-to-Noise Ratio (SNR) was defined as the signal intensity of the ROI divided by the mean noise (measured on a ROI positioned outside of the mouse body) multiplied by 2.74, for the four coils (Conversion coefficient from the non-central chi to the Gaussian distribution).[22] The Contrast-to-Noise Ratio (CNR) between blood and the myocardium was defined as CNR = SNR (blood) – SNR (myocardium).

Cardiac Volumetry

Cardiac volumetry analysis was computed per slice and per volume. Images were previously corrected from the signal intensity loss inherent to the use of a surface coil. To do so, for each mouse, a line profile along the mouse body in the axial view was plotted. The Matlab curve-fitting tool was applied to fit the intensity curve with an exponential function. A matrix corresponding to the signal intensity evolution was then created. Second, each image was multiplied by the inverse of this matrix, restoring a homogeneous signal intensity through the images. Then, the end-diastole and end-systole images of each mouse were determined by plotting the blood volume of the 64th image in the axial direction, as a function of the 30 time frames acquired along the cardiac cycle. Finally, a semi-automated segmentation procedure was performed with Amira (Visage Imaging, Germany) to measure left ventricle blood volume on the end-diastole and end-systole images. This segmentation procedure was applied slice by slice from the top of the heart to the apex, with a threshold fixed at 25% of the maximum signal intensity.

Left ventricle end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), and ejection fraction (EF) were computed for each mouse. This analysis method was performed on two different datasets: 35-minute acquisition with data coming only from the stable phase (standard method), and the 1 minute 45 sec acquisition with interpolated cardiac data during the respiration peaks.

A Bland-Altman plot was created to compare the two techniques (reference method of 35 minutes and undersampled dataset of the proposed technique, in 1 minute 45 sec). Mean EF

differences (%) of the standard technique (35-minute acquisition, stable phase only) minus the proposed technique (undersampled x8, whole dataset) were plotted against their mean EF (%), for the 7 mice. The limits of agreement, which are defined as the mean difference ± 1.96 times the standard deviation of the differences, were also calculated.

One minute 45 sec acquisitions

To demonstrate the efficiency and robustness of the presented method, ten additional mice were scanned with the 1'45 acquisition. EF were then measured as in the initial study to assess their dispersion.

Results

Influence of respiratory motion

A movie showing 3D-cine images reconstructed along the respiratory cycle is shown in Supplementary Material 1. Figure 3 shows extracted images during the respiratory motion interval (Image 1) and during the stable phase (Image 15), in the coronal, axial and sagittal planes. With the two images we built motion field maps along the 3 axes according to the color code visible in the far right of the figure.

As shown in the cine images and on the motion field map, there is significant movement of the lower part of the lungs and the upper part of the liver (dotted line). Interestingly, the heart is less affected by respiratory motion (small dotted line Figure 3). The displacements measured in the 3 areas (A, B and C) shown in Figure 3 are reported for 7 mice in Table 3.

The results show significant displacement of the liver in the antero-posterior direction (1 ± 0.2 mm). However, in the heart, motion due to breathing is significantly smaller, with maximum displacement up to 0.4 ± 0.2 mm in the apex, corresponding to a displacement around 2 pixels in our case in the antero-posterior direction.

Cardiac Self-Gating signal analysis

The cardiac self-gating signal was then analyzed. With a standard peak detection method (Fig. 2.a), respiratory motion prevented the detection of some heartbeats (black arrow) while the locations of others seemed to be corrupted (black dotted arrow). The analysis of these data during a whole 35-minute experiment using the beat characterization method showed three distinct clusters (Fig. 4a). The first in red corresponds to 10,350 heart cycles of 145.9 +/- 4.9 ms duration. These cycles are the ones conventionally used to reconstruct cardiac data (i.e.

during the stable phase). A second cluster in green was composed of about 1047 cycles lasting approximately 304.2 +/- 12.0 ms. This was due to the non detection of one cardiac peak (for example, during the 1st and 2nd respiratory motion intervals in Figure 2). The third cluster in blue is composed of about 608 cycles of approximately 446.7 +/- 57.5 ms. It represents durations in which two cardiac peaks were not detected or their locations were corrupted.
The method of interpolation of the cardiac peaks based on the sliding-window algorithm identified a single cluster with an average cycle duration of approximately 147.1 +/- 7.3 ms (Fig. 4.b). From this stage, all acquired data could be used to reconstruct cardiac cine-images.

Self-Gated versus ECG signals

Figure 5 shows the differences in duration between cardiac cycles measured by the method described above (using the sliding-window algorithm) and the ECG electrode method. The duration of an average cardiac cycle is 147.1 +/- 7.3 ms throughout the experiment. The average difference is 3.8 +/- 17 ms. The majority (84.6%) of the data are within a 10% error interval (dashed lines), i.e. 14 ms of the mean duration of a cardiac cycle.

Cardiac image reconstruction

The 3D-cine images reconstructed during the stable phase and during the respiratory motion peaks are shown in Figures 6 for a 35-minute acquisition with a stable/breathing phase ratio of 72/28%. The movies are also shown in Supplementary Material 2. Each image acquired during the respiratory motion interval was reconstructed with 5596 +/- 1109 projections, compared to 14176 +/- 2800 per image reconstructed during the stable phase. The cardiac cycle is comparable between the two data sets and the cardiac muscle clearly visible even with a drastically low number of projections. As expected, the images reconstructed during the respiratory motion intervals appear noisier and with lower spatial resolution. Nevertheless, the CNR (ventricle/myocardium) was not heavily affected (14.8 +/- 2.5 for the stable phase images, and 12.5 +/- 3.4 for the images acquired during respiratory motion interval). Blood vessels in the liver (solid arrows) were difficult to depict due to motion. On the other hand, the blood vessels above the heart (dotted arrows) were easily detected on both the images reconstructed during the stable phase and respiration motion interval.

As described previously, heart displacement due to respiration is equal to 0.4 ± 0.2 mm (less than 2 pixels in this experiment). Consequently, the data acquired during the two phases were

combined to reconstruct 3D-cine images ("whole data" row in Figure 7) as a function of the cardiac cycle. For comparison, 3D cine images reconstructed with the projections acquired only during the stable phase ("stable phase" row) are also shown. These two sets of images were reconstructed with a similar number of projections (7066 +/- 1450 per frame, depending on the respiratory peak length), indicating that the acquisition time needed to acquire the "whole data" was shorter by an average of 30% than the "stable phase" acquisition duration.

The images reconstructed with the whole data were of comparable quality to the images reconstructed with the data acquired only during the stable phase. Of note, the liver appears much blurrier than the heart because respiration affects this region of about 1mm in the antero-posterior direction, as previously demonstrated.

These data were undersampled to further shorten acquisition time by using lower NR (Figure 7 a-c-e). The last column of the figure shows that it is possible to obtain 3D movie images in 2 minutes with a quality high enough to measure the cardiac ejection fraction.

Ejection fractions were measured for two 3D datasets: standard experiment (data coming only from the stable phase, 35' acquisition) and proposed experiment (whole data: stable + respiratory motion interval, 1'45 acquisition). Cardiac volumetric analysis was done on 7 mice, showing a mean EF of 67% +/- 7 in the standard experiment, and 65% +/- 7 in the proposed one. The Bland-Altman plot in Figure 8 shows the mean ejection fraction differences between the standard and proposed experiments for the 7 mice. The mean standard deviation between EF as measured by the two methods was 1.63%. The values show that the EF measured on the 1'45 acquisitions are underestimated by less than 3%.

1 minute 45 sec acquisitions

To prove the robustness of the 1'45 acquisitions, the cardiac volumetry analysis was done on 10 additionnal mice. The mean EF was calculated at 71% ± 5. Compared to the 67%±7 of the seven standard experiments, the difference is less than 5%. This result shows that the shortened acquisition yields similar results in vivo in statistically relevant number of mice.

Discussion

These experiments describe the first 4D cardiac images in mice including respiratory motion intervals. Using the self-gating method and radial encoding, it was possible to reconstruct images according to both respiration and cardiac cycles using the whole dataset. For the present

study, only two respiratory phases were defined, a stable and a respiratory motion interval. This is due to the breathing mode of mice under anesthesia which takes the form of hiccups. Even though the breathing phases were short, thirty 3D-cine cardiac images could be reconstructed during these periods.

The low impact of respiratory movement on 3D-cine cardiac images demonstrated here is supported by studies performing 2D acquisitions.[8] Nevertheless, in most 3D studies, data acquired during respiratory motion intervals have been rejected due to a lack of study on the respiratory motion's impact.[7,13] We show here that the entirety of the data can be used to reconstruct cardiac images and thus significantly reduce acquisition time (by about 30%).

To do this, it was necessary to develop a method to interpolate heart peaks/cycles during the respiratory motion/breathing phase. Indeed, as it has been shown both in small animals[23] and humans[24], the signal amplitude due to respiratory movements conceals the cardiac movement signals. In our case, this signal can also modify the exact moments at which the heartbeats occur. The proposed method, based on a sliding-window algorithm, enabled interpolation of missing peaks or relocation.

This method, and more generally, the self-gating technique have both been compared to the detection of R waves using an ECG signal. In humans, the validity of the self-gating technique has already been demonstrated.[16] Here, the difference in the duration of a cardiac cycle measured by self-gating with that measured by ECG is on average less than 4 milliseconds. In small animals, there are no comparable data in the literature. The advantage of self-gating techniques is that they do not require electrodes and are not sensitive to magnetohydrodynamic effects (important at high magnetic fields).[25,26] Preclinical experiments at high field are therefore facilitated.

Finally, as already shown, radial acquisitions are robust to undersampling. It is therefore possible to reduce acquisition time, while maintaining good image quality in terms of SNR and spatial resolution. By reducing the number of projections to 5679 +/- 1214 per image, and using the interpolation algorithm, it was possible to generate 30 images per cardiac cycle in approximately 7 minutes, with a similar quality as the 35 min acquisition (standard technique). To give a comparable number of projections with the two datasets (whole and stable phase only), the whole dataset was undersampled. For this, the end of the whole dataset was truncated to match the number of projections used in the "stable phase only" reconstruction. As such, a representative proportion of stable and breathing data can be included.

Images acquired in just 1 minute 45 seconds were still utilizable to measure EF and have shown

a high robustness with a low cardiac volumetry measures dispersion. The quality of this type of image could be further improved using Compressed Sensing techniques.[27] A more detailed study is needed to evaluate the benefits of this method.

Among the limitations of the technique, cardiac imaging in small animals requires the injection of a contrast agent with a long blood pool half-life. However, given an acquisition time that can be shortened to less than 10 minutes, more conventional contrast agents (Gd-DOTA) could certainly be used and lower Gd doses could be injected. Finally, it has been shown that the impact of respiratory motion on the position of the heart is low. However, in order to obtain more spatially-resolved images (< 100 microns), it will be necessary to correct the data acquired during the breathing phase from motion. Different techniques shown in the literature could then be applied (XD-GRASP).[28]

In conclusion, it is possible to obtain 5D cardiac data in mice using a detailed analysis of respiratory movement and a new method of interpolation of the Self-Gating data. Thirty 3D-cine images per cardiac cycle could be obtained in less than 10 minutes in healthy mice. This opens the field to imaging cohorts of pathological animals or to translate this method to humans.

References

1. Wech T, Seiberlich N, Schindele A, et al. Development of Real-Time Magnetic Resonance Imaging of Mouse Hearts at 9.4 Tesla--Simulations and First Application. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(3):912-920. doi:10.1109/TMI.2015.2501832
2. Wech T, Lemke A, Medway D, et al. Accelerating cine-MR imaging in mouse hearts using compressed sensing. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2011;34(5):1072-1079. doi:10.1002/jmri.22718
3. Hoerr V, Nagelmann N, Nauerth A, Kuhlmann MT, Stypmann J, Faber C. Cardiac-respiratory self-gated cine ultra-short echo time (UTE) cardiovascular magnetic resonance for assessment of functional cardiac parameters at high magnetic fields. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:59. doi:10.1186/1532-429X-15-59
4. Feintuch A, Zhu Y, Bishop J, et al. 4D cardiac MRI in the mouse. *NMR Biomed*. 2007;20(3):360-365. doi:10.1002/nbm.1164
5. Bucholz E, Ghaghada K, Qi Y, Mukundan S, Johnson GA. Four-dimensional MR microscopy of the mouse heart using radial acquisition and liposomal gadolinium contrast agent. *Magn Reson Med*. 2008;60(1):111-118. doi:10.1002/mrm.21618
6. Stegmann H, Bäuerle T, Kienle K, Dittrich S, Alkassar M. 4D cardiac magnetic resonance imaging, 4D and 2D transthoracic echocardiography: a comparison of in-vivo assessment of ventricular function in rats. *Lab Anim*. 2019;53(2):169-179. doi:10.1177/0023677218789971
7. Trotier AJ, Castets CR, Lefrançois W, et al. USPIO-enhanced 3D-cine self-gated cardiac MRI based on a stack-of-stars golden angle short echo time sequence: Application on mice with acute myocardial infarction. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2016;44(2):355-365. doi:10.1002/jmri.25150
8. Ruff J, Wiesmann F, Lanz T, Haase A. Magnetic resonance imaging of coronary arteries and heart valves in a living mouse: techniques and preliminary results. *J Magn Reson San Diego Calif 1997*. 2000;146(2):290-296. doi:10.1006/jmre.2000.2147
9. Cochet H, Montaudon M, Laurent F, et al. In vivo MR angiography and velocity measurement in mice coronary arteries at 9.4 T: assessment of coronary flow velocity reserve. *Radiology*. 2010;254(2):441-448. doi:10.1148/radiol.2542090735
10. Trotier AJ, Lefrançois W, Van Renterghem K, Franconi J-M, Thiaudière E, Miraux S. Positive contrast high-resolution 3D-cine imaging of the cardiovascular system in small animals using a UTE sequence and iron nanoparticles at 4.7, 7 and 9.4 T. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:53. doi:10.1186/s12968-015-0167-4
11. Braig M, Leupold J, Menza M, et al. Preclinical 4D-flow magnetic resonance phase contrast imaging of the murine aortic arch. *PloS One*. 2017;12(11):e0187596. doi:10.1371/journal.pone.0187596
12. Winter P, Kampf T, Helluy X, et al. Fast retrospectively triggered local pulse-wave velocity measurements in mice with CMR-microscopy using a radial trajectory. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:88. doi:10.1186/1532-429X-15-88
13. Bishop J, Feintuch A, Bock NA, et al. Retrospective gating for mouse cardiac MRI. *Magn Reson Med*. 2006;55(3):472-477. doi:10.1002/mrm.20794
14. Buonincontri G, Methner C, Krieg T, Carpenter TA, Sawiak SJ. Trajectory correction for free-breathing radial cine MRI. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(7):961-964. doi:10.1016/j.mri.2014.04.006
15. Krämer M, Motaal AG, Herrmann KH, et al. Cardiac 4D phase-contrast CMR at 9.4 T using self-gated ultra-short echo time (UTE) imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):39. doi:10.1186/s12968-017-0351-9

