



HAL
open science

Imagerie multi-paramétrique par résonance magnétique : outils et méthodes non-invasives pour la pratique clinique

Louis Marage

► **To cite this version:**

Louis Marage. Imagerie multi-paramétrique par résonance magnétique : outils et méthodes non-invasives pour la pratique clinique. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2020. Français. NNT : 2020REN1B033 . tel-03240501

HAL Id: tel-03240501

<https://theses.hal.science/tel-03240501>

Submitted on 28 May 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.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Analyse et Traitement de l'Information et des Images Médicales

Par

Louis MARAGE

Imagerie multi-paramétrique par résonance magnétique : outils et méthodes non-invasives pour la pratique clinique.

Thèse présentée et soutenue à Rennes le 02/12/2020

Unité de recherche : INSERM U-1099, Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image,
METRologie pour l'Imagerie Quantitative

Thèse N° :

Rapporteurs avant soutenance :

Magalie VIALLOU PhD, CHU de Saint-Etienne

Paul-Michael WALKER MCU-PH, Université de Bourgogne Franche-Comté

Composition du Jury :

Président : Pascal GUGGENBUHL PU-PH, CHU de Rennes

Examineurs : Matthieu LEPETIT COIFFE PhD, Siemens Healthcare SAS

Dir. de thèse : Hervé SAINT-JALMES PU-PH, Université de Rennes

Co-dir. de thèse : Mathieu LEDERLIN PU-PH, CHU de Rennes



Remerciements

Je remercie tout d'abord Magalie Viallon et Paul-Michael Walker d'avoir accepté d'apporter leur expertise en tant que rapporteurs de thèse, ainsi que Pascal Guggenbuhl et Matthieu LePetit-Coiffé d'avoir accepté d'examiner cette thèse.

Je remercie l'ensemble du personnel du CHU de Rennes, dans sa composante à Pontchaillou avec la plateforme Neurinfo et à l'Hôpital Sud. En particulier, je remercie Jean-Christophe Ferré, investigateur de l'étude OSS-IRM permettant l'inclusion des volontaires sains pour l'ensemble de ces travaux de thèse, Maxime Fondin pour son investissement auprès de ces volontaires, ainsi que les manipulateurs radios qui nous ont accompagné durant nos expérimentations sur les machines cliniques. Je remercie également Marc Lapert qui a été d'une grande aide concernant les détails techniques des séquences utilisées. De la plateforme Neurinfo, je remercie particulièrement Élise Bannier pour son aide lors des acquisitions à la plateforme.

Je remercie chaleureusement les membres de l'équipe METRIQ du LTSI mais généralement tous les membres du clan du « couloir du sous-sol » pour avoir partagé ces 3 années à mes côtés. Merci pour la confiance que m'a accordé l'équipe enseignante pour les cours que j'ai pu donner. Merci pour ces discussions, ces conseils, ces mots fléchés et ces rires.

Je remercie particulièrement Jeremy Lasbleiz et Giulio Gambarota sans qui cette thèse n'aurait pas été la même, merci pour ces précieux conseils et cet enthousiasme.

Je remercie Erwan Lescene et Léna Gicquiau que j'ai pu encadrer durant leur stage dans l'équipe, pour l'aide qu'ils m'ont apporté grâce à leur sérieux et leur bonne humeur.

Je remercie mon co-directeur de thèse Mathieu Lederlin sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour, pour sa disponibilité malgré sa charge de travail et qui m'a aidé à combler mes lacunes en médecine.

Enfin, je ne pourrais jamais remercier assez mon directeur de thèse Hervé Saint-Jalmes, alors merci. Merci pour tout, tout simplement.



Table des matières

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS | 3 |
| TABLE DES MATIERES | 5 |
| INTRODUCTION..... | 9 |
| CHAPITRE I - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE..... | 11 |
| 1 GENERALITES | 11 |
| 1.1 RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE | 11 |
| 1.2 RELAXATION | 14 |
| 1.3 RECUPERATION DU SIGNAL RMN | 16 |
| 1.4 SPATIALISATION DU SIGNAL EN IRM | 16 |
| 2 SEQUENCES IRM | 22 |
| 2.1 ECHO DE SPIN, MULTI-ECHO DE SPIN | 23 |
| 2.2 ECHO DE GRADIENT BROUILLEE | 24 |
| 2.3 ENCODAGE 3D | 26 |
| 2.4 SEQUENCES A TEMPS D'ECHO ULTRACOURT | 27 |
| 3 GESTION DU SIGNAL DE LA GRAISSE EN IRM | 29 |
| 3.1 IMAGERIE DE DEPLACEMENT CHIMIQUE | 29 |
| 3.2 INVERSION RECUPERATION (STIR) | 33 |
| 3.3 SATURATION DE GRAISSE PAR IMPULSION SELECTIVE (CHESS) | 34 |
| 3.4 INVERSION RECUPERATION SELECTIVE (SPAIR) | 35 |
| 4 DIFFUSION EN IRM | 36 |
| 4.1 PRINCIPE | 36 |
| 4.2 IMAGERIE ECHO PLANAIRE (EPI) | 40 |
| 5 CONCLUSION | 44 |
| CHAPITRE II – IMAGERIE QUANTITATIVE ET FONCTIONNELLE THORACIQUE | 45 |
| 1 INTRODUCTION | 45 |
| 2 ÉTUDE QUANTITATIVE DES GANGLIONS SOUS-CARINAIRES EN IRM | 46 |
| 2.1 INTRODUCTION | 46 |
| 2.2 PROTOCOLE IRM | 47 |
| 2.3 RESULTATS SUR UN SOUS-GROUPE DE PATIENTS | 51 |
| 2.4 DISCUSSION | 52 |
| 2.5 POINTS ESSENTIELS | 53 |
| 3 ÉVALUATION DU PARENCHYME PULMONAIRE EN IRM GRACE A LA SEQUENCE UTE DOUBLE ECHO | 53 |

| | | |
|---|--|------------|
| 3.1 | LE CHALLENGE TECHNIQUE DE L'IMAGERIE DU PARENCHYME PULMONAIRE EN IRM | 53 |
| 3.2 | PROTOCOLE | 54 |
| 3.3 | RESULTATS | 55 |
| 3.4 | POINTS ESSENTIELS | 59 |
| 4 | EVALUATION DYNAMIQUE DU VOLUME PULMONAIRE | 59 |
| 4.1 | EVOLUTION DE METHODES | 59 |
| 4.2 | SEQUENCE ET ALGORITHME DE RENDU 3D | 59 |
| 4.3 | ETUDE DE LA MOBILITE PULMONAIRE | 61 |
| 4.4 | POINTS ESSENTIELS | 63 |
| 5 | CONCLUSION | 63 |
| CHAPITRE III – IRM QUANTITATIVE MULTIPARAMETRIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE DU RACHIS... 65 | | |
| 1 | INTRODUCTION | 65 |
| 2 | CONFOUNDING FACTORS IN MULTI-PARAMETRIC Q-MRI PROTOCOL: A STUDY OF BONE MARROW BIOMARKERS AT 1.5T | 66 |
| 2.1 | INTRODUCTION | 66 |
| 2.2 | MATERIALS & METHODS | 67 |
| 2.3 | RESULTS | 72 |
| 2.4 | DISCUSSION | 74 |
| 2.5 | CONCLUSION | 79 |
| 2.6 | SUPPLEMENTARY MATERIALS | 80 |
| 3 | CONCLUSION | 82 |
| CHAPITRE IV – MOELLE OSSEUSE DU POIGNET 85 | | |
| 1 | INTRODUCTION | 85 |
| 2 | VOXEL-BASED MAPPING OF FIVE MR BIOMARKERS IN THE WRIST BONE MARROW | 86 |
| 2.1 | INTRODUCTION | 86 |
| 2.2 | MATERIALS AND METHODS | 87 |
| 2.3 | RESULTS | 92 |
| 2.4 | DISCUSSION | 95 |
| 2.5 | MATÉRIELS SUPPLÉMENTAIRES | 99 |
| 3 | L'EXPLORATION DE LA MOELLE OSSEUSE AVEC LA SEQUENCE SPIRALE VIBE UTE | 102 |
| 3.1 | INTRODUCTION | 102 |
| 3.2 | MATERIEL ET METHODES. | 103 |
| 3.3 | RESULTATS | 107 |
| 3.4 | DISCUSSION | 111 |

| | | |
|------------------------|--|------------|
| 4 | MESURE DES PARAMETRES IRM IVIM ET CARTOGRAPHIE DE DIFFUSION DANS LA MOELLE OSSEUSE DU | |
| | POIGNET UTILISANT LA SEQUENCE RESOLVE | 113 |
| 4.1 | INTRODUCTION | 113 |
| 4.2 | MATERIELS ET METHODES | 114 |
| 4.3 | RESULTATS | 118 |
| 4.4 | DISCUSSION | 119 |
| 5 | CONCLUSION | 122 |
| CONCLUSION..... | | 123 |
| REFERENCES..... | | 127 |
| ANNEXES..... | | 139 |
| 1 | CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES | 139 |
| | PUBLICATIONS : | 139 |
| | COMMUNICATIONS : | 139 |
| | COLLABORATION HORS SUJET DE THESE : | 140 |
| 2 | WAFDEV MEMOIRE TECHNIQUE | 140 |
| 2.1 | PRESENTATION GENERALE : | 140 |
| 2.2 | OUVERTURE ET EXECUTION | 141 |
| 2.3 | DATA MANAGEMENT | 142 |
| 2.4 | OUTIL DE VISUALISATION PARAMETRIQUE WAFDEV | 147 |
| | RESUME | 159 |



Introduction

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une application majeure de la physique quantique accessible à l'échelle macroscopique. Elle permet, dans le cadre de son utilisation en santé, d'imager les organes internes d'un patient en fournissant des contrastes paramétrables en fonction de la localisation et/ou de la pathologie étudiée. Malgré tout, pour passer de ces images résolues et contrastées à une imagerie quantitative, et donc à une caractérisation tissulaire précise, il va être nécessaire d'effectuer à plusieurs reprises des mesures différentes et de les confronter à des modèles physiques théoriques. Plus ces méthodes de mesure sont nombreuses et diverses, plus le nombre de paramètres décrivant un même tissu sera important. Ceci permet de réaliser, de manière non-invasive, une caractérisation plus complète du tissu grâce à l'IRM multiparamétrique.

Dans la pratique clinique néanmoins, l'IRM quantitative, n'est que marginalement utilisée. Cela vient principalement du fait que ces méthodes de caractérisation tissulaire prennent un temps précieux à la fois lors de l'acquisition, mais également pour le post-traitement nécessaire à l'extraction des paramètres quantitatifs. Néanmoins, l'information plus riche et synthétique extraite fera, à terme, gagner un temps précieux au praticien.

L'objectif des travaux de thèse est donc de proposer une mise en œuvre de méthodes de quantification qui ne nécessitent pas le recours à des agents de contrastes. Ces méthodes comprennent notamment la quantification des temps de relaxation caractéristiques des tissus, de leurs différentes composantes comme la fraction de graisse, mais également de leurs paramètres de diffusion et de perfusion. Les méthodes de quantification proposées dans ce travail de thèse seront confrontées aux contraintes cliniques et des outils permettant une extraction plus simple et rapide des biomarqueurs quantifiés seront proposés.

Après un premier chapitre développant les définitions essentielles trop rapidement évoquées ici, différentes localisations seront explorées. Les trois localisations, correspondant aux différents chapitres de cette thèse, seront l'IRM pulmonaire et thoracique, aux contraintes cliniques importantes, la moelle osseuse du rachis et la moelle osseuse du poignet aux contraintes moindres et pouvant bénéficier d'une caractérisation plus avancée. L'étude des différents biomarqueurs sera placée dans le contexte clinique de la sarcoïdose, du myélome et enfin de de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde respectivement pour les localisations du poumon, du rachis lombaire et du poignet.



Chapitre I- Imagerie par résonance magnétique

1 Généralités

1.1 Résonance magnétique nucléaire

Pour décrire la résonance magnétique nucléaire (RMN), quelques définitions sont nécessaires.

Nucléaire ? En effet cette « résonance magnétique », définie peu après, s'applique à l'échelle du spin du noyau d'un atome. Communément, de par son abondance naturelle, c'est le spin du noyau d'hydrogène ^1H qui est pris comme exemple (62% du nombre total d'atomes dans le corps humain (John Emsley, *The Elements*, 1998 [1]). Le spin du proton est également évoqué, celui-ci étant le seul composant de notre noyau de ^1H . Dans la suite, implicitement, le spin du noyau d'hydrogène sera considéré.

Le spin, ou nombre quantique magnétique de spin, quant à lui est le nombre quantique permettant de caractériser le moment angulaire intrinsèque d'une particule. Dans notre cas du proton ^1H , le spin vaut $m_s = \pm \frac{1}{2}$. Ces valeurs demi-entières le font entrer dans la famille des fermions. Ce nombre quantique permet en outre de modéliser le comportement d'une particule, notamment lorsqu'elle est soumise à un champ magnétique.

En effet, le proton peut être assimilé à un dipôle magnétique quantique. En physique quantique, le comportement magnétique d'une particule est caractérisé par son moment magnétique de spin

$$\vec{\mu}_S = \gamma \vec{S} \quad (1.1)$$

où \vec{S} est le spin sous sa forme vectorielle et γ le rapport gyromagnétique propre à chaque particule en $\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$. Dans le cas du proton, $\gamma = 267,52 \cdot 10^6 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$.

En l'absence de champ magnétique extérieur dans un échantillon de N éléments, les moments magnétiques de spin sont orientés aléatoirement tel que le vecteur d'aimantation macroscopique

$$\vec{M} = \sum_N \vec{\mu}_S \quad (1.2)$$

qui en résulte est nul.

Lorsque ces moments magnétiques de spin sont affectés par un champ magnétique externe \vec{B}_0 , il advient une levée de dégénérescence des niveaux d'énergie du noyau selon les états possibles du spin magnétique du proton, ici $m_s = +\frac{1}{2}$ ou *up* et $m_s = -\frac{1}{2}$ ou *down*, tel que

$$E_{m_s} = -m_s \hbar \gamma B_0 \text{ donc } E_+ = -\frac{1}{2} \hbar \gamma B_0 \text{ et } E_- = +\frac{1}{2} \hbar \gamma B_0 \quad (1.3)$$

avec $\hbar = \frac{h}{2\pi}$, h étant la constante de Planck ($h = 6,63 \cdot 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$) et $B_0 = \|\vec{B}_0\|$ l'intensité de notre champ magnétique en tesla [T] (SI: $\text{kg}\cdot\text{A}^{-1}\cdot\text{s}^{-2}$).

Les spins *up* possèdent un moment magnétique de spin $\vec{\mu}_+$ orienté dans le même sens que \vec{B}_0 , on les dit parallèles. γ étant positif pour le proton, on montre, par l'équation (1.3), que ces spins *up* ont un niveau d'énergie inférieur à celui des spins *down*, ainsi

$$\Delta E = E_+ - E_- = -\hbar \gamma B_0 < 0 \quad (1.4)$$

Ces spins *down* possèdent un moment magnétique de spin $\vec{\mu}_-$ orienté dans le sens opposé à \vec{B}_0 , on les dit donc antiparallèles.

La probabilité qu'un proton soit dans un état *up* ou *down* suit la statistique de Boltzmann tel que

$$\frac{N_{\pm}}{N} \propto e^{-\frac{E_{\pm}}{k_b T}} \quad (1.5)$$

avec k_b la constante de Boltzmann et T la température de notre échantillon en kelvin K. Ainsi le ratio des probabilités des deux états distincts s'écrit

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{-\frac{\Delta E}{k_b T}} > 1, \quad \Delta E < 0 \quad (1.6)$$

ce qui montre une supériorité du nombre de spins *up* ($\vec{\mu}_+$) par rapport au spins *down* ($\vec{\mu}_-$). Ce qui implique donc un vecteur d'aimantation macroscopique résultante \vec{M} non nul et parallèle à \vec{B}_0 .

Lorsqu'un spin est soumis à un champ magnétique externe \vec{B}_0 , son moment magnétique de spin entre également en précession. La précession est, pour un objet en rotation, le changement de l'orientation de son axe de rotation, ce qui est intuitif pour une toupie ou un gyroscope qui bascule, moins pour la Terre et moins encore pour le moment magnétique d'une particule. Dans le cas justement d'une particule, cette précession est appelée précession de Larmor. Elle se caractérise par la pulsation de Larmor, exprimée en $\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}$, définie comme

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1.7)$$

En pratique, on utilise plus souvent la fréquence de Larmor :

$$f_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} \quad (1.8)$$

exprimée usuellement en MHz. Dans le cas de proton ^1H qui nous intéresse, et à 1T, $\omega_0 = 267,52 \cdot 10^6 \text{ rad. s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$, ou encore $f_0 = 42,58 \text{ MHz}$.

En pratique, il faut donc une impulsion radiofréquence (RF) d'une fréquence de $f_R = 63,87 \text{ MHz}$ pour que les spins, baignés dans un champ magnétique $B_0 = 1,5 \text{ T}$ d'un IRM, soient excités. Le niveau d'énergie d'une partie de la population des spins se retrouve ainsi rehaussé, d'une énergie E_+ vers E_- de plus haute énergie et donc moins stable, rapprochant le ratio $\frac{N_+}{N_-}$ de 1 ce qui se traduit par une diminution de l'aimantation macroscopique. Cette population de spins passant d'un état *up* à un état *down* est maximum lorsque la fréquence de la RF est égale à la fréquence de Larmor du spin, $\Delta f = f_0 - f_R = 0$. Δf représente en pratique la contribution « hors résonance », autrement dit les hétérogénéités du champ B_0 . En effet, du fait de la nature discrète des états quantiques, le taux de probabilité de passage à un état excité est maximum lorsque l'énergie apporté par la RF est égale, d'après l'équation (1.4) à $|\Delta E| = \frac{\hbar}{2\pi} f_0$.

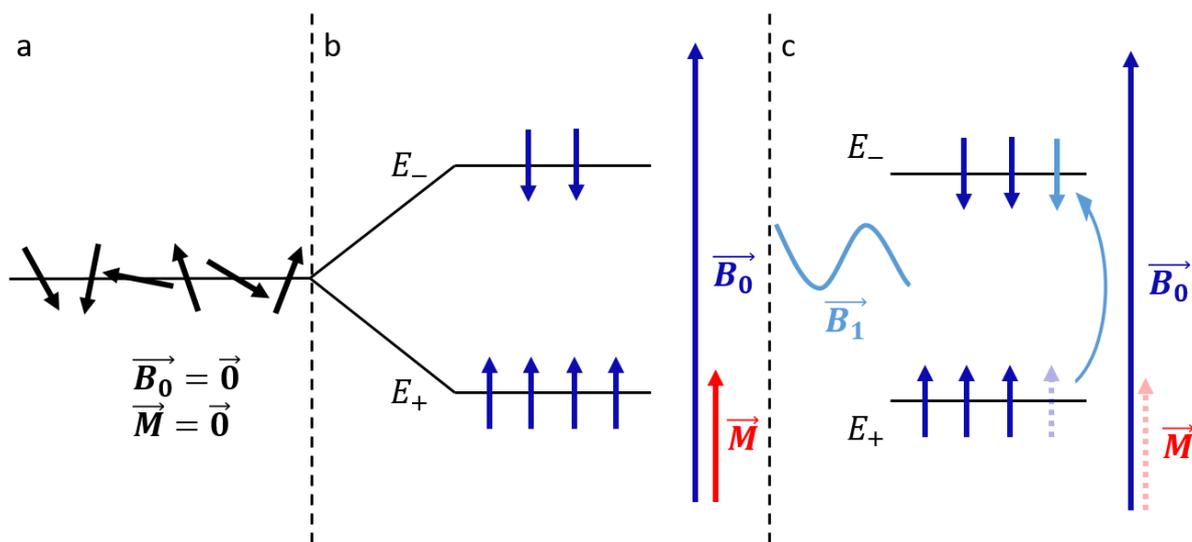


Figure 1.1-1 Schématisation d'une population de spins initialement orientée aléatoirement (a). Puis cette population baignant dans un champ magnétique externe \vec{B}_0 levant ainsi la dégénérescence des états quantiques des spins et induisant une aimantation macroscopique \vec{M} (b). Dans le même milieu que précédemment, l'échantillon est excité par une impulsion radiofréquence faisant basculer une partie des spins de plus basse énergie vers un état excité de plus haute énergie réduisant l'aimantation \vec{M} .