16. Larson AC, White RD, Laub G, McVeigh ER, Li D, Simonetti OP. Self-gated cardiac cine MRI. *Magn Reson Med*. 2004;51(1):93-102. doi:10.1002/mrm.10664
17. Saff EB, Kuijlaars ABJ. Distributing many points on a sphere. *Math Intell*. 1997;19(1):5-11. doi:10.1007/BF03024331
18. Chan RW, Ramsay EA, Cunningham CH, Plewes DB. Temporal stability of adaptive 3D radial MRI using multidimensional golden means. *Magn Reson Med*. 2009;61(2):354-363. doi:10.1002/mrm.21837
19. Fortun D, Bouthemy P, Kervrann C. Optical flow modeling and computation: A survey. *Comput Vis Image Underst*. 2015;134:1-21. doi:10.1016/j.cviu.2015.02.008
20. Zachiu C, Papadakis N, Ries M, Moonen C, Denis de Senneville B. An improved optical flow tracking technique for real-time MR-guided beam therapies in moving organs. *Phys Med Biol*. 2015;60(23):9003-9029. doi:10.1088/0031-9155/60/23/9003
21. Contijoch F, Rogers K, Rears H, et al. Quantification of Left Ventricular Function With Premature Ventricular Complexes Reveals Variable Hemodynamics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(4):e003520. doi:10.1161/CIRCEP.115.003520
22. Constantinides CD, Atalar E, McVeigh ER. Signal-to-noise measurements in magnitude images from NMR phased arrays. *Magn Reson Med*. 1997;38(5):852-857. doi:10.1002/mrm.1910380524
23. Hiba B, Richard N, Janier M, Croisille P. Cardiac and respiratory double self-gated cine MRI in the mouse at 7 T. *Magn Reson Med*. 2006;55(3):506-513. doi:10.1002/mrm.20815
24. Liu J, Spincemaille P, Codella NCF, Nguyen TD, Prince MR, Wang Y. Respiratory and cardiac self-gated free-breathing cardiac CINE imaging with multiecho 3D hybrid radial SSFP acquisition. *Magn Reson Med*. 2010;63(5):1230-1237. doi:10.1002/mrm.22306
25. Shetty AN. Suppression of radiofrequency interference in cardiac gated MRI: a simple design. *Magn Reson Med*. 1988;8(1):84-88. doi:10.1002/mrm.1910080110
26. Polson MJ, Barker AT, Gardiner S. The effect of rapid rise-time magnetic fields on the ECG of the rat. *Clin Phys Physiol Meas Off J Hosp Phys Assoc Dtsch Ges Med Phys Eur Fed Organ Med Phys*. 1982;3(3):231-234. doi:10.1088/0143-0815/3/3/008
27. Motaal AG, Noorman N, de Graaf WL, et al. Functional imaging of murine hearts using accelerated self-gated UTE cine MRI. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(1):83-94. doi:10.1007/s10554-014-0531-8
28. Feng L, Axel L, Chandarana H, Block KT, Sodickson DK, Otazo R. XD-GRASP: Golden-angle radial MRI with reconstruction of extra motion-state dimensions using compressed sensing. *Magn Reson Med*. 2016;75(2):775-788. doi:10.1002/mrm.25665

Mouse	Weight (g)	Cardiac frequency ± SD (beats/min)	Respiratory frequency ± SD (beats/min)	Stable phase duration (%)	Repiratory motion interval duration (%)
1	20	410 ± 15	50 ± 6.8	72	28
2	20	428 ± 19	66 ± 3.9	64	36
3	20	418 ± 26	59 ± 20	72	28
4	22	418 ± 22	87 ± 26	57	43
5	22	439 ± 27	78 ± 5	58	42
6	22	439 ± 28	108 ± 19	45	55
7	19	428 ± 16	84 ± 6	54	46

Table 1: Physiological parameters of the seven mice. The standard deviation (SD) of the cardiac and respiratory frequencies was also shown. The last two columns indicate the distribution in percentage of stable phase and respiratory motion interval for the whole experiment (35 minutes).

Mouse	Weight (g)	Cardiac frequency ± SD (beats/min)	Respiratory frequency ± SD (beats/min)
1	19	365 ± 18	118 ± 14
2	19	318 ± 22	98 ± 20
3	19	343 ± 17	73 ± 12
4	19	343 ± 19	81 ± 9
5	19	312 ± 16	78 ± 35
6	19	324 ± 17	65 ± 17
7	24	324 ± 18	105 ± 14
8	23	324 ± 18	81 ± 17
9	20	350 ± 18	86 ± 8
10	22	350 ± 21	88 ± 7

Table 2: Physiological parameters of the ten mice used for the 1 min 45 second acquisitions.

	Discplacement / µm					
Mouse	**LIVER / A**		**APEX / B**		**ATRIUM / C**	
	X	Z	X	Z	X	Z
1	370 ± 180*	-1240	-90	-350	-150	50
2	200	-980	30	-270	-100	170
3	360	-1060	90	-280	-50	-360
4	270	-660	90	-630	-60	-100
5	410	-860	20	-710	80	-20
6	270	-930	-120	-100	-300	-40
7	260	-870	-30	-500	-290	180
MEAN	**295 ± 131**	**-943 ± 181**	**-1 ± 83**	**-406 ± 217**	**-124 ± 136**	**-17 ± 184**

Table 3: Average displacements in micrometers in ROI A(Liver), B(Apex), C(Atrium) shown in Figure 2 for each mouse in X and Z direction. *180µm corresponds to the size of a pixel.

Figure captions

Figure 1. UTE3DSG sequence diagram, projection distribution and individual coil images with their associate self-gated signal. a) UTE3DSG sequence diagram. Five sampling points (red line) are retrieved between the RF pulse (black rectangle), the 3 gradients (striped hexagons) and their associate spoilers (gray parallelograms). One repetition creates 30,000 projections (noted Np) **b)** Positioning of the last points of each radial projection in the k-space over time, according to the 3D golden angle method. Each projection starts at the center of the k-space and ends on the surface of the sphere (represented by a star). The color code represents the time distribution of the projections. The blue stars correspond to the first acquired projections, the dark reds to the last ones. **c)** The four images are provided by the four channels of the surface coil. Each self-gated signal is reported on the right, and is different due to the channel position on the thoracic cage. The channel providing the best signal is number 4, because it contains both information: cardiac and respiratory.

Figure 2. Self-gated signal treatment steps. A Matlab function was used to detect all cardiac peaks (red circles) from the SG filtered signal (black line) in a). Then, a sliding-window was used to separate stable (black line) and respiratory motion peaks (blue line) in b). The median amplitude of 15 peaks was calculated to determine the presence or not of another successive one. This method leads to a strict delineation of the two periods. Finally, cardiac peak positions were interpolated during the blue area. The median of the previous cardiac cycles was calculated and reported during respiratory motion peaks (blue circles).

Figure 3. Respiratory motion quantification. Two coronal, axial and sagittal cardiac images at different moments of the breathing cycle (1: exhalation, 15: inhalation) are shown and their corresponding motion field map. Each color corresponds to a direction, the brighter the color, the more intense the movement, as indicated on the color code on the right. Three ROI were selected to analyze the motion in different parts of the heart region (A: liver, B: heart apex and C: right atrium). The results are represented in Table 3 for 7 mice.

Figure 4. Cardiac self-gated signal analysis before and after optimization of the peak detection algorithm. The previous R-R duration is reported as a function of R-R duration. With

a standard peak detection algorithm (red circle of Fig 1.a) three clusters appear (red, green, blue) in a). The red cluster corresponds to heart cycles of 145.9 +/- 4.9 ms duration. The green cluster corresponds to heart cycles 304.2 +/- 12 ms duration. The blue cluster corresponds to heart cycles of 446.7 +/- 57.5 ms duration. It means that one or two cardiac peaks are not detected for the green and the blue clusters respectively. The numbers of detected peaks per cluster is shown on the corresponding histogram.

The method of interpolation of the cardiac peaks based on the sliding-window algorithm enabled us to obtain a single cluster with an average cycle duration of approximately 147.1 +/- 7.3 ms b). The corresponding histogram is shown on the right. Cardiac self-gated data were analyzed during the entire 35-minute experiment.

Figure 5. Comparison between self-gated extrapolated data and ECG signal. Once synchronized on the first ECG cardiac peak, each cardiac cycle was compared to the one calculated with the self-gating method. The graph shows the differences ΔSGi-ΔECGi during a 35 minutes acquisition. The mean value for this experiment is 3.9 ±17ms. Dotted lines represent the 10% interval compared to the mean duration of a cardiac cycle.

Figure 6. 4D cardiac images. Extracted cardiac images obtained during the stable phase (top row) and during the respiratory motion interval (bottom row). Only 5 images in transverse and axial orientations are shown from the 30 cine images reconstructed. An average of 14176 +/- 2800 projections per image are used to reconstruct images of the stable phase and an average of 5596 +/- 1109 for the respiration motion interval.

The blood vessels in the liver (solid arrows) appear blurry on the bottom rows compared to the top rows due to the liver motion. On the other hand, the blood vessels above the heart (dotted arrows) are easily detected in both images.

Figure 7. Combination of cardiac data of stable phase and respiratory motion interval to reduce total acquisition time. Diastole (1st image of the 30 cine images reconstructed along cardiac cycle) and systole (15th image) are shown. The small movement of the heart allows the use of whole acquired projections to reconstruct 3D-cine images and to test increasing undersampling factor (b: x2, d: x4 and f: x8). These reconstructions are compared to the one with same number of projections extracted from stable phase (a, c and e). Data from mouse N°1 is used. The stable phase represents 72% of the experiments and respiratory motion interval

28%.

Figure 8. Bland-Altman graph of the ejection fraction for the two techniques.
Mean ejection fraction differences (%) of the standard technique (35-minute acquisition, stable phase only) minus the proposed technique (undersampled x8, whole dataset) were plotted against their mean EF (%), for the 7 mice.

Supplementary Material

Supplementary Material 1. Respiration motion cine movies. Movies showing 3D-cine images reconstructed along the respiratory cycle in the three directions (from left to right : coronal, axial and sagittal).

Supplementary Material 2. 3D-cine movies of the two cardiac reconstructions**.** The 2 videos correspond to the 35-minute acquisitions shown in Figure 5. On the left, projections only coming from the stable phase were used (14176 ± 2800 projections per image). On the right, the data come only from the respiratory motion interval (5596 ± 1109 projections).

List of abbreviations

- **UTE**: Ultra short Echo Time
- **SG**: Self-Gating
- **TA**: Acquisition Time
- **ECG**: ElectroCardioGram
- **USPIO**: Ultrasmall Super Paramagnetic Iron Oxyde
- **NR**: Number of Repetitions
- **SNR**: Signal to Noise Ratio
- **CNR**: Contrast to Noise Ratio
- **EDV**: End Diastolic Volume
- **ESV**: End Systolic Volume
- **EF**: Ejection Fraction
- **SD:** Standard Deviation

Data availability statement

In the spirit of reproducible research, the source code of the proposed method and instructions to download raw data will be made available at: https://github.com/CRMSB/CARDIET_4D_CARDIAC_CODE

Figure 1

Click here to access/download;Figure;Fig1.tif

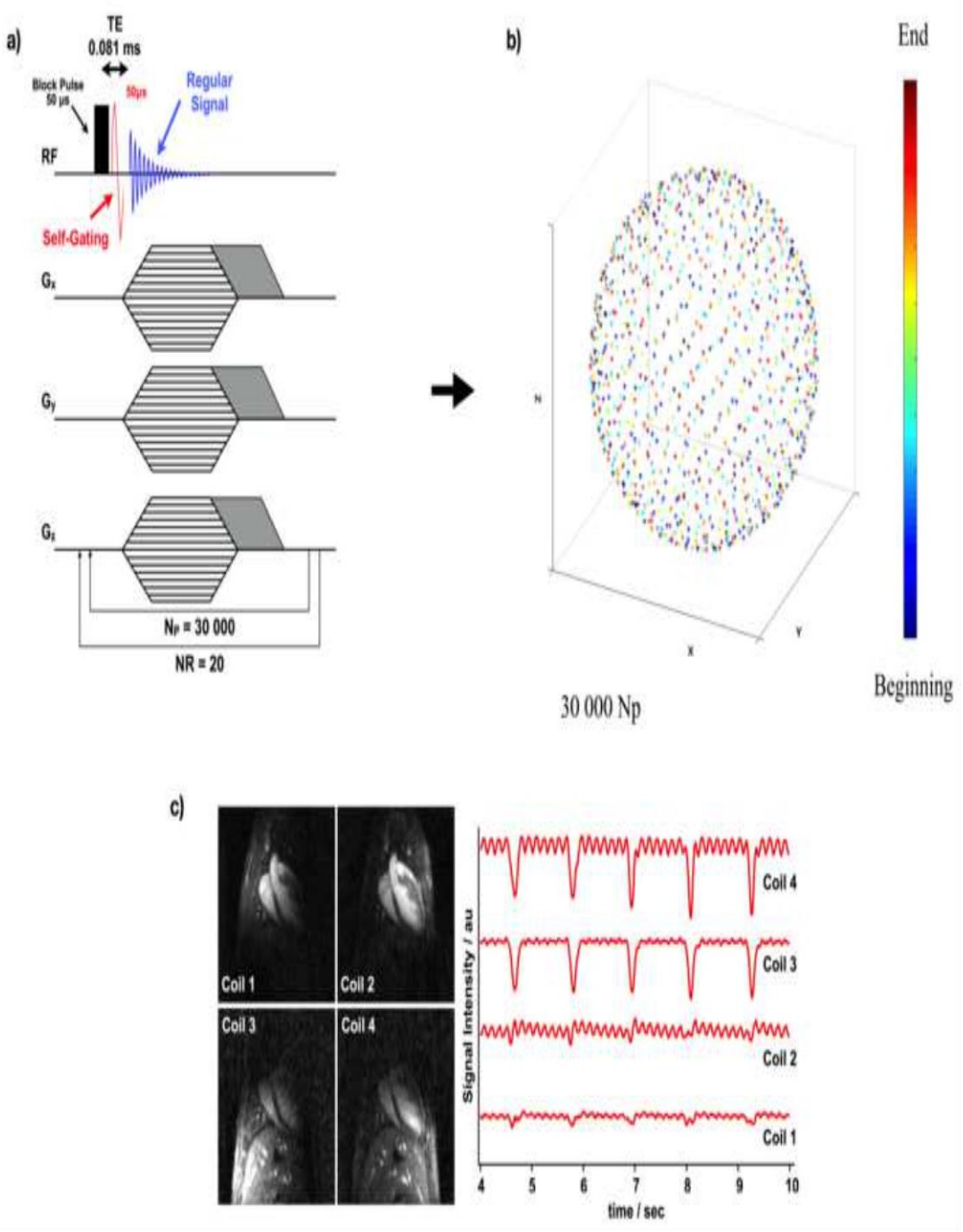


Figure 2

Click here to access/download;Figure;Fig2.tif

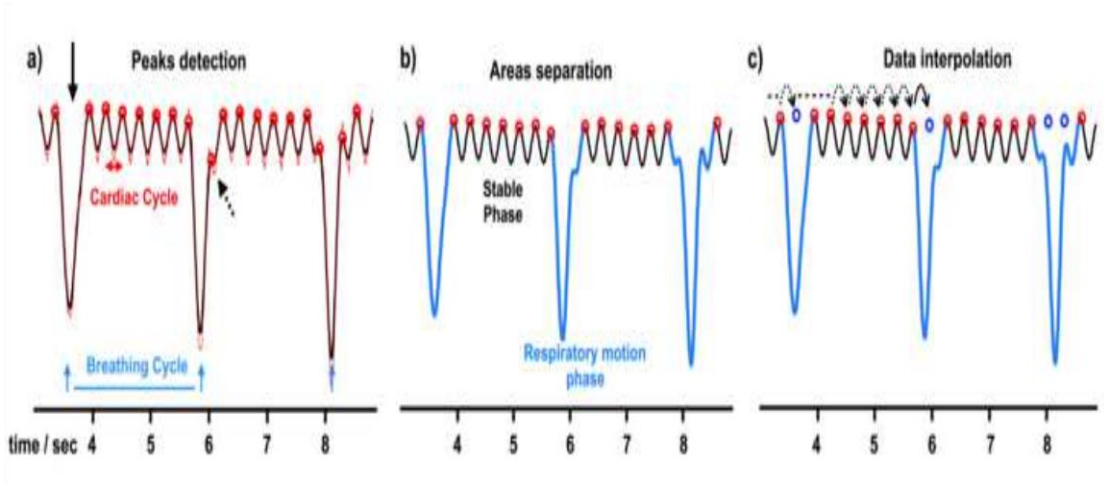


Figure 3

Click here to access/download;Figure;Fig3.tif

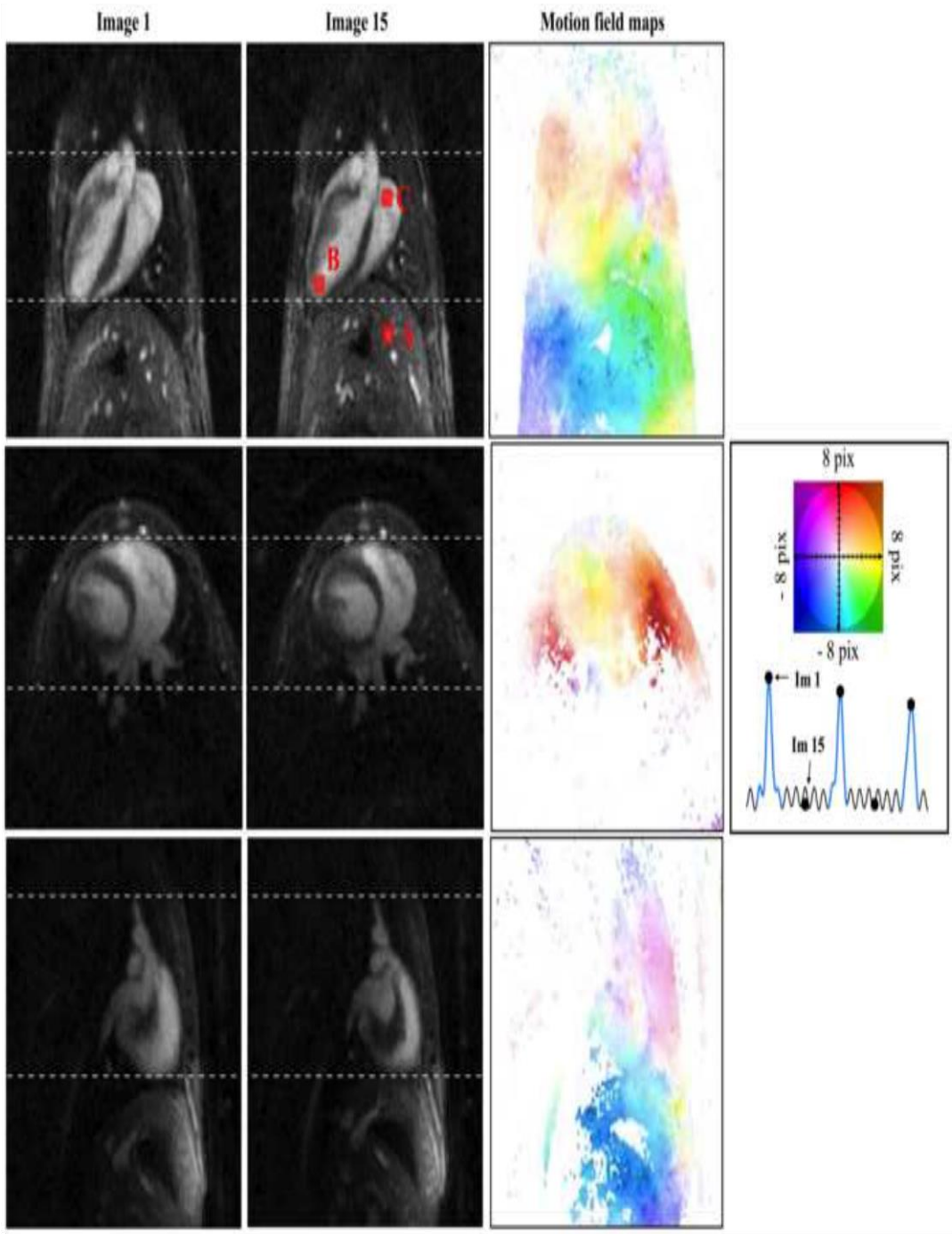


Figure 4

Click here to access/download;Figure;Fig4.tif

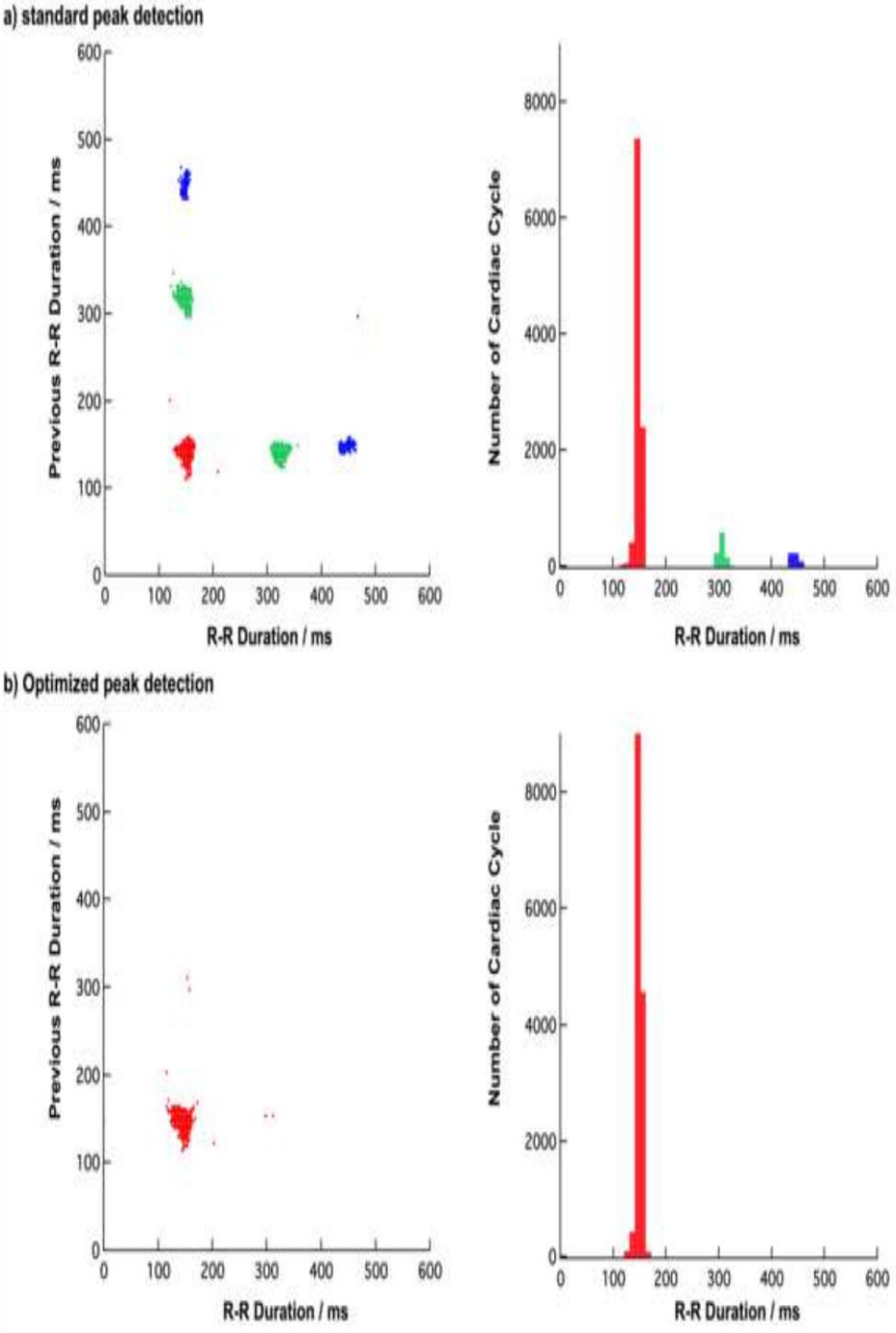


Figure 5

Click here to access/download;Figure;Fig5.tif ±

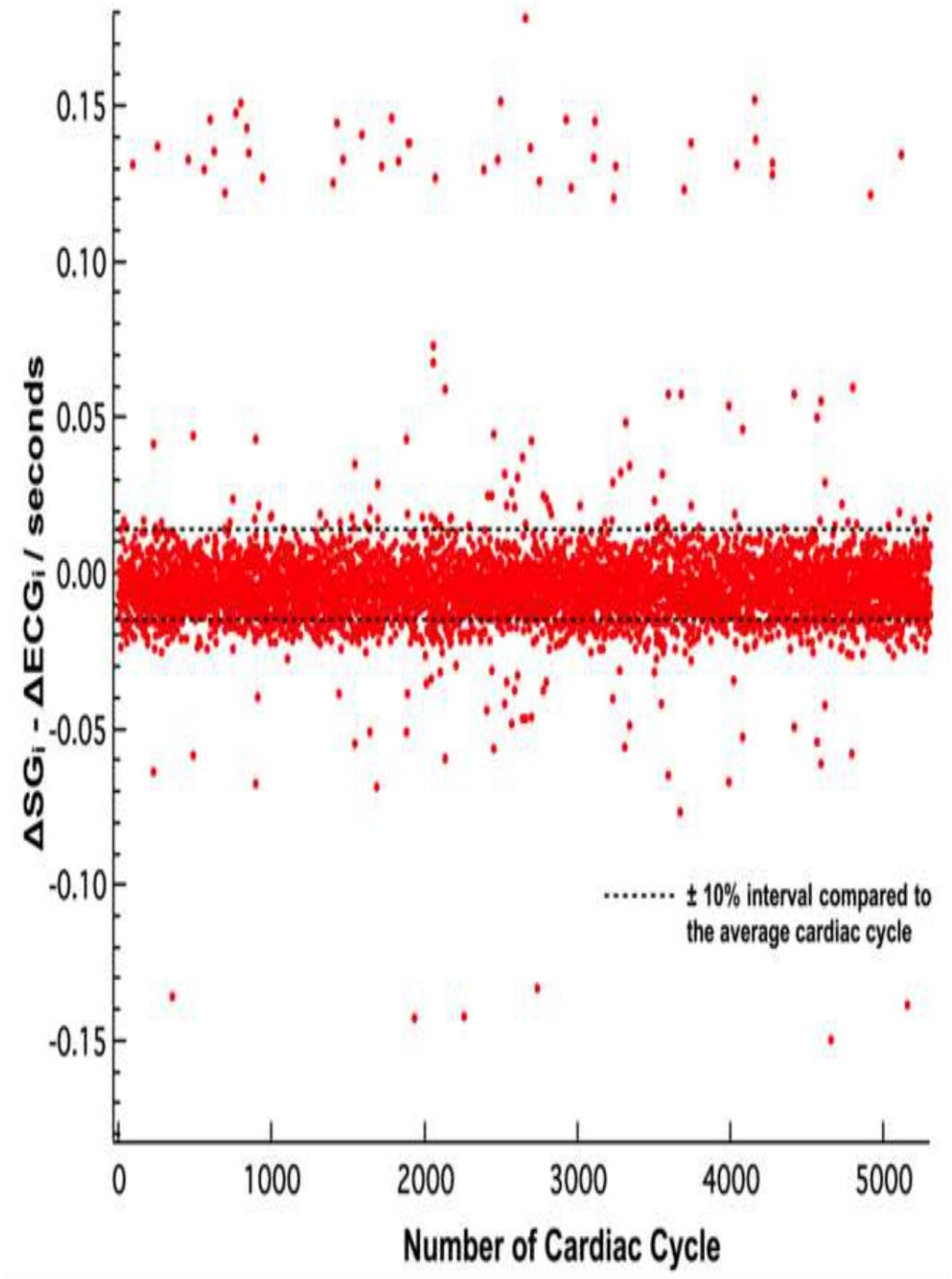


Figure 6

Click here to access/download;Figure;Fig6.tif

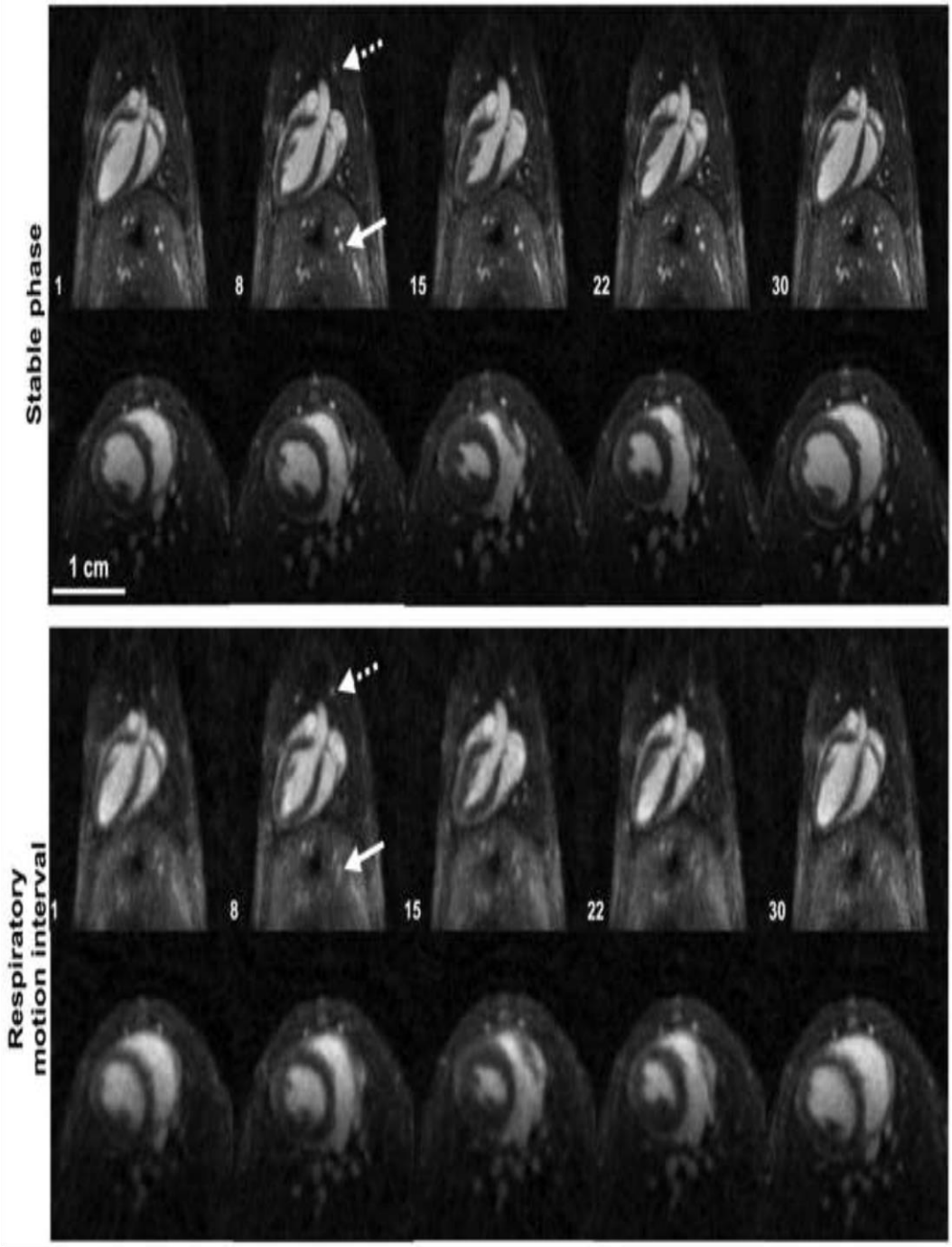


Figure 7

Click here to access/download;Figure;Fig7.tif

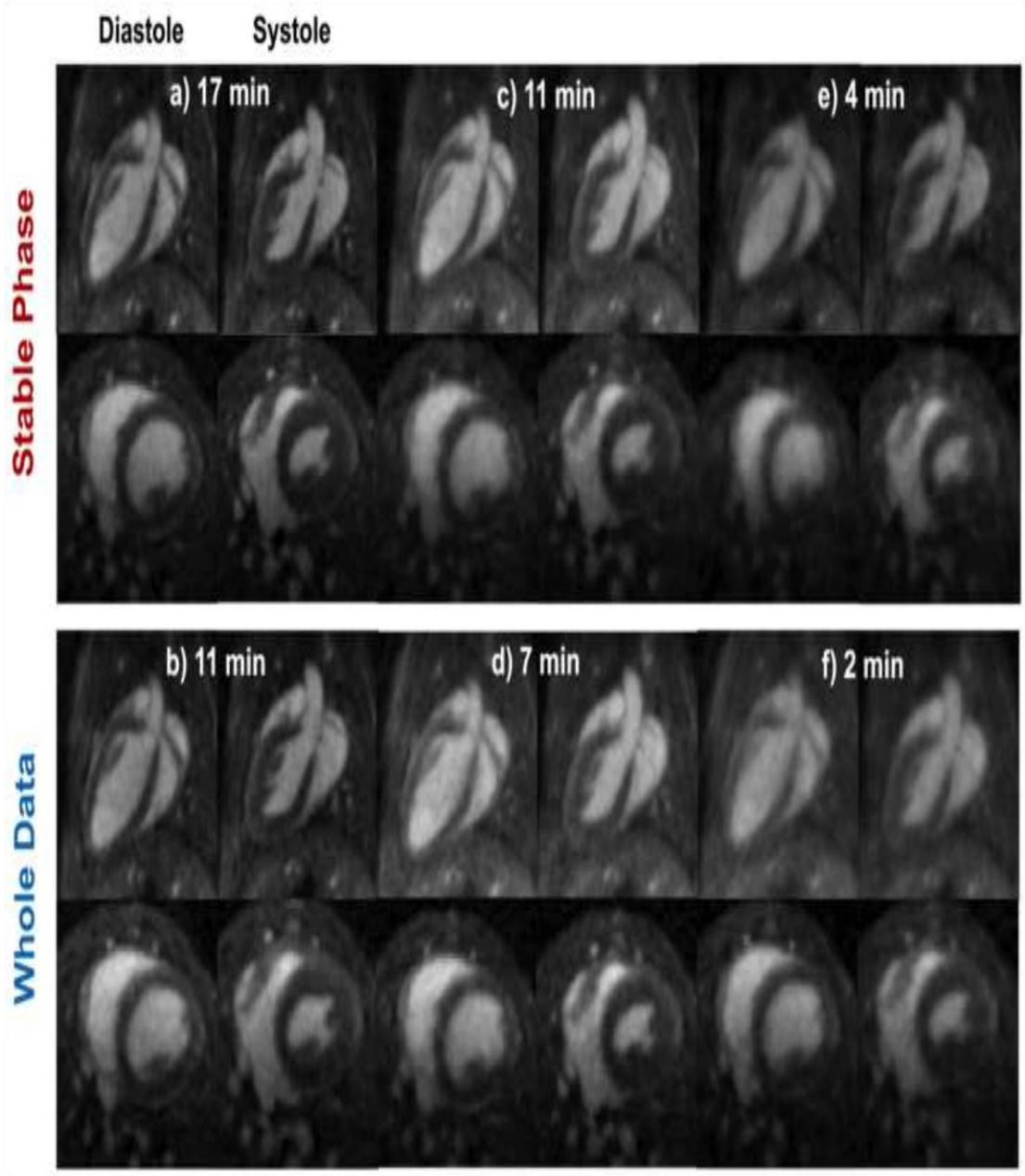
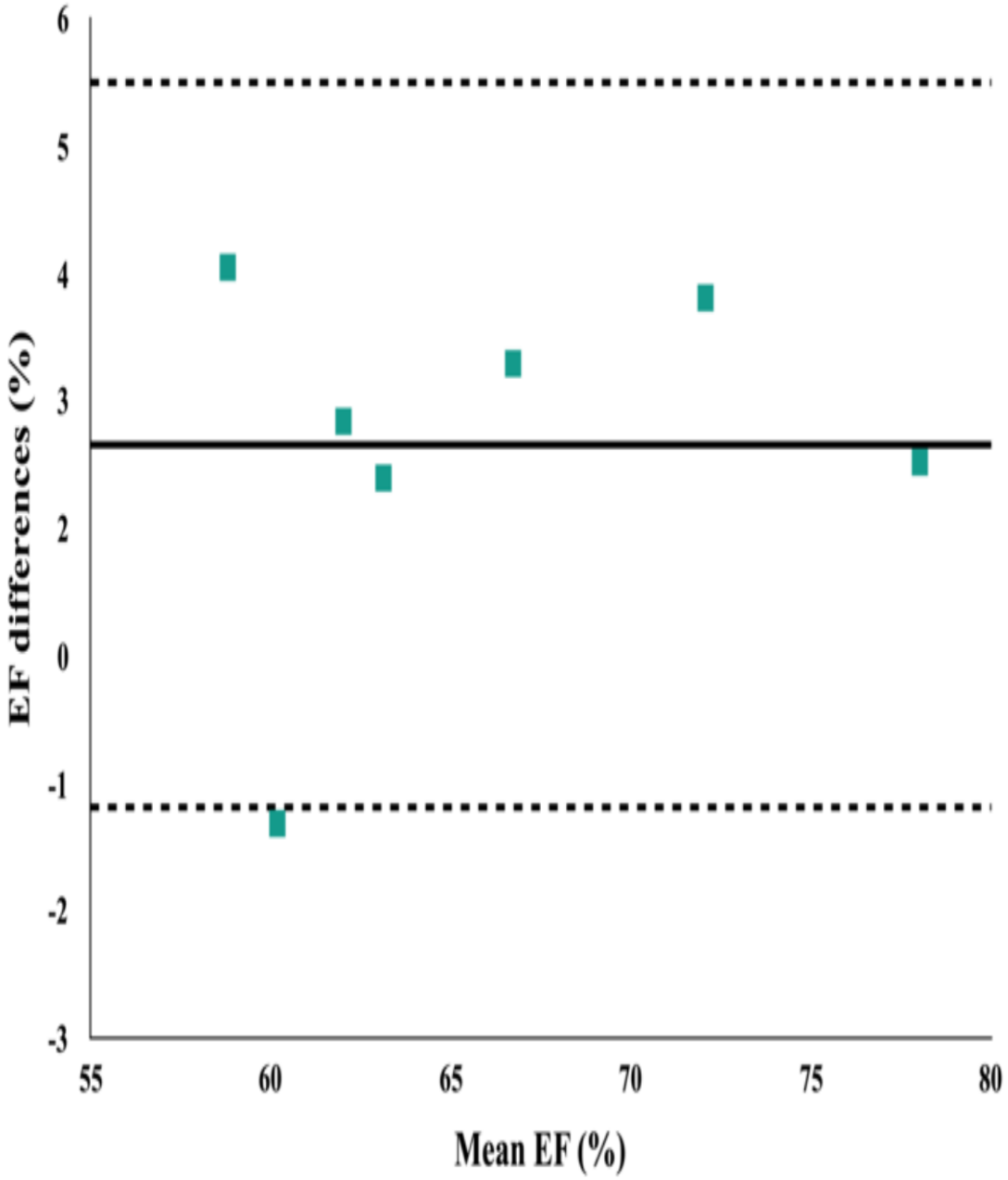


Figure 8

Click here to access/download;Figure;Fig8.tif



IOP Publishing Phys. Med. Biol. 65 (2020) 015003 (15pp) https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab563e

Physics in Medicine & Biology

IPEM Institute of Physics and Engineering in Medicine

PAPER

Optimizing 4D abdominal MRI: image denoising using an iterative back-projection approach

B Denis de Senneville[1,3], C R Cardiet[2], A J Trotier[2], E J Ribot[2], L Lafitte[1], L Facq[1] and S Miraux[2]

[1] 'Institut de Mathématiques de Bordeaux', University of Bordeaux/CNRS UMR 5251, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

[2] 'Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques', University of Bordeaux/CNRS UMR 5536, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex, France

[3] Author to whom any correspondence should be addressed.

E-mail: bdenisde@math.u-bordeaux.fr

Keywords: 4D-MRI, abdominal MRI, denoising, iterative back-projection

Supplementary material for this article is available online

RECEIVED
1 July 2019

REVISED
28 October 2019

ACCEPTED FOR PUBLICATION
8 November 2019

PUBLISHED
10 January 2020

Abstract

4D-MRI is a promising tool for organ exploration, target delineation and treatment planning. Intra-scan motion artifacts may be greatly reduced by increasing the imaging frame rate. However, poor signal-to-noise ratios (SNR) are observed when increasing spatial and/or frame number per physiological cycle, in particular in the abdomen.

In the current work, the proposed 4D-MRI method favored spatial resolution, frame number, isotropic voxels and large field-of-view (FOV) during MR-acquisition. The consequential SNR penalty in the reconstructed data is addressed retrospectively using an iterative back-projection (IBP) algorithm. Practically, after computing individual spatial 3D deformations present in the images using a deformable image registration (DIR) algorithm, each 3D image is individually enhanced by fusing several successive frames in its local temporal neighborood, these latter being likely to cover common independent informations. A tuning parameter allows one to freely readjust the balance between temporal resolution and precision of the 4D-MRI.

The benefit of the method was quantitatively evaluated on the thorax of 6 mice under free breathing using a clinically acceptable duration. Improved 4D cardiac imaging was also shown in the heart of 1 mice. Obtained results are compared to theoretical expectations and discussed. The proposed implementation is easily parallelizable and optimized 4D-MRI could thereby be obtained with a clinically acceptable duration.

1. Introduction

Due to its superiority on soft-tissue contrast and its non-invasive feature, MRI is an established modality in clinical routine. In particular, it has become a promising technique for imaging moving organs at the abdomen or cardio-thoracic level with the possibility of obtaining time-resolved 3D images (4D-MRI). Many applications can be considered, such as lung exploration and detection of lung nodules (Ohno *et al* 2017, Feng *et al* 2019), cystic fibrosis (Dournes *et al* 2016), or, to an even more complex degree, 3D-cine cardiac imaging (Jahnke *et al* 2006). 4D-MRI is also a tool of choice for planning sessions in radiation (Paganelli *et al* 2015, Jinsoo *et al* 2017) and high intensity focused ultrasound (HIFU) (Ferrer *et al* 2019) therapies of abdominal tumors: it thereby facilitates the prospective analysis of organ localisation on the therapeutic treatment and allows monitoring changes in target motion patterns during the treatment course (Stemkens *et al* 2016).