De plus, cette impulsion se traduit par l'application d'un champ magnétique \vec{B}_1 , de faible intensité, $\vec{B}_1 \ll \vec{B}_0$, dans le plan transverse à \vec{B}_0 , conventionnellement (Oxy), et dont la fréquence de rotation autour de l'axe (Oz) suit la fréquence de précession du spin f_R . Il s'en suit donc un bascule de l'aimantation macroscopique \vec{M} , jusqu'alors colinéaire à \vec{B}_0 rappelons le, dans le plan transverse (Oxy). L'amplitude de ce basculement est caractérisée par l'angle

de bascule α , en radian, qui est proportionnel au rapport gyromagnétique γ , à l'intensité B_1 de l'impulsion RF et à sa durée d'application τ tel que

$$\alpha = \gamma B_1 \tau \quad (1.9)$$

1.2 Relaxation

Le comportement d'une aimantation, $\vec{M} = \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix}$, perturbée par un champ magnétique extérieur,

$$\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1 = \begin{pmatrix} B_x(t) \\ B_y(t) \\ B_z(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_R t) \\ B_1 \sin(\omega_R t) \\ B_0 \end{pmatrix} \quad (1.10)$$

peut être généralement décrit par les équations de Bloch [2], comme suit sous forme vectorielle :

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} M_x(t) \\ M_y(t) \\ M_z(t) \end{pmatrix} = \gamma \begin{pmatrix} B_x(t) \\ B_y(t) \\ B_z(t) \end{pmatrix} \wedge \begin{pmatrix} M_x(t) \\ M_y(t) \\ M_z(t) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{M_x(t)}{T_2} \\ \frac{M_y(t)}{T_2} \\ \frac{(M_z(t) - M_0)}{T_1} \end{pmatrix} \quad (1.11)$$

T_1 et T_2 étant respectivement les temps de relaxation longitudinale (ou spin-réseau) et transversale (ou spin-spin) exprimés en seconde.

A l'arrêt de l'impulsion RF, les spins précédemment excités reviennent peu à peu dans leur état initial. Le comportement qui s'en suit de \vec{M} , appelé mouvement de précession libre est décrit par les équations de Bloch qui se simplifient comme :

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} M_x(t) \\ M_y(t) \\ M_z(t) \end{pmatrix} = \gamma \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix} \wedge \begin{pmatrix} M_x(t) \\ M_y(t) \\ M_z(t) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{M_x(t)}{T_2} \\ \frac{M_y(t)}{T_2} \\ \frac{(M_z(t) - M_0)}{T_1} \end{pmatrix} \quad (1.12)$$

Il y a donc une repousse de l'aimantation longitudinale selon \vec{M}_z caractérisé par T_1 et, du fait de la perte de cohérence de la phase des spins (jusqu'alors cohérente grâce à \vec{B}_1), de décroissance de l'aimantation transverse \vec{M}_{xy} , caractérisé par T_2 .

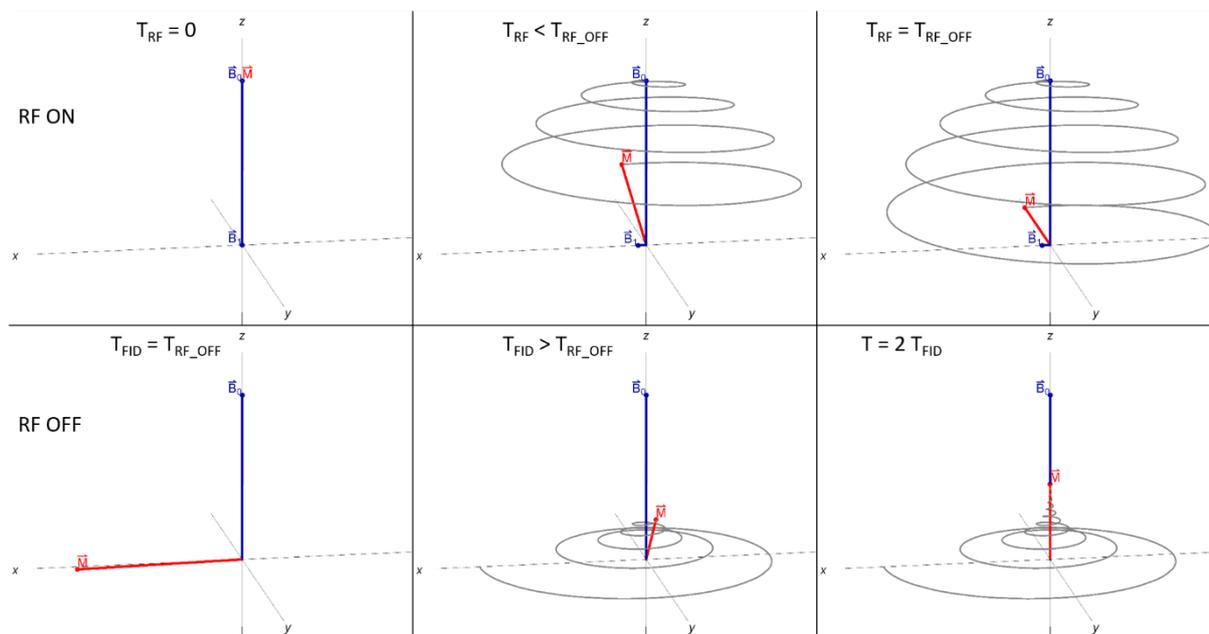


Figure 1.1-2 Résultats de la simulation de la résolution des équations de Bloch simplifiées. Sur la première ligne, l'impulsion RF est active, jusqu'à ce que l'aimantation de l'échantillon soit totalement basculée dans le plan transverse. Puis, sur la seconde ligne, l'impulsion RF est stoppée et l'aimantation de nouveau uniquement soumise à B_0 revient suivant le mouvement de précession libre à sa valeur et sens initial lié à \vec{B}_0 . Source simulation : G. Di Domenico and A. Weis, "Magnetic Resonance and Bloch Equations", <http://demonstrations.wolfram.com/MagneticResonanceAndBlochEquations/>.

En posant une simple condition initiale telle que l'aimantation soit uniquement dans le plan transverse après une impulsion RF d'angle $\alpha = \frac{\pi}{2}$ ou 90° , soit $M_{xy}(t = 0) = M_0$ et $M_z(t = 0) = 0$, les équations de Bloch peuvent se résoudre sous leur forme la plus simple, dans le plan en rotation à la fréquence de Larmor ou référentiel tournant:

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.13)$$

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (1.14)$$

De fait, il devient explicite que T_1 peut ainsi se définir comme le temps nécessaire pour que M_z retrouve à 63 % ($\cong 1 - e^{-1}$) de sa valeur initiale M_0 et T_2 comme le temps nécessaire pour que M_{xy} ne soit plus qu'à 37 % ($\cong e^{-1}$) de la valeur de M_0 .

1.3 Récupération du signal RMN

Cette variation de l'aimantation liée au mouvement de précession au cours du temps induit, comme décrit par les équations de Maxwell, un champ électrique dont le potentiel électrique peut être mesuré par une bobine placée dans le plan transverse à B_0 . On peut donc mesurer le signal de précession libre (FID pour *Free Induction Decay* en anglais) de \overline{M}_{xy} grâce à une bobine. Néanmoins, ce signal ne renseigne pas directement sur le T_2 mais sur le temps de relaxation transversal apparent $T_2^* < T_2$. En effet, contrairement au cas idéal présenté à l'équation (1.12), le champ \overline{B}_0 présente des hétérogénéités telles que :

$$\overline{B}_0 = \begin{pmatrix} B_{0x} \\ B_{0y} \\ B_{0z} \end{pmatrix} \quad (1.15)$$

ces composantes non nulles dans le plan transverse se traduisent par une accélération du déphasage des spins ce qui vient raccourcir T_2 tel que :

$$\frac{1}{T_2^*} = \gamma \Delta B_0 + \frac{1}{T_2} \quad (1.16)$$

ΔB_0 représentant les variations locales du champ B_0 .

Ce signal *FID* est rarement mesuré directement mais c'est plutôt l'écho de ce signal qui est recueilli. Cet écho est créé lors du processus de spatialisation du signal, qui fait l'objet de la prochaine partie.

1.4 Spatialisation du signal en IRM

Ce signal RMN doit maintenant être spatialisé pour accéder à l'**Imagerie** par Résonance Magnétique (IRM). Des gradients créent des variations de champs magnétiques suivant une direction et pendant un intervalle de temps donné produisant un encodage spatial dans l'espace des données, l'espace de Fourier ou espace- k .

Dans un premier temps, en imagerie 2D, ce sont les coupes qui sont discriminées via une variation linéaire de l'intensité du champ \overline{B}_0 selon un axe conventionnellement appelée \vec{z} , tel que

$$B_z(z, t) = B_0 + z G_z(t) \quad (1.17)$$

Ce gradient du champ magnétique se traduit via l'équation (1.7) en gradient de pulsation des spins dans un plan donné et donc d'après (1.8) en un gradient de fréquence tel que

$$f(z) = f_0 + \frac{\gamma}{2\pi} G_{coupe} z \quad (1.18)$$

L'épaisseur de la coupe est déterminée par la bande passante de l'impulsion radiofréquence qui permet de sélectionner l'information provenant uniquement des fréquences de $[f_i - \frac{\Delta f}{2}, f_i + \frac{\Delta f}{2}]$ pour l'acquisition d'une coupe i à une position z donnée via l'équation :