A wide range of approaches have been developed to obtain 4D-MRI images. The data needs to be re-ordered retrospectively in 3D according to the respiratory or cardiac cycles. For this purpose, the most recent approaches use self-gating techniques where a motion signal is extracted from the acquired data (Trotier *et al* 2016, Han *et al* 2017, Higano *et al* 2017). Then, to construct high-resolution 4D-MR data, both prospective gated imaging and retrospective binning methods have been explored in previous studies (Tryggestad *et al* 2013, Liu *et al* 2015,

© 2020 Institute of Physics and Engineering in Medicine

Stemkens *et al* 2015). For both prospective and retrospective binning, the challenge is to populate motion bins densely enough within an acceptable acquisition duration. Missing-data artefacts are frequenlty encountered and a large slice-thickness is generally mandatory to obtain sufficient field-of-view (FOV) and signal-to-noise ratio (SNR). These approaches are generally limited in spatial resolution, and super-resolution (SR) techniques have thus recently been proposed to compensate for large voxel sizes in acquired images (Van Reeth *et al* 2015, Chilla *et al* 2017, Freedman *et al* 2018): several low-resolution images containing independent information of the same region are fused using an iterative back-projection (IBP) to produce one high-resolution image. An intrinsic drawback of such SR-approaches is that it can not provide any additional information in image regions prone to unmoving tissues. Alternatively, sparse imaging has also been introduced and has enabled to obtain 5D cardiac information (3D images plus two distinct temporal dimensions representing cardiac and respiratory phases, respectively) with extension of XD-GRASP techniques (Feng *et al* 2018). These different techniques use specific k-space encoding, most often radial or spiral trajectories. These last methods are known to be more robust to motion. Further motion correction methods based on linear phase correction to all the acquired k-space have been introduced (Cheng *et al* 2012) and it can be coupled with acceleration technique to obtain free-breathing images in a wide range of applications (Cheng *et al* 2015, Zhang *et al* 2015, Chen *et al* 2017). In the latter approaches, the presence of movement due to breathing generates long acquisition times to obtain high spatial resolution images in 4D, preventing the use of this type of imaging in clinical routine. The complexity of reconstruction methods using self gating information, and/or compressed sensing reconstructions with multi-channel coils is also an issue that must be taken care of for the development of abdominal and cardiopulmonary MRI in clinical routine.

For all above-mentioned methods, multiple 2D or 3D images with sufficient SNR need to be acquired, which imposes several restrictions during MR-acquisition in terms of either: image FOV, spatial resolution, frame number, voxel sizes or acquisition duration. In the current paper, our approach is to put aside any SNR considerations during the MR-signal acquisition. A 4D-data set is acquired during the physiological motion cycle (breathing or cardiac) with a large FOV, privileged spatial resolution and frame number (thereby avoiding intra-scan motion artifacts, only inter-scan motion are present) and isotropic voxels. The consequential SNR penalty in reconstructed data is retrospectively addressed by adjusting the balance between temporal resolution and precision of the 4D-MRI, using an IBP strategy (Irani and Peleg 1993).

Our contribution is four-fold:

(i) An image-enhancement method is proposed to optimize 4D abdominal MRI: a 4D data set with a high spatio-temporal resolution is acquired during the physiological motion. Each 3D image are subsequently individually enhanced by fusing several successive frames—these latter being likely to contain common independent anatomical informations—using an IBP-strategy.
(ii) An input parameter—referred to as $\rho \in [0, 1]$ in the scope of this study—is introduced to freely adjust the balance between the precision (favored by increasing ρ toward 1) and the temporal resolution (favored by decreasing ρ toward 0) of the 4D output.
(iii) The performance of the proposed 4D image-enhancement method is quantitatively analysed in terms of both precision and accuracy in the thorax of 6 mice. Intrinsic limits of the method in the presence of complex organ deformations are illustrated in the heart of 1 mouse. Obtained results are compared to compressed sensing reconstructions and to theoretical expectations, and discussed.
(iv) The benefit of using multi-CPU, GPU (graphics processing unit) and computer cluster architectures is evaluated.

2. Materials and methods

2.1. Proposed retrospective 4D IBP-enhancement method

The proposed method (detailed in figure 1) consists of three successive steps:

- **Step #1—MR-acquisition/reconstruction:** A 4D-MRI with isotropic voxels and optimized spatial resolution/frame number is first acquired during the physiological motion cycle (i.e. breathing if the thorax is screened, cardiac cycle if it is the heart) (see section 2.1.1). In order to obtain each dynamic 3D image in a reduced scan time (thereby avoiding intra-scan motion artefacts), the amount of acquired data in the k-space has to be limited. This largely affects in turns the signal-to-noise ratio (SNR).
- **Step #2—Estimation of 3D organ deformations:** At this point, we have a set of low-SNR 4D data with optimized spatial resolution/frame number. 3D inter-scan spatial deformation present in the 3D images were individually estimated using a deformable image registration (DIR) algorithm (see section 2.1.2). Potential deformation perturbations in motion estimates induced by the presence of noise in input images were compensated.

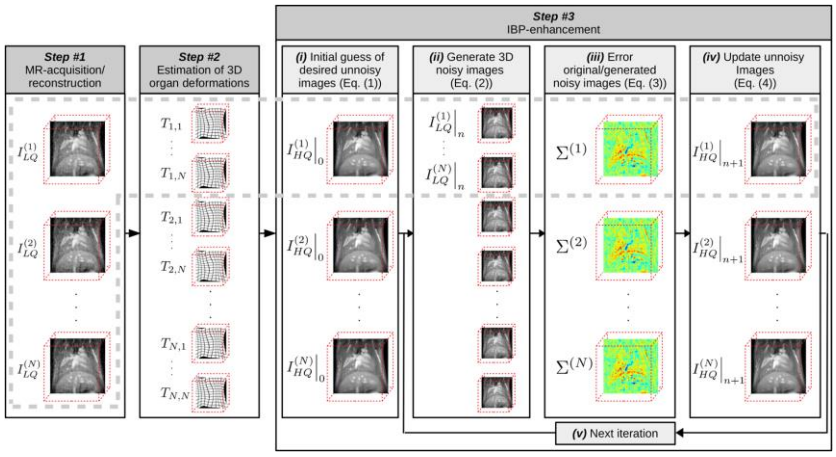


Figure 1. Data processing sequence designed for 4D abdominal MRI using the proposed IBP-algorithm. The dashed light-grey line encompasses data involved in the reconstruction of one single frame (here frame #1).

- **Step #3—IBP-enhancement:** Each 3D low-SNR image was individually enhanced by fusing several successive frames covering commmon informations using an IBP approach (Irani and Peleg 1993) (see section 2.1.3). Practically, we iteratively minimized differences between acquired 3D low-SNR images and images generated from back-registering a guess of the unnoisy image.

2.1.1. Step #1: acquisition of 4D data with optimized spatial resolution/frame number

A Self-Gated 3D UTE (ultrashort echo time) sequence was used, as described in section 2.2.2. For the rest of the manuscript, let N be the number of 3D noisy frames. We denote by $I_{LQ}^{(k)}$ the original 'low quality' (noisy) images (k is a time index, $k \in \{1, ..., N\}$). Assuming the periodicity of the breathing and cardiac activities, k is taken modulo N once it goes out the range $[0, N]$ in equations that follow.

2.1.2. Step #2: estimation of 3D organ deformations

$\forall (n, k) \in \{1, ..., N\}^2$, let $T_{n,k}$ be the 3D spatial transformation that allows registering the frame k (i.e. $I_{LQ}^{(k)}$, referred to as the 'moving image') onto the frame n (i.e. $I_{LQ}^{(n)}$, referred to as the 'reference image'). Both forward and backward non-rigid displacements (i.e. $T_{n,k}$ and $T_{n,k}^{-1}$) are mandatory for the achievement of Step #3. $T_{n,k}$ and $T_{n,k}^{-1}$ were estimated using a 3D optical flow (OF) algorithm (Zachiu *et al* 2015). Briefly, the OF-algorithm calculates non-rigid displacement between two imaging frames according to a transport equation, with an additional constraint on motion smoothness to model elastic organ deformation. An inverse consistency error (ICE), as defined by Christensen and Johnson (2001), was minimized in order to provide a pair of symmetric transformations $(T_{n,k}, T_{n,k}^{-1})$ for a given pair of frames indexed by (n, k).

At this point, it must be noticed that OF-estimates are inherently sensitive to the presence noise in OF-input (noisy) images. $\forall (n, k) \in \{1, ..., N\}^2$, the potential noise in forward transformations $T_{n,k}$ were reduced using the following two-steps process:

(i) Perturbations in $T_{n,k}$ arising from the presence of noise in 'moving images' (index k) could be easily reduced using a voxelwise temporal (along k) average-filter (kernel size $= 5$) applied on $T_{n,k}$, for each $n \in [1, ..., N]$ individually.

(ii) We could then take benefit of the assumption that $T_{n,n}$ has to be identically equal to 0 $\forall n \in [1, ..., N]$ (no organ motion): once filtered as done in (i), $T_{n,n}$ is filled by OF persistant biases arising from the presence of noise in the 'reference image' (index n). For any given n, $T_{n,n}$ thereby provides a voxelwise OF-bias map which was subtracted to $T_{n,k}$ $\forall k \in [1, ..., N]$ (practically: $T_{n,k} = T_{n,k} - T_{n,n}$, $\forall k \in [1, ..., N]$).

This two-steps process was performed for backward transformations $T_{n,k}^{-1}, \forall (n,k) \in \{1,...,N\}^2$, similarly.

2.1.3. Step #3: IBP image enhancement

We denote by $I_{HQ}^{(k)}$ the N the desired 'high quality' 3D images. We recall that each frame in $I_{HQ}^{(k)}$ is calculated by fusing several successive frames in I_{LQ} covering commmon informations. Practically, only successive frames contained in a sliding temporal window (centered on the working frame) were taken into account (let $\Delta T \geqslant 2$ be the size of this temporal window). We denote by $\rho \in [0,1]$ the ratio between the temporal window size and the total amount of frame N (we have $\rho = \frac{\Delta T}{N}$). We underline that ρ is a crucial user-defined parameter for the algorithm, and its impact on the overall results will be carrefully evaluated and discussed later.

An IBP algorithm (Irani and Peleg 1993) was employed in each 3D frame invidually in order to compensate for inherent numerical approximations arising from the application of 3D spatial transformations on images. We denote by $I_{HQ}^{(n)}\Big|_i$ the unnoisy guess (frame n) obtained at iteration i.

(i) An initial guess of the desired unnoisy image was first computed. For each frame $n \in [1,...,N]$, we computed the mean of noisy images contained in the above-mentioned temporal window (i.e. $I_{LQ}^{(k)}$, $\forall k \in \left[n - \frac{\Delta T}{2}, n + \frac{\Delta T}{2}\right[$), each image being registered onto the current position:

$$I_{HQ}^{(n)}\Big|_0 = \frac{1}{\Delta T} \sum_{k \in \left[n - \frac{\Delta T}{2}, n + \frac{\Delta T}{2}\right[} T_{n,k}\left(I_{LQ}^{(k)}\right). \tag{1}$$

The theoretical SNR improvement is analysed in appendix.

(ii) Noisy images $I_{LQ}^{(k)}\Big|_{i+1}$ ($k \in \left[n - \frac{\Delta T}{2}, n + \frac{\Delta T}{2}\right[$) which would be acquired if the guess was correct could then be estimated. To this end, the current guess of the unnoisy image $I_{HQ}^{(n)}\Big|_i$ was back-registered on each frame position using the 3D spatial deformations $T_{n,k}^{-1}$:

$$I_{LQ}^{(k)}\Big|_{i+1} = T_{n,k}^{-1}\left(I_{HQ}^{(n)}\Big|_i\right). \tag{2}$$

(iii) For each frame, the voxelwise differences between original and generated 3D noisy images could be calculated as follows:

$$\Sigma^{(n)} = \frac{1}{\Delta T} \sum_{k \in \left[n - \frac{\Delta T}{2}, n + \frac{\Delta T}{2}\right[} T_{n,k}\left(I_{LQ}^{(k)}\Big|_0 - I_{LQ}^{(k)}\Big|_{i+1}\right). \tag{3}$$

(iv) From a fixed-point scheme mimizing $\Sigma^{(n)}$, an updated unnoisy guess $I_{HQ}^{(n)}\Big|_{i+1}$ could be generated $\forall n \in \{1,...,N\}$:

$$I_{HQ}^{(n)}\Big|_{i+1} = I_{HQ}^{(n)}\Big|_i + \Sigma^{(n)}. \tag{4}$$

(v) The iterative process (ii)–(iv) was repeated ($I_{HQ}^{(n)}\Big|_i \rightarrow I_{HQ}^{(n)}$) until the relative variation of the residual error (i.e. the mean squared of $\Sigma^{(n)}$) fell below a pre-defined user threshold (noted ε). While a reduced value for ε may lead to an advantageous decrease of the residual error, it must also be high enough to prevent the algorithm to get caught in an infinite loop (for numerical precision considerations). In all presented experiments, a good compromise for $\varepsilon =$ has been found for a common value of 10%.

Note that, for the completion of all frames, the total number of forward/backward transformation pairs ($T_{n,k}$, $T_{n,k}^{-1}$) involved in equations (1)–(3) reached $\frac{N \times (N-1)}{2}$ using a temporal window size $\Delta T = N$. For computation time considerations, only needful pairs of transformations were pre-calculated in Step #2 and stored in random access memory (RAM) for fast access.

2.2. Experimental validation

Both the precision and the accuracy of the 4D outputs were quantitatively evaluated on the abdomen of 6 mice under free-breathing. The performance of the method was subsequently analysed on the heart of one mouse.

2.2.1. Experimental setup

Experiments were performed on a 7T Bruker Biospec system (Ettlingen, Germany), using a 4-phased array coil in a volume configuration (19 × 25.5 mm diameter, Rapid Biomedical). Acquisitions were performed on a group

of healthy mice (C57BL/6, body weights = 19–25 g, Charles River, France). All experimental procedures were approved by the Animal Care and Use Institutional ethics committee of Bordeaux, France (approval no. 5012032-A). The respiration was monitored using a balloon placed on the mouse abdomen. Respiratory rhythm was stabilized at 100 inspirations per minute and anesthesia was regulated by modifying the proportion of isoflurane inhaled. Before mouse positioning facing up in the magnet, 100 μmol Fe/kg of ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Ferumoxytol, AMAG Pharmaceuticals) was injected through the tail vein to decrease the blood T1 longitudinal relaxation time and obtain a high blood signal.

2.2.2. MR protocol

A radial 3D self-gated UTE sequence (Cardiet *et al* 2019) was used to perform the acquisitions with the following parameters: Repetition time/Echo time (TR/TE) = 3.5/0.081 ms, excitation pulse/duration/angle = bloc pulse/0.05 ms/15°, field-of-view = 22.5 × 22.5 × 22.5 mm^3, matrix = 128 × 128 × 128, resulting in an isotropic voxel size of 176 μm, receiver bandwidth = 100 kHz. The number of samples per projection is equal to 75: 64 (matrix size) + 6 (ramp compensation) + 5 (Self-Gating samples). The radial acquisition scheme corresponding to 30 000 projections was repeated 40 times (with the number of repetitions noted NR) corresponding to a total acquisition duration of 70 min.

The self-gating signal, as already described in Hoerr *et al* (2013) and Trotier *et al* (2016), enables to identify respiratory and cardiac cycles. With the same data, cardiac or respiratory cine frames can be reconstructed. To do this, the k-space data were attributed, retrospectively, to the corresponding cine frame, according to their temporal position within the respiratory or cardiac cycle in order to generate 40 frames per breathing cycle or 30 frames per cardiac cycle.

To reconstruct the undersampled images, the 35 first minutes (NR = 20) and the 17 first minutes (NR = 10) and the 8 first minutes (NR = 5) of the acquired data were used.

2.2.3. Performance assessment in the thorax of 6 mice

Spatial analysis

All data acquired during the stable phase of the respiration cycle (from the 70 min acquisition time image, NR = 40) were summed retrospectively in order to produce a gold-standard high resolution 3D image. Then, the performance of the proposed approach could be assessed by evaluating the peak-SNR (pSNR) between the 3D enhanced output obtained at the stable phase of the exhalation and the gold-standard. For this purpose, for images with normalised intensity (values in the range $[0, 1]$), the pSNR can be obtained as follows:

$$\mathrm{pSNR} = 10 \times \log\left(\frac{1}{\mathrm{EQM}}\right). \tag{5}$$

EQM being the mean quadratic error between our output and the goldstandard, obtained after image registration (using an algorithm which aims at maximizing edge alignment between the images being registered (Denis de Senneville *et al* 2016), in order to prevent any impact on the EQM) and intensity standardization (Nyul and Udupa 1999) (an histogram matching of order 2 was employed (Christensen 2003)).

Temporal analysis

A signal intensity drop was observable in the lung at the end of the inhalation, presumably caused by the variation of proton density per voxels along breathing. The accuracy over time was evaluated by analysing time-intensity curves (TIC) calculated over a cubic region of 15 × 15 × 15 voxels (noted Γ) located in the lung. The TIC, applied on a given 4D image I, can be calculated as follows:

$$f_{I,\Gamma}(n) = \frac{1}{|\Gamma|}\sum_{\vec{r}\in\Gamma} I_{HQ}^{(n)}(\vec{r}) \tag{6}$$

$\vec{r} \in \Omega$ being the spatial location, Ω the image coordinates domain, n the time index, and $|\Gamma|$ the number of voxels in Γ ($|\Gamma| = 15^3$ in the current study).