$$\Delta z = \frac{2\pi \Delta f}{\gamma G_{coupe}} \quad (1.19)$$

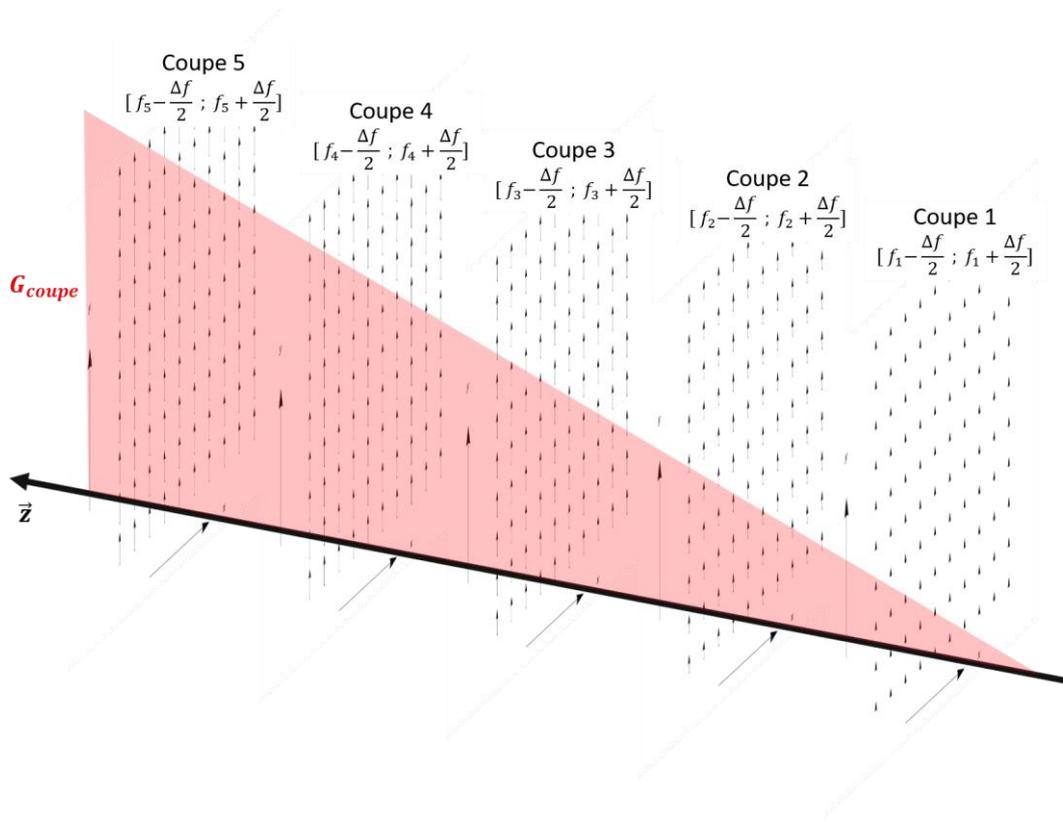


Figure I.1-3 Illustration du gradient de sélection de coupe.

Ce gradient de sélection de coupe est appliqué en même temps que l'impulsion RF. Néanmoins, l'application d'un gradient pendant une excitation RF entraîne un déphasage, une accumulation de phase φ dans cette même direction tel que, dans le cas de l'application d'un gradient de sélection de coupe pendant un temps t :

$$\varphi(z, t) = \gamma G_{coupe} z t \quad (1.20)$$

Un rephasage est effectué en appliquant un gradient opposé de même intensité et d'une durée environ deux fois moindre à l'arrêt de l'impulsion RF. Les spins se retrouvent donc de nouveau en phase dans un plan, une coupe, d'une épaisseur donnée.

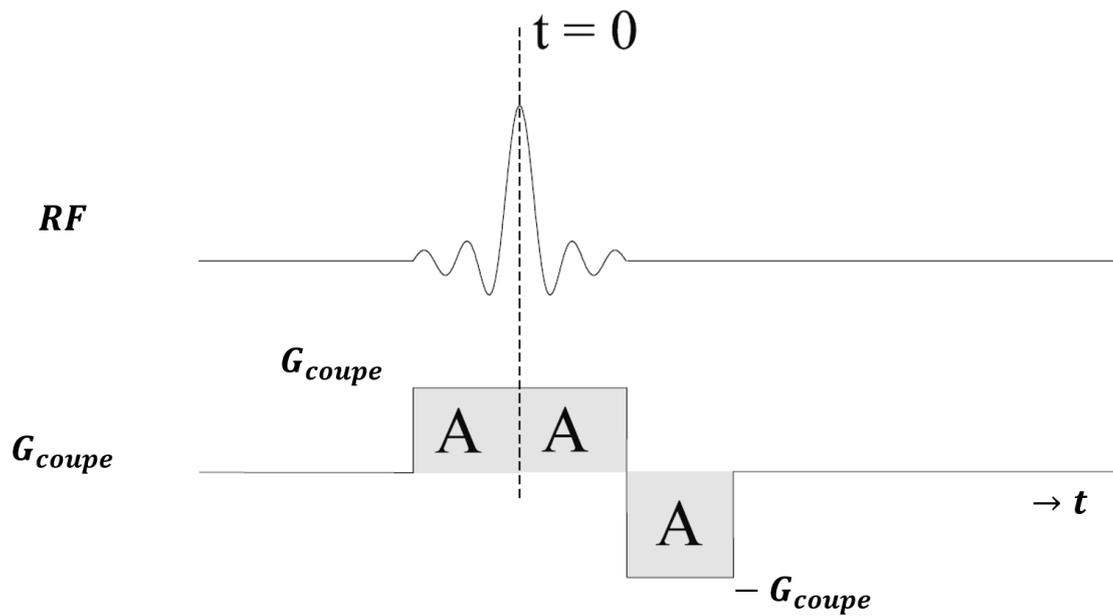


Figure I.1-4 Chronogramme d'un gradient de sélection de coupe lors de l'excitation RF avec sa composante inverse nécessaire au rephasage des spins. [3]

À des fins de simplification de représentation, on ne considérera par la suite que des coupes sélectionnées dans un plan transverse à \vec{B}_0 . Il est en effet possible, en combinant des gradients dans différentes directions, d'obtenir des coupes dans des directions arbitraires.

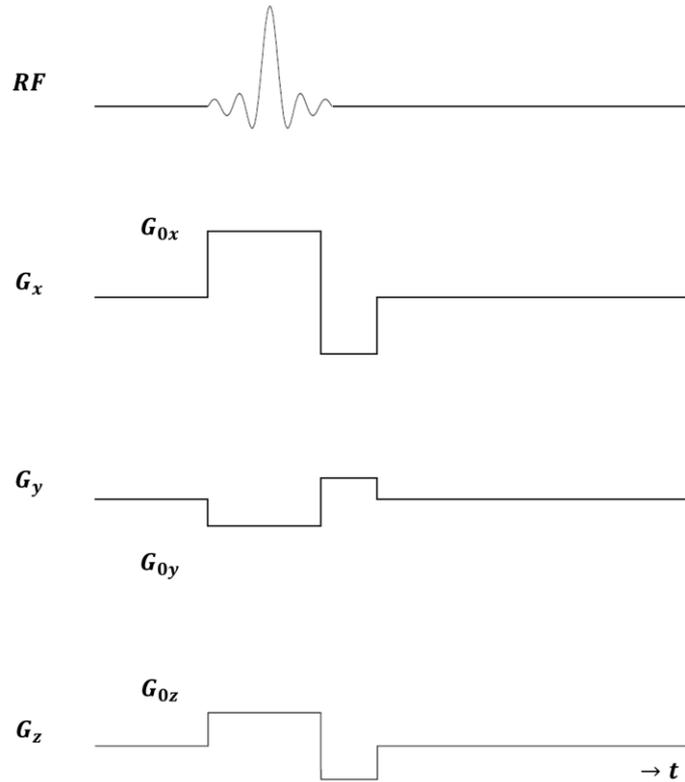


Figure I.1-5 Chronogramme d'une sélection de coupe dans une direction arbitraire. [3]

La coupe étant maintenant sélectionnée, l'encodage de l'information dans ce plan spécifique peut être effectué. L'application d'un gradient entraîne un cumul de phase, suivant l'équation précédente. Cette propriété peut être utilisée afin de créer un encodage de phase [4]. Dans le plan de l'espace- k orthogonal au gradient de sélection de coupe, un gradient de phase G_{phase} appliqué durant un temps τ_{phase} se traduit par une translation sur l'axe des phases tel que

$$k_{phase} = \gamma G_{phase} \tau_{phase} \quad (1.21)$$

Afin d'encoder le plan de Fourier, les fréquences doivent être encodées à leur tour en utilisant un gradient de codage en fréquence, aussi appelé gradient de lecture, $G_{lecture}$ orthogonal à la fois au gradient de sélection de coupe G_{coupe} et au gradient de phase G_{phase} . Le principe de ce gradient de fréquence est le même que celui précédemment utilisé pour la sélection de coupe. Là où G_{coupe} était centré sur l'impulsion RF, ce gradient $G_{lecture}$ est centré sur le temps d'écho TE auquel on décide de effectuer la mesure du signal. La lecture du signal sur cette ligne isophase k_{phase} se fait au fur et à mesure de l'application du gradient de lecture, d'où son nom, par pas Δt tel que