The signal bias could then be evaluated by computing the mean absolute error (MAE) between TICs resulting from original ($f_{I_{LQ},\Gamma}(n)$) and enhanced ($f_{I_{HQ},\Gamma}(n)$) data-sets, over the N frames of the observed physiological cycle, as follows:

$$\mathrm{MAE} = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N}\left|f_{I_{LQ},\Gamma}(n) - f_{I_{HQ},\Gamma}(n)\right|. \tag{7}$$

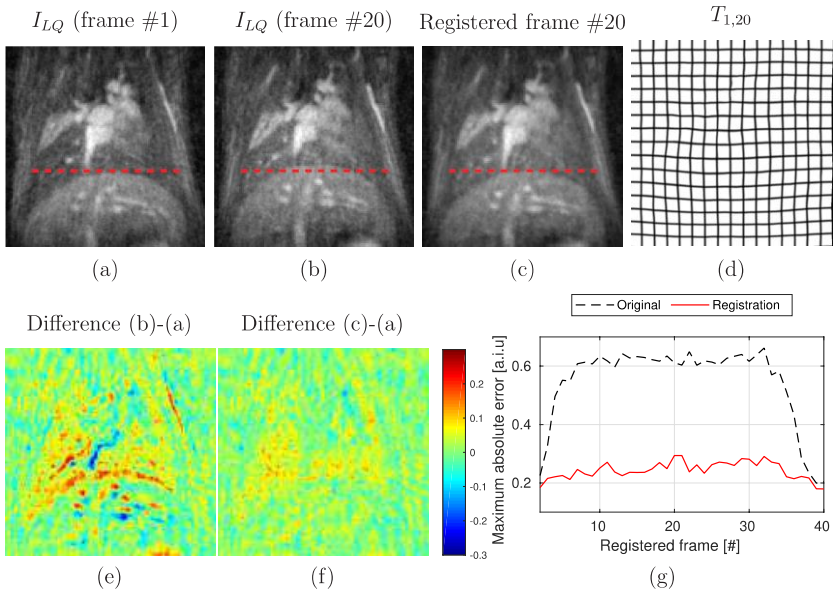


Figure 2. Typical registration results obtained using the implemented OF-algorithm (Step #2, see section 2.1.2) on the thorax of a mouse (acquisition duration = 35 min). The original input noisy images obtained at the begining (a) and at the end of the exhalation (b) are reported. (c) shows the image in (b) registered on position in (a) using the implemented optical-flow algorithm. Note that the displacement in the liver/lung interface can be observable thanks to the red dashed lines in ((a)–(c)). The estimated spatial deformation field is reported in (d). The voxelwise image difference obtained before (e) and after image registration (f) are reported. The maximum absolute difference is reported in (g) for each of the 40 frames before (black dashed plot) and after (red plot) image registration. (a) I_{LQ} (frame #1). (b) I_{LQ} (frame #20). (c) Registered frame #20. (d) $T_{1,20}$. (e) Difference (c)–(a). (f) Difference (b)–(a).

Comparison with compressed sensing techniques

Two compressed sensing strategies (referred to as 'CS-[1-2]') were analysed:

(i) **CS-1:** each 3D frame in the time sequence was individually reconstructed using a L_1-Wavelet regularization.
(ii) **CS-2:** the complete 4D data set was reconstructed using a L_1-Wavelet regularization for both spatial and temporal dimensions.

Compressed sensing reconstructions were performed using the Berkeley Advanced Reconstruction Toolbox (BART, DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.592960). The estimation of the coil sensitivity was performed using the ESPIRiT calibration approach (Uecker *et al* 2014). A manual tuning of regularization parameters was performed and only best achievable results are reported in this study.

Statistical analysis

A Wilcoxon paired test was carried out in order to study whether pSNR and MAE differences are statistically significant between original, Compressed sensing and IBP-enhanced data sets, and between all pairs of tested ρ values. A significance threshold of $p = 0.05$ was used.

2.2.4. Performance assessment in the heart of a mouse

A qualitative analysis was performed as follows: we first observed mis-registered areas by analysing image difference between the images being registered. Subsequently, intensity biases on enhanced images were analysed on voxelwise difference maps calculated between original and enhanced images.

Note that the use of a goldstandard image was hardly feasible in the heart (insufficient steady periods were present in the cardiac motion pattern), preventing pSNR calculations in the scope of this experiment.

2.2.5. Benchmark

Above-mentioned performance indicators were evaluated for acquisition durations of 8, 17 and 35 min and for ρ values of 5%, 20% and 100%.

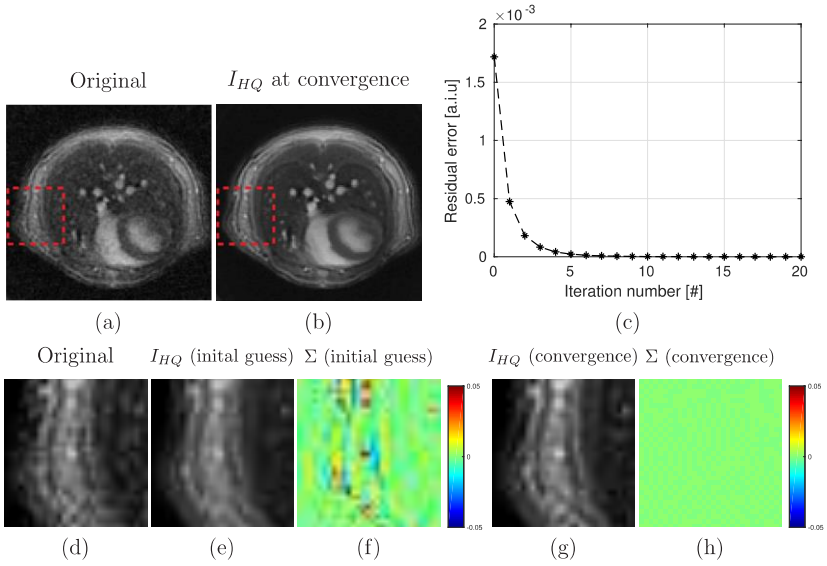


Figure 3. Typical example of the IBP-enhancement (Step #3, see section 2.1.3) of an image acquired on the abdomen of a mouse during the stable phase of the exhalation. (a) original image (acquisition duration = 35 min, $\rho = 100\%$), (b) IBP-enhanced image at convergence, (c) residual error as a function of the iteration number. The original image (d), the initial guess (e) and its corresponding residual error map at (f), the guess at convergence (g) and its corresponding residual error map (h) are emphasized within a region of interest delimited by the red dashed rectangles in ((a) and (b)). Note that units in ((c), (f) and (h)) are arbitrary intensity units (a.i.u). (a) Original. (b) I_{HQ} at convergence. (d) Original. (e) I_{HQ} (inital guess). (f) Σ (initial guess). (g) I_{HQ} (convergence). (h) Σ (convergence).

Note that, for the thorax experiment, ρ values of 5%, 20% and 100% corresponded to temporal sliding windows sizes ΔT of 2, 8 and 40 frames, respectively. For the heart experiment, it corresponded to $\Delta T = 2, 6$ and 30 frames, respectively.

2.2.6. *Hardware and implementation*

We evaluated the computational overhead of our method using two different hardware architectures:

Test platform #1

This platform employed commodity CPU/GPU hardwares. An Intel 2.5 GHz i7 workstation (Quad-core) with 32 GB of RAM was used. The GPU was a NVidia GeForce GTX 770 with 2 GB of dynamic random-access memory (NVIDIA, Santa Clara, CA, USA). We separately tested three hardware configurations: (i) OF-registration tasks were performed by the CPU only (each individual OF-registration being multi-threaded on the four available CPU); (ii) registration tasks were performed by the GPU only; (iii) OF-registration tasks were split into two groups, each group being respectively tackled simultaneously by the CPU and the GPU (the size of each group was optimized for an optimal hardware utilisation).

Test platform #2

This platform was a computer cluster with 9 nodes of Intel Xeon E5-2680 2.5 GHz (2 Dodeca-core) with 128 GB of RAM.

The implementation was performed in C++ and parallelized through multi-threading. The GPU implementation was realized using the compute unified device architecture (CUDA) (NVIDIA 2008).

3. Results

3.1. Performance assessment in the thorax of 6 mice

A visualization of typical OF-registration results obtained in the thorax of a mouse is reported in figure 2. The implemented OF-algorithm estimated a spatially regular elastic deformation (mainly head-foot, as expected), as shown in figure 2(d). The maximum absolute difference between the reference and the registered image

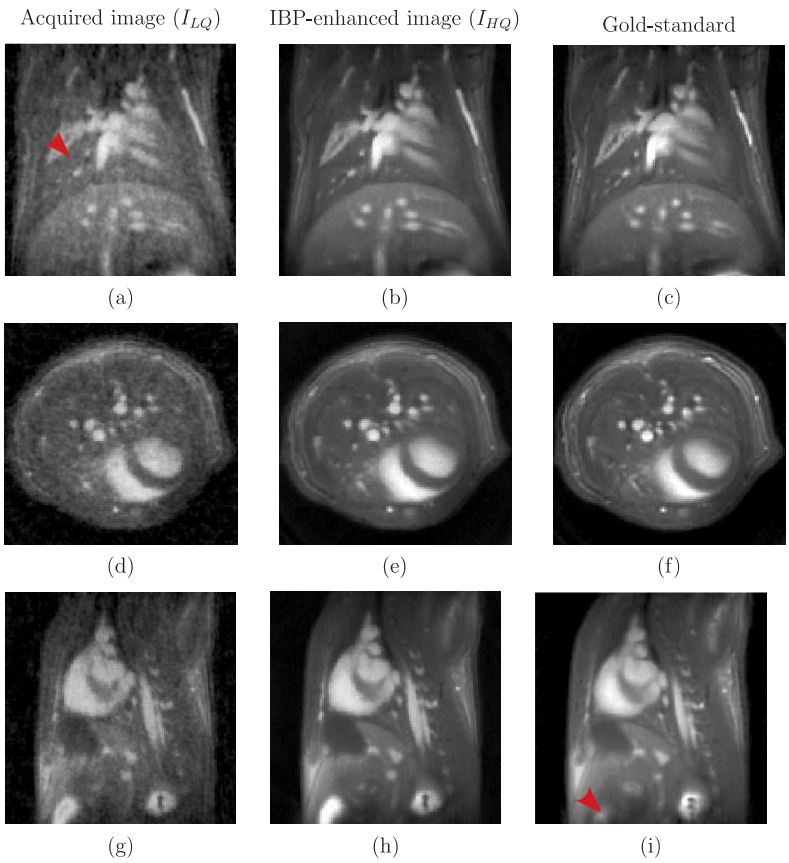


Figure 4. Typical results obtained on the thorax of a mouse during the stable phase of the exhalation. The original (left column, acquisition duration = 17 min), the corresponding IBP-enhanced (center column, $\rho = 100\%$) and the goldstandard images (right column) are shown. Coronal, transversal and sagittal images are displayed in the 1st, 2nd and 3rd lines, respectively.

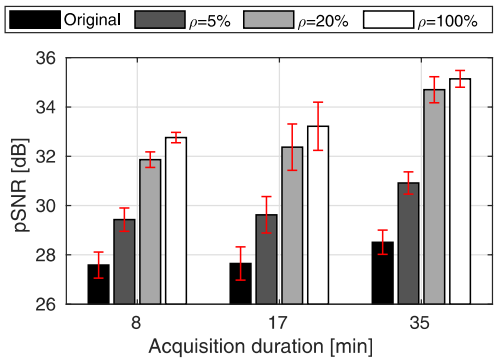


Figure 5. Summary of pSNR values obtained for various acquisition durations (8, 17 and 35 min) and ρ values of 5%, 20% and 100%. Standard deviations over the 6 mice are given by the size of the red error bars.

Table 1. Summary of pSNR and MAE numerical values obtained for various acquisition durations (8, 17 and 35 min) and all tested reconstruction methods.

	Experiment					
	8 min		17 min		35 min	
Reconstruction	pSNR	MAE ($\times 10^{-4}$)	pSNR	MAE ($\times 10^{-4}$)	pSNR	MAE ($\times 10^{-4}$)
Original	27.3 ± 1.1	0 ± 0	27.4 ± 1.3	0 ± 0	28.3 ± 1	0 ± 0
IBP [$\rho = 5\%$]	29 ± 1	34 ± 7	29.3 ± 1.5	34 ± 15	30.7 ± 0.9	25 ± 5
IBP [$\rho = 20\%$]	31.3 ± 0.9	47 ± 14	31.9 ± 1.8	47 ± 19	34.3 ± 1.1	37 ± 14
IBP [$\rho = 100\%$]	32 ± 0.7	199 ± 45	32.6 ± 1.9	195 ± 43	34.7 ± 0.6	194 ± 41
CS-1	28.4 ± 1.4	40 ± 14	28.8 ± 1.1	42 ± 9	29.5 ± 1.1	49 ± 8
CS-2	29.7 ± 1.4	49 ± 14	29.6 ± 1	49 ± 9	29.8 ± 1	53 ± 6

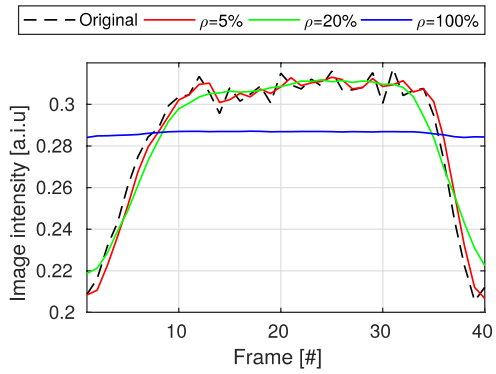


Figure 6. Time intensity curves obtained in a region of $15 \times 15 \times 15$ voxels located in the lung a mouse (red arrow in figure 4(a)) for ρ values of 5%, 20% and 100%.

decreased by 60% when the OF-based registration was applied (figure 2(f)), even for two images associated to opposite instants of the breathing cycle (i.e. $I_{LQ}^{(1)}\big|_0$ and $I_{LQ}^{(20)}\big|_0$). This maximum absolute difference remained almost constant throughout the complete breathing cycle and did not exceed the basal level (see figure 2(g)), demonstrating steady performance of the employed OF algorithm.

The image quality visually improved with an increasing iteration number in the IBP algorithm, as shown in figures 3(d), (e) and (g). The corresponding voxelwise error decreased accordingly (see figures 3(f) and (h)). The residual error, as a function of the iteration number, depicted a strict decrease toward zero (figure 3(c)) showing the convergence of the implemented fixed point scheme (equation (4)). At convergence, figure 4 shows that the enhanced image obtained at the end of the exhalation (figures 4(b), (e) and (h)) was visually more similar to the gold-standard (figures 4(c), (f) and (i)) as compared to the original one (figures 4(a), (d) and (g)). Videos of typical IBP-enhanced 4D images (acquisition duration = 8 min, $\rho = 100\%$) are provided in supplemental data (stacks.iop.org/PMB/65/015003/mmedia). This visual inspection is confirmed in figure 5 and table 1 for all tested mice. Only the following test did not shown statistically significantly different pSNR values: (35 min/$\rho = 20\%$) versus (35 min/$\rho = 100\%$) ($p = 0.16$). For all other scenarios, the pSNR significantly increased for increased ρ value, for all tested acquisition durations ($p < 0.03$). Using the proposed approach, an acquisition duration of 8 min led to a pSNR higher than the one obtained on the original image with an acquisition duration of 35 min. Figures 6 and 7 provide a temporal analysis of the data. The signal in the lung drop during the exhalation, as shown by the black dashed line in figure 6. Although the time intensity curve obtained for $\rho = 5\%$ visually fitted nicely this trend (red line), this were not the case at the end of inhalation for $\rho = 20\%$ (green line), and even worse for $\rho = 100\%$ (black line. No temporal variation was screened here). These observations are confirmed for all tested mice and acquisition durations in figure 7. The proposed IBP approach is compared with several up-to-date compressed sensing strategies in figure 8. It can be observed that both pSNR (figures 8(e)) and MAE (figure 8(f)) values were better using combined the spatio-temporal regularization strategy (CS-2) as compared to the frame-by-frame based strategy (CS-1). One can notice that, by setting $\rho = 20\%$, a significantly higher pSNR was

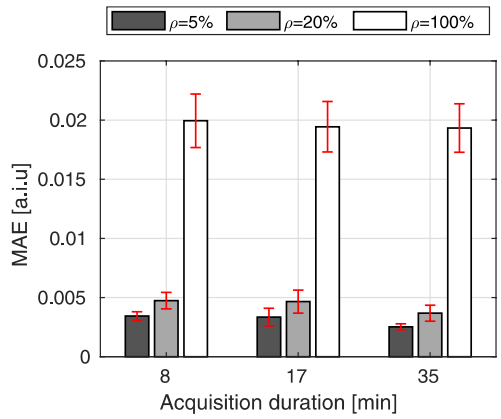


Figure 7. Summary of MAE (as defined in equation (7)) obtained for various acquisition durations (8, 17 and 35 min) and ρ values of 5%, 20% and 100%). Standard deviations over the 6 mice are given by the size of the red error bars.