$$\Delta k_{lecture} = \gamma G_{lecture} \Delta t \quad (1.22)$$

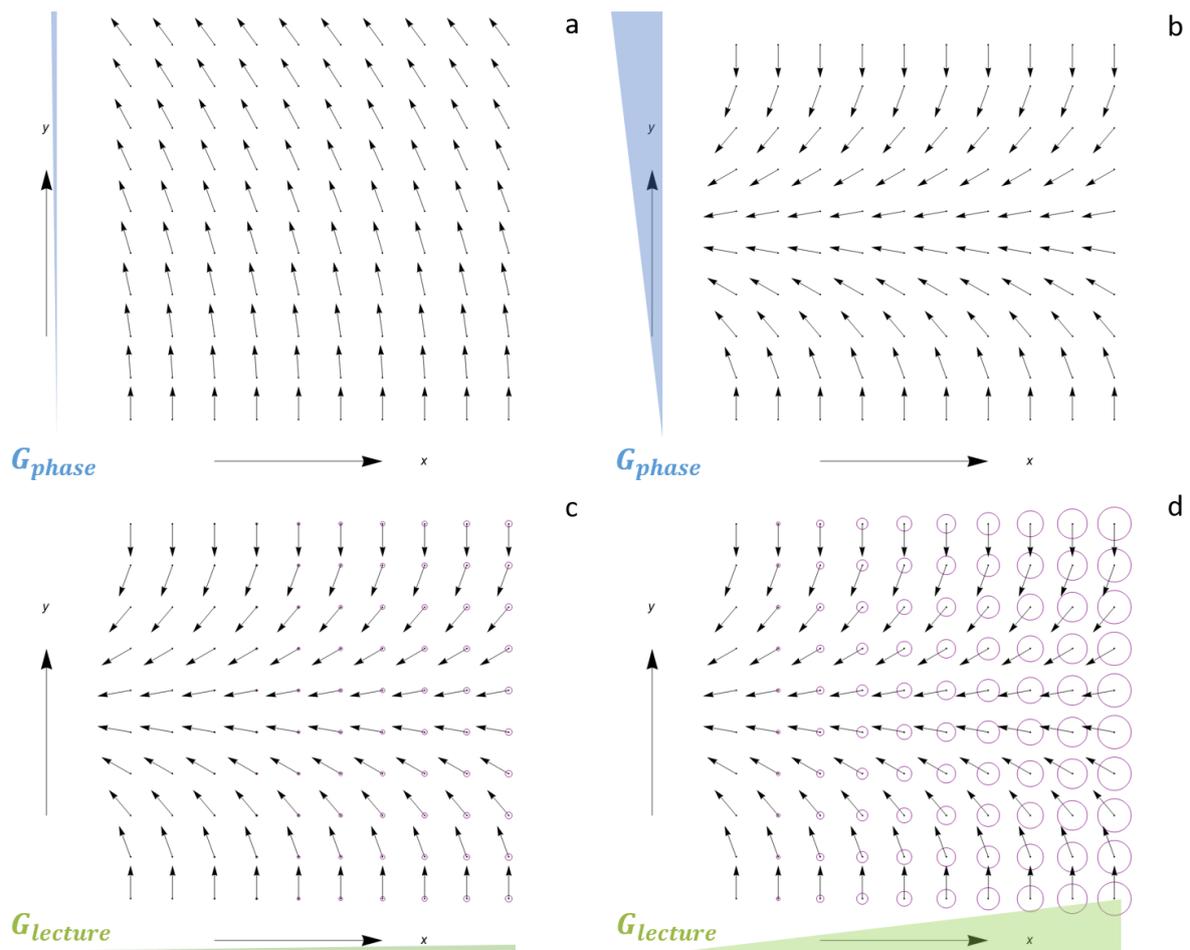


Figure I.1-6 Illustration des effets des gradients de phase ((a) et (b)) et de fréquence ((c) et (d)) appliqués dans l'espace réel sur un objet théorique homogène. L'effet de ces gradients dans l'espace-k est illustré par l'orientation des spins et le diamètre des cercles rouges pour respectivement la phase (a et b) et la fréquence (c et d) à des amplitudes différentes. Source simulation : Yuncong Ma, "Magnetic Resonance Imaging (MRI)", <http://demonstrations.wolfram.com/MagneticResonanceImagingMRI/>

Comme pour le gradient de sélection de coupe, un gradient de lecture opposé est appliqué avant la lecture du signal pour compenser le déphasage entraîné par le gradient de lecture.

Cet enchaînement de gradients est répété tous les temps de répétition TR afin de couvrir l'ensemble de l'espace-k désiré pour une même coupe. A chaque TR, une nouvelle ligne isophase est encodée en incrémentant le gradient de phase d'un pas ΔG_{phase} . Il en découle un pas de codage selon l'axe des phase Δk_{phase} tel que

$$\Delta k_{phase} = \gamma \Delta G_{phase} \tau_{phase} \quad (1.23)$$

Ces pas de codage $\Delta k_{lecture}$ et Δk_{phase} déterminent le champ de vue (FOV pour *Field Of View*) et la résolution dans l'espace réel tel que

$$FOV_{lecture,phase} = \frac{1}{\Delta k_{lecture,phase}} \text{ et } \Delta x, y = \frac{1}{N_{x,y} \Delta k_{lecture,phase}} \quad (1.24)$$

$N_{x,y}$ étant la taille de la matrice d'acquisition respectivement en x et en y.

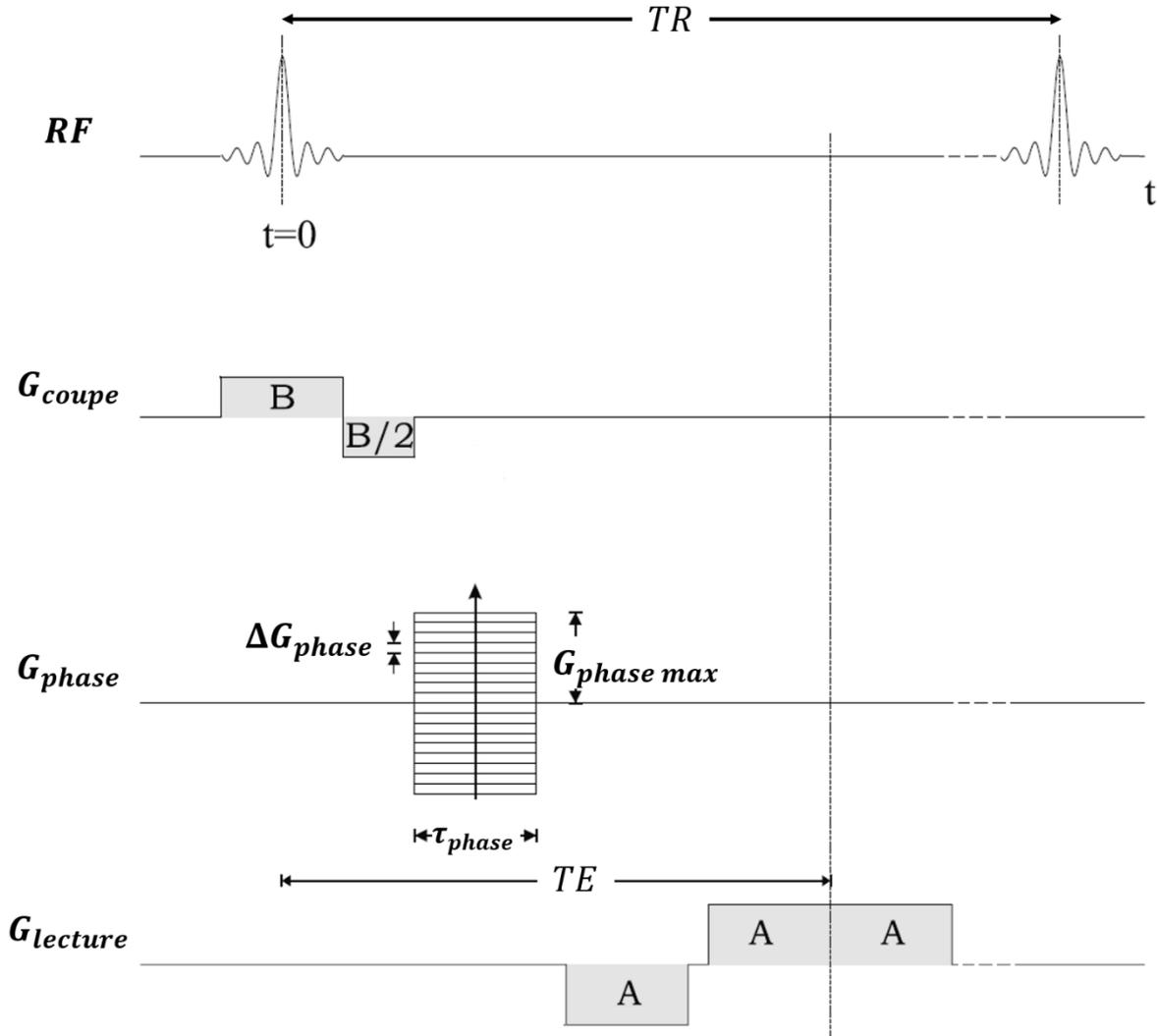


Figure I.1-7 Chronogramme d'enchaînement de gradients pour une mesure spatialisée du signal au temps d'écho TE. [3]

Le choix de différents jeux de paramètres TR et TE, ainsi que l'angle α de l'impulsion RF, permet d'acquérir différentes pondérations de signal, et donc différents contrastes, selon les temps caractéristiques des tissus. Comme l'illustre la Figure I.1-8, des tissus ayant le même signal en pondération T1 peuvent avoir un signal très différent, et donc un contraste très marqué, en pondération T2.

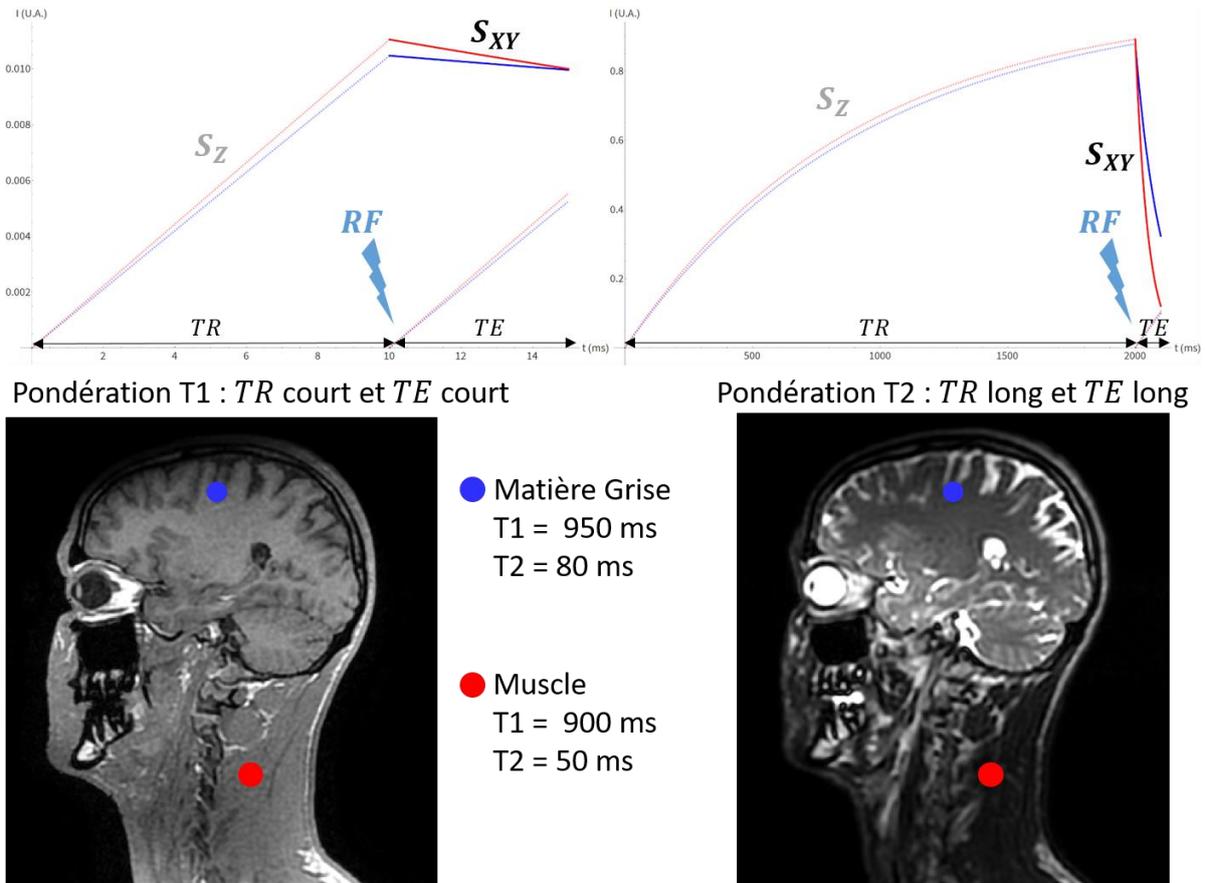


Figure 1.1-8 Illustration de l'acquisition de 2 pondérations différentes en T_1 et en T_2 . Les TR et TE longs ou courts le sont par rapport aux temps caractéristiques des tissus observés. Rappel : le signal S_Z , lié à M_Z , ne peut pas être acquis, seul S_{XY} , lié à M_{XY} , le peut après une impulsion RF. Les signaux S_Z et S_{XY} sont représentés dans le plan en rotation de Larmor.