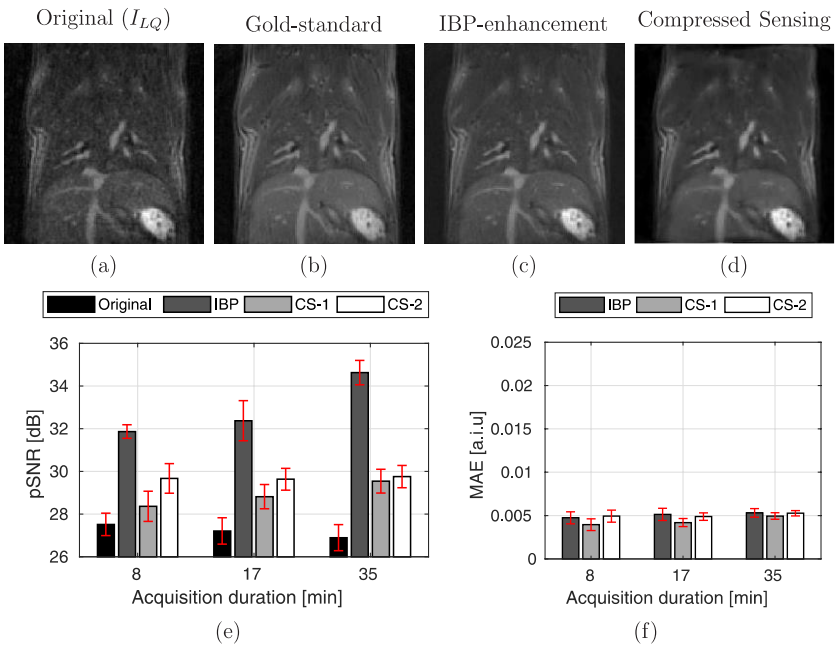


Figure 8. Typical results obtained using IBP and compressed sensing approaches. (a) Original image (acquisition duration = 8 min), (b) gold-standard image, (c) IBP-enhanced image ($\rho = 20\%$), (d) compressed sensing reconstruction (CS-2). pSNR and MAE values are summarized for each tested reconstruction methods (original, IBP with $\rho = 20\%$ and compressed sensing values) for various acquisition durations (8, 17 and 35 min) in (e) and (f), respectively. Standard deviations over the 6 mice are given by the size of the red error bars. (a) Original (I_{LQ}). (b) Gold-standard. (c) IBP-enhancement. (d) Compressed sensing.

obtained using the proposed IBP approach ($p < 0.03$), as compared to CS-1 and CS-2, together with a similar MAE penalty ($p > 0.3$).

3.2. Performance assessment in the heart of a mouse

A visualization of typical OF-registration results obtained in the heart of a mouse is reported in figure 9. The implemented OF-algorithm estimated a complex local deformation, as shown in figure 9(d). The maximum

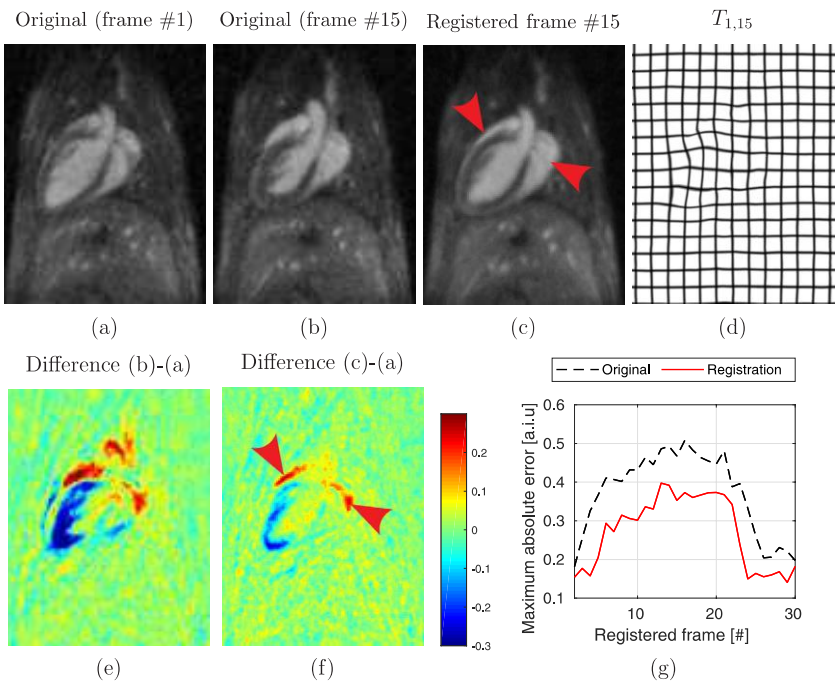


Figure 9. Typical registration results obtained using the implemented OF-algorithm (see section 2.1.2) on the heart of a mouse. The original input noisy images are reported for two different instants of the cardiac cycle in (a) and (b). (c) Shows the image in (b) registered on position in (a) using the implemented OF algorithm.The estimated spatial deformation field is reported in (d). The voxelwise image difference obtained before (e) and after image registration (f) are reported. Note that high values in (f) are obtained in mis-registered areas (see red arrows in (c) and (f)). The maximum absolute difference is reported in (g) for the individual registration of all acquired frames onto the image in (a) before (black dashed plot) and after (red plot) image registration. (a) Original (frame #1). (b) Original (frame #15). (c) Registered frame #15. (d) $T_{1,15}$. (e) Difference (b)–(a). (f) Difference (c)–(a).

absolute difference between the reference (reported in figure 9(a)) and the registered image (reported in figure 9(b)) decreased by only 20% when the OF-based registration was applied (figure 9(f)). The maximum absolute difference increased during the cardiac cycle, even approaching the values obtained when no registration was applied, demonstrating poor performance of the employed OF algorithm for images prone to complex deformations.

Figure 10 displays the performance of IBP-enhancement for ρ values of 5%, 20% and 100%. For ρ values of 5% and 20%, voxelwise image differences between original and IBP-enhanced images shown comparable values in the heart and in the surrounding tissues (see figures 10(e) and (f)). This was however not the case for $\rho = 100\%$: large image differences are observable in figure 10(g), especially in areas pointed by red arrows. Note that these regions match nicely mis-registered areas (see red arrows in figures 9(c) and (f)).

3.3. Computational request

A computational benchmark of our implementations of the proposed reconstruction strategy, obtained for different ρ values using our two test platforms, is provided in table 2. As expected, the computation time greatly benefited from our combined CPU/GPU implementation, and huge speed-up could be obtained using the computer cluster. About 15 min were necessary to enhance 40 frames of $128 \times 128 \times 128$ voxels (the thorax MR-scan) with $\rho = 5\%$ using our commodity hardware. A computer cluster complete the same task within less than a minute. While around one hour was needed using our commodity hardware for $\rho = 100\%$, three minutes only were mandatory using our computer cluster.

4. Discussion

The strategy consists of privileging spatial resolution/frame number of the acquired MR-data as well as isotropic voxel sizes and large FOV, the consequential SNR penalty being adressed using an IBP approach. The benefit of

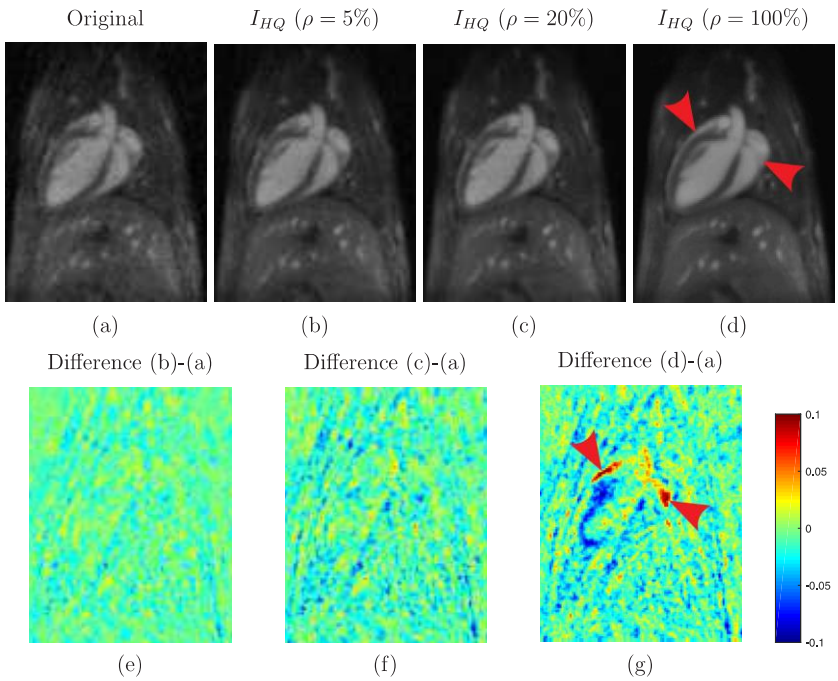


Figure 10. IBP-enhanced image of the heart of a mouse. The original (a) and the IBP-enhanced images obtained for ρ values of 5% (b), 20% (c) and 100% (d) are shown. The voxelwise image difference between the original image and the IBP-enhanced images obtained for ρ values of 5% (e), 20% (f) and 100% (g) are reported. (a) Original. (b) I_{HQ} ($\rho = 5\%$). (c) I_{HQ} ($\rho = 20\%$). (d) I_{HQ} ($\rho = 100\%$). (e) Difference (b)–(a). (f) Difference (c)–(a). (g) Difference (d)–(a).

the increased frame number is two-fold: first, reduced scan times allows limiting intra-scan motion artifacts. Second, the temporal resolution is converted into SNR thanks to the IBP strategy.

The proposed IBP approach acts like an 'improved' temporal filter in the sense that it is able to compensate for spatial organ deformations, and ensuing interpolation biases. The input parameter ρ controls the kernel size (ΔT) of this average filter and, by the way, its cut-of-frequency. ρ thereby allows adjusting the balance between the precision gain and the inherent resulting penalty on the output accuracy. Practically, the algorithm is prone to catch high temporal frequencies of the signal for low ρ values (see red curve in figure 6). Conversely, any temporal signal variations not attributed to motion may be dropped for $\rho = 100\%$ (see blue curve in figure 6).

In theory, the overall precision gain (i.e the noise standard deviation reduction) is equal to $\sqrt{\Delta T}$ (see appendix). In return for the above-mentioned precision benefit, a penalty factor of ΔT is applied on the temporal resolution of signal variations not attributed to motion. On the thorax experiments, it is interesting to note that a moderate ρ value of 5% (which corresponded to a temporal window of 2 frames) improved greatly the pSNR (by $\simeq$2 dB, which matched the theoretical SNR improvement ratio of $\sqrt{2}$ arising from equation (A.1)): this rendered the pSNR obtained using an acquisition duration of 8 min greater than the one obtained using an acquisition duration of 35 min without IBP-enhancement (see figure 5). This was achievable together with a moderate impact on the output accuracy: a penalty factor of 2 was applied on temporal signal variations not attributed to motion (see the red curve in figure 6).

The input parameter ρ has thus to be chosen according to the final practical application: for segmentation/delineation propagation tasks, a high ρ value may be beneficial in order to enhance anatomical contrasts whatever the gray intensities of these latter. For processings based on a quantitative image contrast analysis, low ρ value may be preferable in order to prevent inherent reconstruction biases on overall results.

The performance of the reconstruction also rely on the ability of the employed image registration algorithm to catch organ deformations. We chose a 3D OF algorithm, because of its short processing time and minimal user intervention. The implemented OF algorithm shown steady efficiency throughout the complete breathing cycle in the thorax experiment (see figure 2), allowing the use large temporal window sizes (see figures 5 and 7). Low

Table 2. Computation time (in minutes) obtained using our implementation (OF-calculations + IBP algorithm) on our two test platforms, for the thorax and heart experiments, for different ρ values.

		Computation time (min)			
		Test platform #1			Test platform #2
Experiment		4-CPU	GPU	4-CPU/GPU	9-Nodes of 24-CPU
Thorax	$\rho = 5\%$	34	28	15	1
	$\rho = 20\%$	69	46	31	2
	$\rho = 100\%$	145	117	65	3
Heart	$\rho = 5\%$	25	20	11	1
	$\rho = 20\%$	41	34	19	1
	$\rho = 100\%$	81	68	37	2

ρ value ($\leqslant 20\%$) were however mandatory for the heart experiment in order reduce the complexity of spatial deformations within the used temporal window (see figures 9 and 10). It must be however underlined that there is no easy approach to establish the robustness of OF-estimates without having any sort of silver or gold standard. We believe that the use of quality assurance criteria (QA) on motion estimates (Zachiu *et al* 2018) is a promising path of investigation.

It must be reported that the use of a goldstandard image for pSNR evaluation has several inherent limitations. We recall that sufficient steady periods needed to be present in the motion pattern in order to increase the amount of data in the k-space while avoiding intra-scan motion artifacts. In the thorax experiments, only data acquired at the end of the exhalation could be used. However, quite lenghty acquisition (70 min) were mandatory and peristaltic/motion drifts were likely to occur (see red arrow in figure 4(i)). These latter may not be present in the used input data sets, which hampered in turns our pSNR evaluation.

While existing motion correction strategies operating in the k-space are inherently restrained to translational and rotational movements, the proposed approach, which operates in the spatial domain, allows accumulating signal with complex elastic organ deformations. We expect that motion correction strategies in the k-space may be beneficial to reduce intra-scans artifacts of our input images and, in turn, to further improve our output quality.

Most of computation time are devoted to the completion of needed OF-calculations. Using the proposed technique, OF-calculations can be performed individually for different frame pairs. That way, the computation time greatly benefits from a combined CPU/GPU (test platform #1) or computer cluster architectures (test platform #2).

5. Conclusion

The proposed method enriches the acquisition and reconstruction tasks by a subsequent IBP-enhancement step. Our results match theoretical expectations: a pSNR gain of 2 dB could be obtained with a moderate penalty factor 2 on the temporal resolution. In this context, the IBP-enhancement of a 4D-MRI acquired in 8 min led to a precision higher than the one acquired in 35 min. Up to 6 dB was also achievable by totally sacrificing the temporal resolution. The proposed implementation is easily parallelizable and takes great benefit of computer cluster architectures. The method was thus compatible with a clinically acceptable time duration: 8 and less than 3 min were successively mandatory for MR-acquisition and IBP-algorithm (including OF-calculations), respectively.