Le choix de l'ensemble des paramètres précédemment évoqués constitue les caractéristiques d'une séquence IRM, dont les plus basiques et les principales utilisées lors de cette thèse sont présentées dans la prochaine partie.

2 Séquences IRM

Une définition d'une séquence IRM la plus générale serait : description de la chronologie de l'application des impulsions RF et des gradients permettant l'acquisition localisée du signal RMN nécessaire à la création d'une image d'IRM.

Un type de séquence IRM se caractérise donc par la manière dont s'enchainent, dans un même TR , les impulsions RF (angle de bascule, nombre) et les différents gradients quelle que soit leur nature, i.e. phase et fréquence (ou lecture), leur durée et leur forme. Ces caractéristiques permettent un remplissage du plan de Fourier qui diffère notamment par la forme des gradients.

Nous verrons ici les principales séquences utilisées durant les différents travaux de cette thèse.

2.1 Echo de spin, multi-écho de spin

Les séquences en écho de spin sont les séquences les plus simples à mettre en œuvre mais également les plus longues à acquérir. Elles requièrent deux impulsions RF. Une première RF à 90° et une seconde RF 180° à la moitié du TE désiré, pour rétablir la cohérence entre les spins perdue à cause des hétérogénéités de champ \vec{B}_0 (et non pas dans ce cas à l'application de gradients) et ainsi acquérir un signal insensible à ces hétérogénéités, donc avec $\Delta B_0 = 0$. Ainsi d'après l'équation (1.16), le signal observé aura une pondération, non plus T_2^* , mais T_2 .

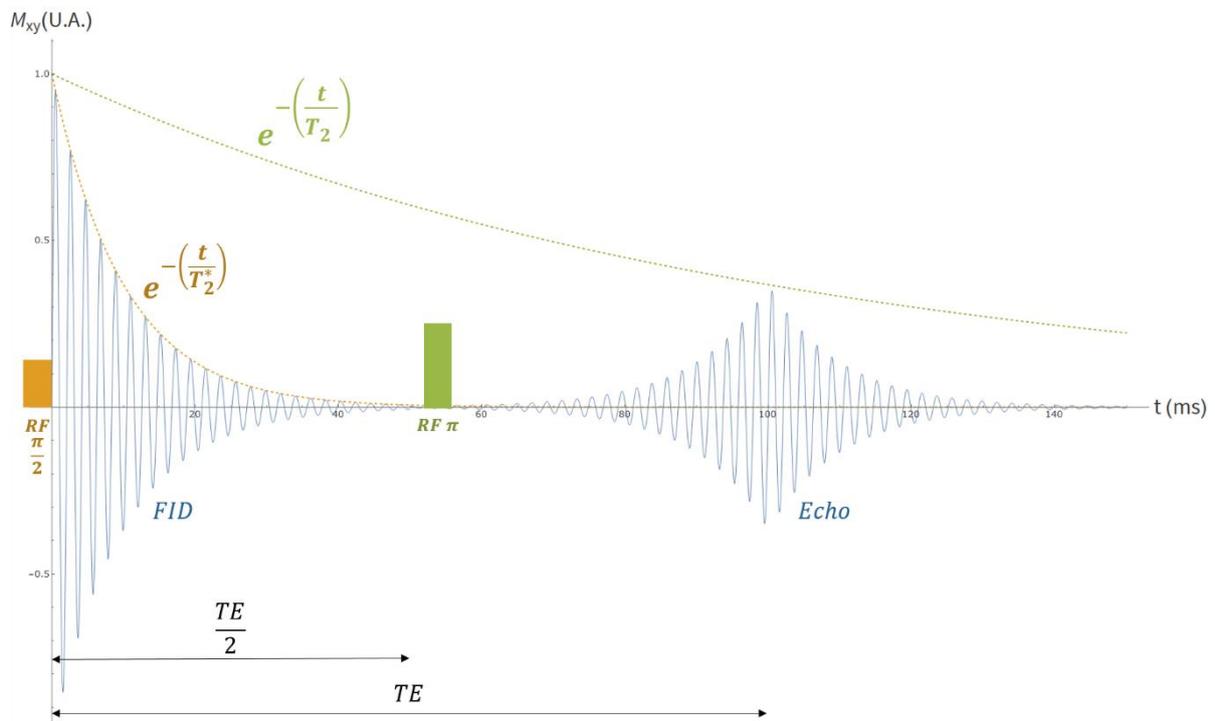


Figure I.2-1 Diagramme du signal lors d'une séquence en écho de spin.

Le signal recueilli au temps TE et pour un temps de répétition TR peut être décrit, selon les temps de relaxation T_1 et T_2 du tissu, par l'équation :

$$S_{SE} = M_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (2.25)$$

L'enchaînement des gradients se fait comme ci-dessous. On y retrouve tous les gradients nécessaires pour la spatialisation du signal déjà décrit avec la Figure I.1-7 à la différence près que la polarité du gradient de lecture ne change pas après l'impulsion RF 180° . En effet,

l'application de cette RF compense aussi le déphasage entre les spins dû à l'application du gradient.

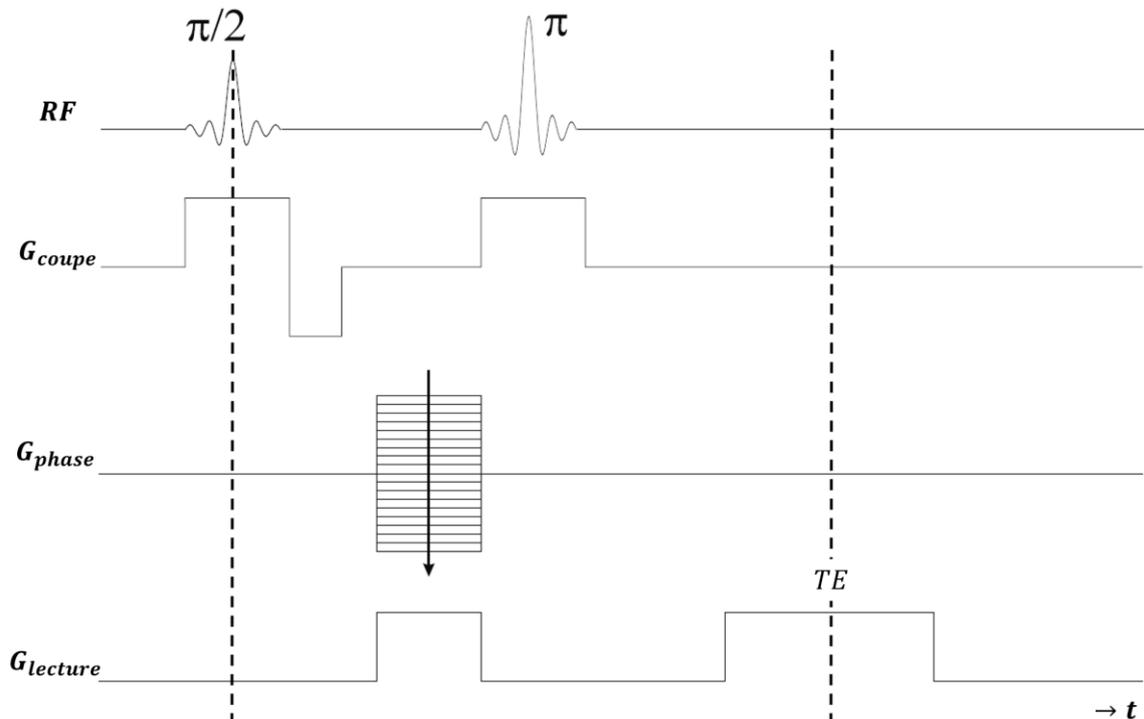


Figure 1.2-2 Chronogramme d'une séquence en écho de spin. [3]

Plusieurs échos peuvent être acquis en une seule séquence en écho de spin en appliquant plusieurs impulsions RF 180° dans un même TR. Cela peut permettre, s'il est décidé de créer une image par écho, d'obtenir lors d'une même acquisition plusieurs pondérations T2 et peut permettre de quantifier ce temps caractéristique. Cette séquence est appelée multi spin écho.

S'il est décidé cette fois de n'acquérir qu'une seule image, cela permet d'accélérer l'acquisition en remplissant une partie différente du plan de Fourier à chaque écho. Cette séquence est appelée turbo spin écho.

2.2 Echo de gradient brouillée

Les séquences en écho de gradient se caractérisent par le fait que l'écho est non plus créé par une nouvelle impulsion RF mais par l'application d'un premier lobe du gradient de lecture, dont la polarité est opposée au gradient de lecture appliqué lors l'acquisition du signal. Ce premier gradient opposé va en effet venir accélérer la perte de cohérence des spins qui sera ensuite retrouvée avec l'application du gradient de lecture.

Le signal recueilli à ce moment est décrit, selon les temps de relaxations T_1 et T_2^* du tissu, par l'équation :

$$S_{GE} = M_0 \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \cos \alpha} e^{-\frac{TE}{T_2}} \sin \alpha \quad (2.26)$$

Le chronogramme de la séquence en écho de gradient de base a déjà été montré à titre d'exemple avec la Figure I.1-7. Néanmoins ce cas explicatif n'est pas représentatif des séquences en écho de gradient utilisée usuellement. En pratique, les gradients de rephasage, en sélection de coupe et en lecture, sont appliqués en même temps que l'encodage de phase.

À la fin du cycle, un gradient de brouillage est appliqué et la phase de l'impulsion RF suivante est également modifiée afin de s'assurer que l'aimantation transverse est bien nulle à chaque cycle de TR. Sans cela, le signal ne serait pas acquis avec l'angle α mais un angle accumulé $\alpha_a = \alpha + \Delta\alpha$, $\Delta\alpha$ étant l'angle résiduel des spins dans la plan transverse s'incrémentant à chaque TR, l'aimantation transverse n'ayant pas eu le temps de revenir totalement à l'équilibre dans le laps de temps $\Delta t = TR - TE$.