Future works will include the compensation of additional sources of artifacts (potential biases arising either from intra-scan movements or from the Rician noise distribution in MR-magnitude images which is a non-zero mean distribution), the developement of an improved motion estimation model, the IBP-enhancement of MR-T_1, -T_2 and -T_2^* images as well as the evaluation of the method on patients.

Acknowledgment

Experiments presented in this paper were carried out using the PlaFRIM experimental testbed, supported by Inria, CNRS (LABRI and IMB), Université de Bordeaux, Bordeaux INP and Conseil Régional d'Aquitaine (see www.plafrim.fr/). The authors thank the Laboratory of Excellence TRAIL ANR-10-LABX-57 for funding. This study has been carried out with the financial support of the French National Research Agency (ANR) in the frame of the 'Investments for the future' Programme IdEx Bordeaux-CPU (ANR-10-IDEX-03-02).

Appendix. Theoretical analysis of noise reduction

A temporal data averaging is performed in equation (1). Let $\sigma(I_{LQ})$ be the noise standard deviation in $T_{n,k}\left(I_{LQ}^{(k)}\right)$, assuming an identically distributed noise $\forall k \in \{1, ..., N\}$. It quickly comes that the noise standard deviation of $I_{HQ}^{(n)}\Big|_0$ is theoretically equal to:

$$\sigma\left(I_{HQ}^{(n)}\Big|_0\right) = \frac{1}{\sqrt{\Delta T}}\sigma\left(I_{LQ}\right). \tag{A.1}$$

Equation (1) thus enabled a theoretical SNR reduction by $\sqrt{\Delta T}$.

References

Cardiet C, Trotier A, Ribot E, Denis de Senneville B and Miraux S 2019 Self-gated 5D cardiac MRI in mice: a detailed study *ISMRM Proc. 27th Annual Meeting ISMRM* vol 1080

Chen F, Zhang T, Cheng J Y, Shi X, Pauly J M and Vasanawala S S 2017 Autocalibrating motion-corrected wave-encoding for highly accelerated free-breathing abdominal MRI *Magn. Reson. Med.* **78** 1757–66

Cheng J Y, Alley M T, Cunningham C H, Vasanawala S S, Pauly J M and Lustig M 2012 Nonrigid motion correction in 3D using autofocusing with localized linear translations *Magn. Reson. Med.* **68** 1785–97

Cheng J Y, Zhang T, Ruangwattanapaisarn N, Alley M T, Uecker M, Pauly J M, Lustig M and Vasanawala S S 2015 Free-breathing pediatric mri with nonrigid motion correction and acceleration *J. Magn. Reson. Imaging* **42** 407–20

Chilla G S V N, Tan C H and Poh C L 2017 Deformable registration-based super-resolution for isotropic reconstruction of 4D MRI volumes *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **21** 1617–24

Christensen G and Johnson H 2001 Consistent image registration *IEEE Trans. Med. Imaging* **20** 568–82

Christensen J D 2003 Normalization of brain magnetic resonance images using histogram even-order derivative analysis *Magn. Reson. Imaging* **21** 817–20

Denis de Senneville B, Zachiu C, Ries M and Moonen C T W 2016 Evolution: an edge-based variational method for non-rigid multi-modal image registration *Phys. Med. Biol.* **61** 7377

Dournes G, Menut F, Macey J, Fayon M, Chateil J F, Salel M, Corneloup O, Montaudon M, Berger P and Laurent F 2016 Lung morphology assessment of cystic fibrosis using MRI with ultra-short echo time at submillimeter spatial resolution *Eur. Radiol.* **26** 3811–20

Feng L, Coppo S, Piccini D, Yerly J, Lim R P, Masci P G, Stuber M, Sodickson D K and Otazo R 2018 5D whole-heart sparse MRI *Magn. Reson. Med.* **79** 826–38

Feng L *et al* 2019 Simultaneous evaluation of lung anatomy and ventilation using 4d respiratory-motion-resolved ultrashort echo time sparse mri *J. Magn. Reson. Imaging* **49** 411–22

Ferrer C J, Bos C, Denis de Senneville B, Borman P, Stemkens B, Tijssen R, Moonen C T W and Bartels L 2019 A planning strategy for combined motion-assisted/gated MR guided focused ultrasound treatment of the pancreas *Int. J. Hyperth.* **36** 702–11

Freedman J N, Collins D J, Gurney-Champion O J, McClelland J R, Nill S, Oelfke U, Leach M O and Wetscherek A 2018 Super-resolution t2-weighted 4D MRI for image guided radiotherapy *Radiother. Oncol.* **129** 486–93

Han F, Zhou Z, Cao M, Yang Y, Sheng K and Hu P 2017 Respiratory motion-resolved, self-gated 4D-MRI using rotating cartesian k-space (ROCK) *Med. Phys.* **44** 1359–68

Higano N S, Hahn A D, Tkach J A, Cao X, Walkup L L, Thomen R P, Merhar S L, Kingma P S, Fain S B and Woods J C 2017 Retrospective respiratory self-gating and removal of bulk motion in pulmonary UTE MRI of neonates and adults *Magn. Reson. Med.* **77** 1284–95

Hoerr V, Nagelmann N, Nauerth A, Kuhlmann M T, Stypmann J and Faber C 2013 Cardiac-respiratory self-gated cine ultra-short echo time (UTE) cardiovascular magnetic resonance for assessment of functional cardiac parameters at high magnetic fields *J. Cardiovascular Magn. Reson.* **15** 59

Irani M and Peleg S 1993 Motion analysis for image enhancement: resolution, occlusion, and transparency *J. Vis. Commun. Image Rep.* **4** 324–35

Jahnke C, Paetsch I, Gebker R, Bornstedt A, Fleck E and Nagel E 2006 Accelerated 4D dobutamine stress MR imaging with k-t BLAST: feasibility and diagnostic performance *Radiology* **241** 718–28

Jinsoo U, Matthew J K, Yimei L, Xingyu L, Christopher T, John T L, Thomas E M D and Hua C 2017 Quantification of pediatric abdominal organ motion with a 4D magnetic resonance imaging method *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **99** 227–37

Liu Y, Yin F, Czito B G, Bashir M R and Cai J 2015 T2-weighted four dimensional magnetic resonance imaging with result-driven phase sorting *Med. Phys.* **42** 4460–71

NVIDIA 2008 NVIDIA CUDA: compute unified device architecture, programming guide, 2.0 edition (Santa Clara, CA: NVIDIA Corporation)

Nyul L G and Udupa J K 1999 On standardizing the MR image intensity scale *Magn. Reson. Med.* **42** 1072–81

Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Kishida Y, Seki S, Takenaka D, Yui M, Miyazaki M and Sugimura K 2017 Standard-, reduced-, and no-dose thin-section radiologic examinations: comparison of capability for nodule detection and nodule type assessment in patients suspected of having pulmonary nodules *Radiology* **284** 562–73

Paganelli C, Summers P, Bellomi M, Baroni G and Riboldi M 2015 Liver 4dmri: a retrospective image-based sorting method *Med. Phys.* **42** 4814–21

Stemkens B, Tijssen R, Denis de Senneville B, Heerkens H D, van Vulpen M, Lagendijk J and van den Berg C 2015 Optimizing 4D magnetic resonance imaging data sampling for respiratory motion analysis of pancreatic tumors *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **91** 571–8

Stemkens B, Tijssen R H N, Denis de Senneville B, Lagendijk J J W and van den Berg C A T 2016 Image-driven, model-based 3d abdominal motion estimation for MR-guided radiotherapy *Phys. Med. Biol.* **61** 5335–55

Trotier A J, Castets C R, Lefranois W, Ribot E J, Franconi J M, Thiaudière E and Miraux S 2016 USPIO-enhanced 3D-cine self-gated cardiac MRI based on a stack-of-stars golden angle short echo time sequence: application on mice with acute myocardial infarction *J. Magn. Reson. Imaging* **44** 355–65

Tryggestad E, Flammang A, Han-Oh S, Hales R, Herman J, McNutt T, Roland T, Shea S M and Wong J 2013 Respiration-based sorting of dynamic MRI to derive representative 4D-MRI for radiotherapy planning *Med. Phys.* **40** 051909

Uecker M, Lai P, Murphy M J, Virtue P, Elad M, Pauly J M, Vasanawala S S and Lustig M 2014 ESPIRiTan eigenvalue approach to autocalibrating parallel MRI: where SENSE meets GRAPPA *Magn. Reson. Med.* **71** 990–1001

Van Reeth E, Tan C H, Tham I W and Poh C L 2015 Isotropic reconstruction of a 4D MRI thoracic sequence using super-resolution *Magn. Reson. Med.* **73** 784–93

Zachiu C, Denis de Senneville B, Moonen C T W, Raaymakers B W and Ries M 2018 Anatomically plausible models and quality assurance criteria for online mono- and multi-modal medical image registration *Phys. Med. Biol.* **63** 155016

Zachiu C, Papadakis N, Ries M, Moonen C T W and Denis de Senneville B 2015 An improved optical flow tracking technique for real-time MR-guided beam therapies in moving organs *Phys. Med. Biol.* **60** 9003

Zhang T, Cheng J Y, Potnick A G, Barth R A, Alley M T, Uecker M, Lustig M, Pauly J M and Vasanawala S S 2015 Fast pediatric 3D free-breathing abdominal dynamic contrast enhanced MRI with high spatiotemporal resolution *J. Magn. Reson. Imaging* **41** 460–73

DEVELOPPEMENT METHODOLOGIQUE EN IRM CARDIO-THORACIQUE CHEZ LE PETIT ANIMAL

L'Imagerie cardio-thoracique par Résonance Magnétique est encore aujourd'hui un véritable défi. La difficulté réside dans la nécessité d'acquérir des images avec de fortes résolutions spatiales et temporelles sur des zones en mouvement, et ce, en un temps limité. Dans le but de s'affranchir des mouvements cardio-respiratoires, la solution la plus communément employée consiste à ne pas acquérir de données pendant l'inspiration et l'expiration ou à les écarter. Cette solution est aujourd'hui la plus communément appliquée, mais elle entraine une augmentation significative du temps d'acquisition total (jusqu'à 50%). Au vu de ces principales limitations, le travail mené au cours de cette thèse possède un objectif général : réduire les temps d'acquisition d'images cardio-thoraciques chez le petit animal et améliorer leur qualité (précision, contraste et résolution). Des séquences IRM radiale et à temps d'écho ultra-court (UTE) ainsi que des algorithmes de reconstruction ont été développés, pour obtenir des images cardio-thoraciques en 4D (3D-temporel) dans des temps d'acquisition court.

Ce travail de recherche a été structuré autour de deux axes principaux.

I - Développer une méthode d'interpolation des données cardiaques pendant les intervalles de mouvement respiratoire. Pour la première fois sur le petit animal, l'impact du mouvement respiratoire de la souris sur la position de son cœur a été précisément analysé. Un algorithme a ensuite été développé afin d'interpoler les données cardiaques pendant les intervalles de respiration. De manière novatrice, la reconstruction d'images cardiaques en fonction des battements du cœur utilisant la totalité des données acquises a été rendue possible. Ce protocole, intégré à la séquence UTE, a été testé, validé et comparé aux méthodes standards sur des souris saines puis il a été appliqué sur des pathologies cardio-pulmonaires à travers différentes collaborations. En conclusion, des images 4D du cœur battant de souris ont pu être acquises en 1'45 avec de fortes résolutions spatiale et temporelle (176µm isotropique et 5ms / image), permettant de mesurer les paramètres cardiaques nécessaires à la détection, l'analyse ainsi que le suivi de différentes pathologies.

II – Réduire le temps d'acquisition de l'imagerie cardio-thoracique 4D et améliorer son contraste : Application à l'angiographie pulmonaire. Une séquence Radiale 3D avec auto-synchronisation des mouvements a été développée avec les mêmes paramètres que l'UTE, afin de réduire davantage son temps d'acquisition. Les deux séquences ont été appliquées sur les poumons afin de reconstruire des angiographies pulmonaires 3D de haute résolution en fonction de la respiration. Une technique de suppression de graisse accélérée a été implémentée et permet d'améliorer le contraste entre les vaisseaux et les bronches, tout en maintenant une durée d'acquisition raisonnable. En conclusion, ces travaux ont permis d'optimiser les séquences UTE et Radiale et d'évaluer leur avantage en angiographie pulmonaire. Les résultats sont prometteurs et ouvrent des perspectives concernant la segmentation et la quantification du réseau vasculaire pulmonaire.

En conclusion, les séquences et algorithmes développés au cours de ce projet ont permis de réduire considérablement les temps d'acquisitions d'imagerie cardio-thoracique 4D et ouvrent de ce fait des perspectives pour l'étude de modèles animaux ou pour un transfert en imagerie clinique.

Mots clés : IRM ; Cardio-thoracique ; 4D ; Séquence ; Développement

---

METHODOLOGICAL DEVELOPMENT IN CARDIO-THORACIC MRI IN SMALL ANIMALS

Cardio-thoracic Magnetic Resonance Imaging is still a real challenge today. The difficulty stands in the need to acquire images with high spatial and temporal resolutions on moving areas, and in a limited time. In order to overcome cardio-respiratory motion, the most common solution is to not acquire data during inhalation and exhalation or to discard them. This solution is the most commonly used today, but it results in a significant increase in the total acquisition time (up to 50%). In view of these main limitations, the work carried out during this PhD training had the objectives to reduce the acquisition times of cardio-thoracic images in small animals and to improve their quality (precision, contrast and resolution). Radial and ultra-short echo time (UTE) MRI sequences as well as reconstruction algorithms were developed to obtain 4D (3D-temporal) cardio-thoracic images in short acquisition times.

This research work was structured around two main axes.

I - Develop a method of cardiac data interpolation during respiratory movement intervals. For the first time in small animals, the impact of the mouse's respiratory movement on the position of its heart has been precisely analyzed. An algorithm was then developed to interpolate cardiac data during breathing intervals. In a novel way, reconstruction of heart images based on heartbeat using all of the acquired data was made possible. This protocol, integrated into the UTE sequence, was tested, validated and compared to standard methods on healthy mice, then was applied to cardiopulmonary pathologies through various collaborations. In conclusion, 4D images of the mouse beating heart could be acquired in 1min45s with high spatial and temporal resolutions (176µm isotropic and 5ms / image), enabling to measure the cardiac parameters necessary for the detection, analysis and monitoring of various pathologies.

II - Reducing the acquisition time of 4D cardio-thoracic imaging and improving its contrast: Application to pulmonary angiography. A 3D Radial sequence with auto-synchronization to?/on? movements was developed with the same parameters as the UTE sequence, in order to further reduce acquisition time. The two sequences were applied on the lungs in order to reconstruct high resolution 3D pulmonary angiograms along the respiration. An accelerated fat saturation technique was implemented to improve the contrast between vessels and bronchi, while maintaining a reasonable acquisition time. In conclusion, this work enabled to optimize the UTE and Radial sequences and to evaluate their advantages in pulmonary angiography. The results are promising and open perspectives concerning the segmentation and quantification of the pulmonary vascular network.

In conclusion, the sequences and algorithms developed during this project enabled to considerably reduce the acquisition times of 4D cardio-thoracic imaging and therefore open up perspectives for the study of animal models or for a transfer to clinical imaging.

Keywords: MRI ; Cardio-thoracic ; 4D ; Sequence ; Development

---

Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques (CRMSB)
UMR 5536, Université, 33000 Bordeaux, France