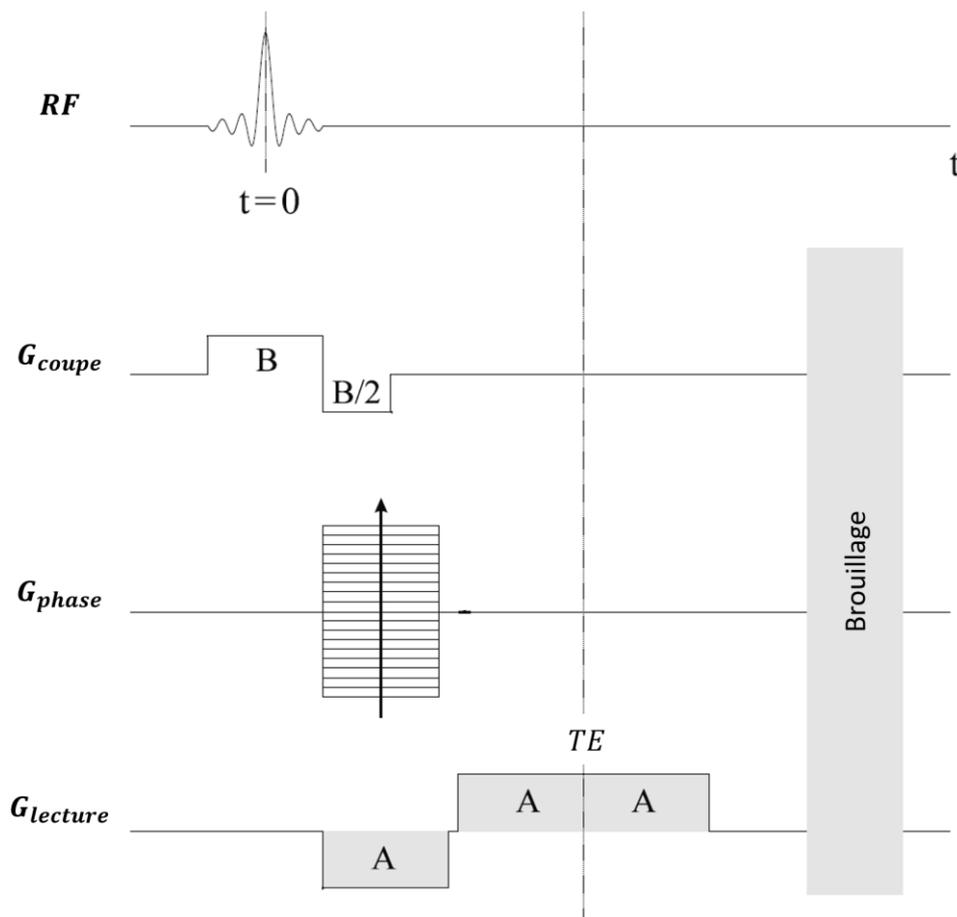


Figure I.2-3 Chronogramme d'une séquence en écho de gradient brouillé. [3]

Les séquences en écho de gradient possèdent l'avantage, comparées au séquences en écho de spin, de permettre des TE et TR courts. En effet, l'absence de seconde impulsion RF en

fait une séquence de prédilection pour une acquisition rapide en pondération T1, grâce à la réduction du temps TR. Néanmoins ce type de séquence souffre d'une plus grande sensibilité à l'hétérogénéité du champ \vec{B}_0 que les séquences en écho de spin.

Comme ces dernières, les séquences en écho de gradient peuvent se dériver en multi temps d'écho (multi gradient écho) par l'application dans un même TR de plusieurs gradients.

2.3 Encodage 3D

Une mention doit être faite pour le codage spatial effectué directement en 3D qui se fait toujours grâce à un gradient de fréquence, mais également de phase selon ce même axe.

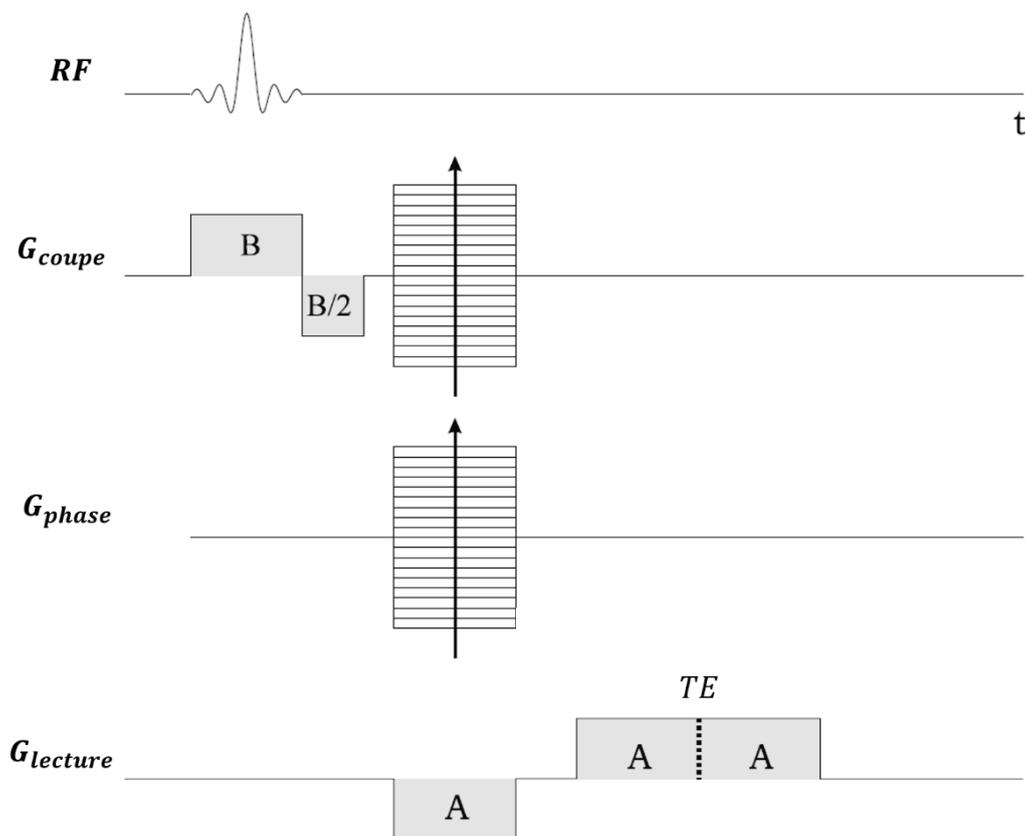


Figure 1.2-4 Chronogramme d'une séquence 3D écho de gradient. [3]

Une séquence 3D permet un meilleur contrôle de l'encodage spatial selon l'axe des coupes qu'une séquence 2D. L'échantillonnage en phase permet en effet de réduire les contraintes sur l'intensité et durée de l'impulsion RF sur laquelle doit se calquer le gradient de sélection de coupe. Cela entraîne une résolution Δz bien plus modulable ainsi qu'un TE qui peut être réduit.

Cette séquence 3D dans sa version en multi-écho de gradient brouillé sera très utilisée dans ces travaux de thèse. Elle sera dénommée VIBE (pour *Volume Interpolated Breath hold Examination*) chez le constructeur Siemens.

2.4 Séquences à temps d'écho ultracourt

De nombreux tissus d'intérêt ont des temps de relaxation transversale bien inférieurs à la milliseconde. C'est notamment le cas de l'os cortical ($T_2^* \sim 0,5 \text{ ms}$ à $1,5T$ [5]) ou du parenchyme pulmonaire ($T_2^* \sim 2 \text{ ms}$ à $1,5T$ [6]) dont la densité protonique est également très faible.

Or, même si les séquences en écho de gradient permettent d'accéder à des temps d'écho plus courts que les séquences en écho de spin, il est bien difficile de réduire ces temps d'écho sous la milliseconde.

Pour réduire encore les temps d'écho, des séquences à temps d'écho ultracourt (UTE pour *Ultrashort Echo Time*) et des séquences à temps d'écho zéro (ZTE pour *Zero Echo Time*) ont été développées. Ces deux types de séquences, utilisent un encodage non cartésien du plan de Fourier pour réduire au maximum l'intervalle de temps entre l'excitation RF et le début de l'acquisition du signal. De plus, comme évoqué précédemment, l'encodage 3D, très rapide en UTE et ZTE, permet de gagner du temps par rapport à l'application d'une excitation RF sélective sans que la résolution en pâtisse. C'est ainsi que la majorité des séquences UTE et ZTE se font en 3D. L'étude par Bae et al. explicite les différences entre les deux méthodes [7].

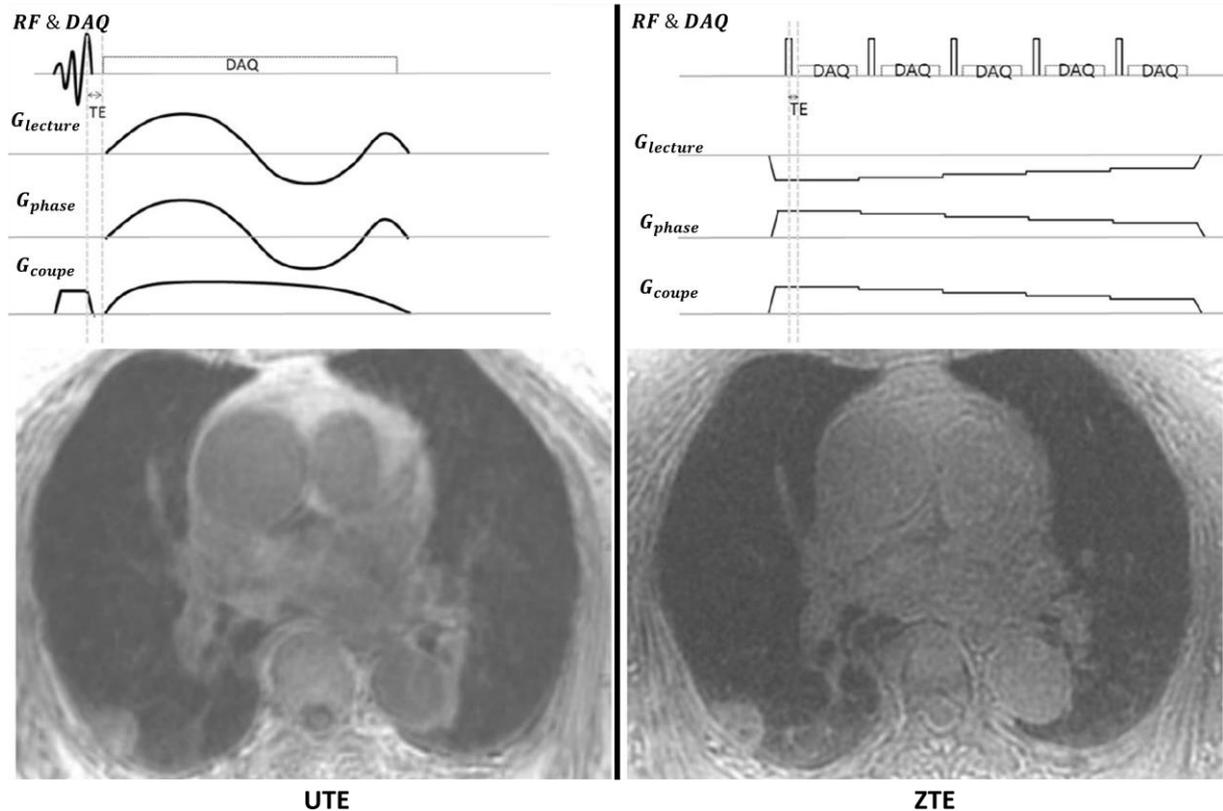


Figure 1.2-5 Comparaison des séquences UTE (gauche) et ZTE (Droite) en terme de chronogramme (haut) et une coupe axiale thoracique chez une patiente ayant un nodule dans la partie postérieure du poumon droit. DAQ pour Data Acquisition, la récupération du signal [7].

La différence majeure réside dans la stratégie de déclenchement des gradients. Ils sont déclenchés avant même les excitations RF pour les séquences ZTE de telle sorte que les plateaux soient atteints dès l'excitation et les gradients ne varient que très peu avant chaque nouvelle RF. La forme particulière des gradients favorise un remplissage radial du volume de Fourier. L'application constante des gradients de champ magnétique dans les séquences ZTE impose l'utilisation d'impulsions RF de très courte durée afin qu'elles ne soient pas sélectives, les angles de bascule restent donc très faibles.

D'un autre côté, les séquences UTE ont une approche plus classique en déclenchant leurs gradients après la fin de la RF. Cette méthode nécessite donc des commutations des gradients très rapides et un remplissage du volume de Fourier en cône ou en spirale pour minimiser le délai avant l'acquisition du signal.

Il faut noter dans un contexte de bien-être du patient, que ces variations rapides des gradients des séquences UTE génèrent plus de bruit acoustique que les séquences usuelles et encore bien plus que les séquences ZTE qui, grâce à leur très faible variation d'intensité du gradient par plateaux, sont très silencieuses (bruit acoustique ~ 50 dB pour la ZTE contre ~ 80 dB pour l'UTE) [7].

La séquence UTE utilisée lors de ces travaux de thèse fut la Spiral VIBE (pour *Volume Interpolated Breath hold Examination*), encore en développement et fournie par Siemens Healthcare (Erlangen, Germany). Elle a la spécificité, par rapport à la séquence originelle de laquelle elle est issue (Qian et Boada, MRM, 2008 [8]) d'avoir une impulsion RF non-sélective, qui n'est donc pas couplée avec un gradient de sélection de coupe. L'impulsion est donc plus brève et le gradient de rephasage inutile, ce qui contribue à réduire le délai avant l'acquisition.

Cette séquence est également livrée avec la possibilité d'acquérir plusieurs échos en plus du premier ultracourt. De plus, un déclenchement respiratoire intégré, réalisé par une acquisition 1D continue du signal via un élément d'antenne sélectionné en vis-à-vis du dôme du foie, est activable lors d'acquisitions thoraciques. Enfin une accélération dans le plan de coupe itérative via la méthode SPIRiT (pour *Self-consistent Parallel imaging Reconstruction iTerative*) [9] permet de réduire le temps d'acquisition de manière significative. Les caractéristiques de cette séquence seront développées plus en détail dans le chapitre IV partie 3.

3 Gestion du signal de la graisse en IRM

3.1 Imagerie de déplacement chimique

L'imagerie de déplacement chimique (*chemical shift imaging*) se base sur la différence de fréquence de précession de Larmor entre l'eau et la graisse. En effet, les protons n'ont pas tout à fait le même environnement magnétique lorsqu'ils sont associés à des atomes d'oxygène ^{16}O dans l'eau H_2O ou dans un complexe carboné ^{12}C comme la graisse ($-\text{CH}_2$). Cela se traduit concrètement par une légère différence de fréquence de précession de Larmor qui est traduite en déplacement chimique en spectroscopie. Ce déplacement est caractérisé par la différence de fréquence de déplacement chimique Δf par rapport à une fréquence de référence prenant en compte la constante de déplacement chimique $\sigma = \frac{f-f_{ref}}{f_{ref}}$ lié à chaque groupement moléculaire en fonction de la fréquence d'excitation RF f_R tel que

$$\Delta f = -\sigma f_R \quad (3.27)$$

Provenant de la spectroscopie, σ est usuellement exprimée en parties par million (ppm) ainsi

$$\Delta f = -\frac{\sigma \text{ (ppm)} f_R}{10^6} \quad (3.28)$$

Ainsi pour une IRM 1,5T, la graisse ayant en moyenne un déplacement chimique de $\sigma \sim 3,4 \text{ ppm}$ par rapport à l'eau cela correspond à une différence de fréquence de précession de Larmor de $\Delta f \sim -220 \text{ Hz}$ par rapport à celle de l'eau.

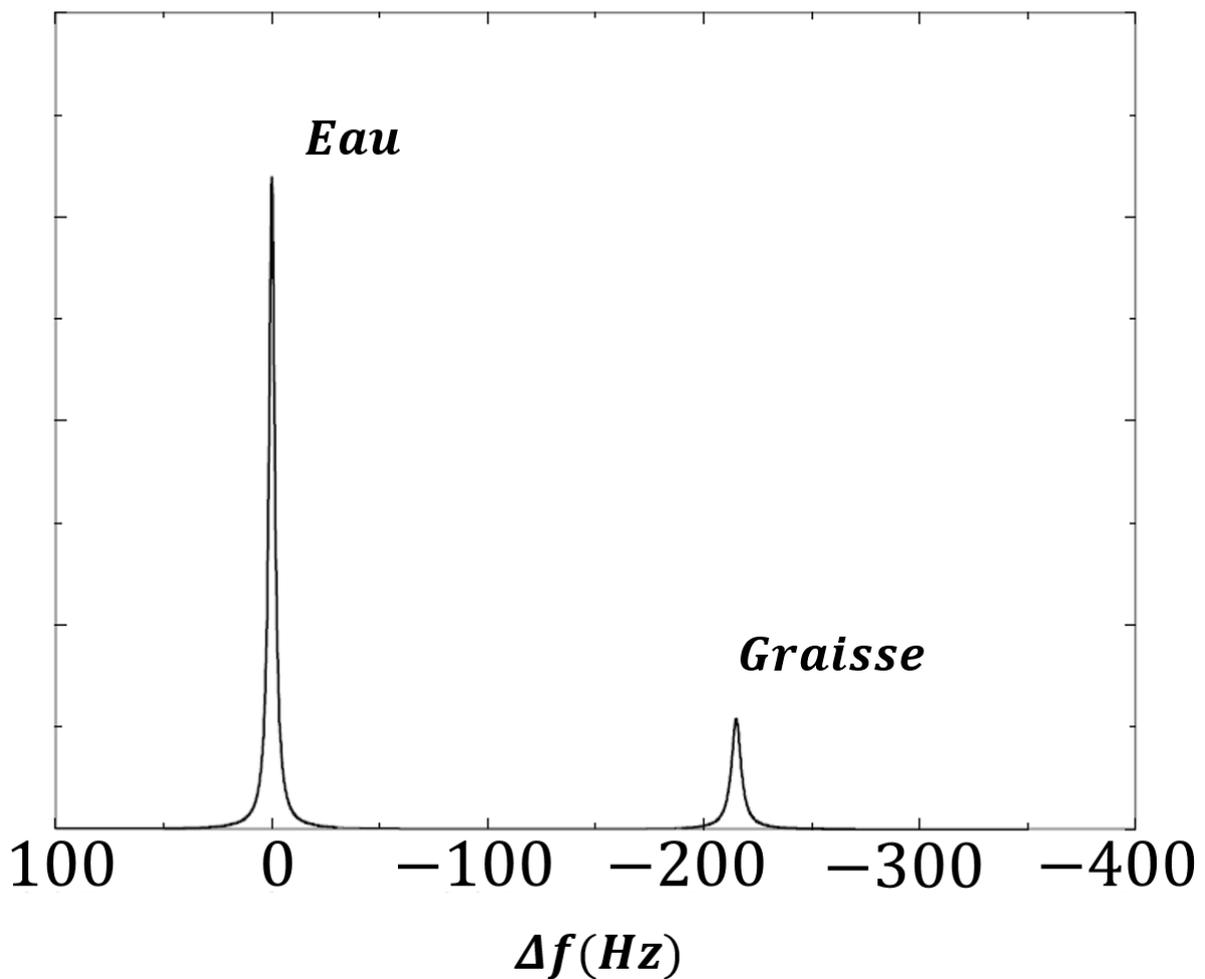


Figure I.3-1 Spectre simplifié de la moelle osseuse humaine, organe ayant un fort taux de graisse. La fréquence de l'eau est prise comme référence [3].

Cette différence de fréquence de précession se traduit concrètement dans l'espace temporel par l'effet Dixon [10]. Cet effet montre, qu'en écho de gradient, à un $TE = \frac{1}{f_\sigma} \sim 4,4 \text{ ms}$ à $1,5T$, les spins de l'eau et de la graisse sont en phase et donc en opposition de phase à

$TE = \frac{1}{2f_\sigma} \sim 2,2 \text{ ms}$. De fait, une imagerie en pondération eau et graisse peut être calculée à partir des images en phase (IP pour *In Phase*) et en opposition de phase (OP pour *Opposite Phase*) tel que

$$Eau = \frac{IP + OP}{2} \text{ et } Graisse = \frac{IP - OP}{2} \quad (3.29)$$

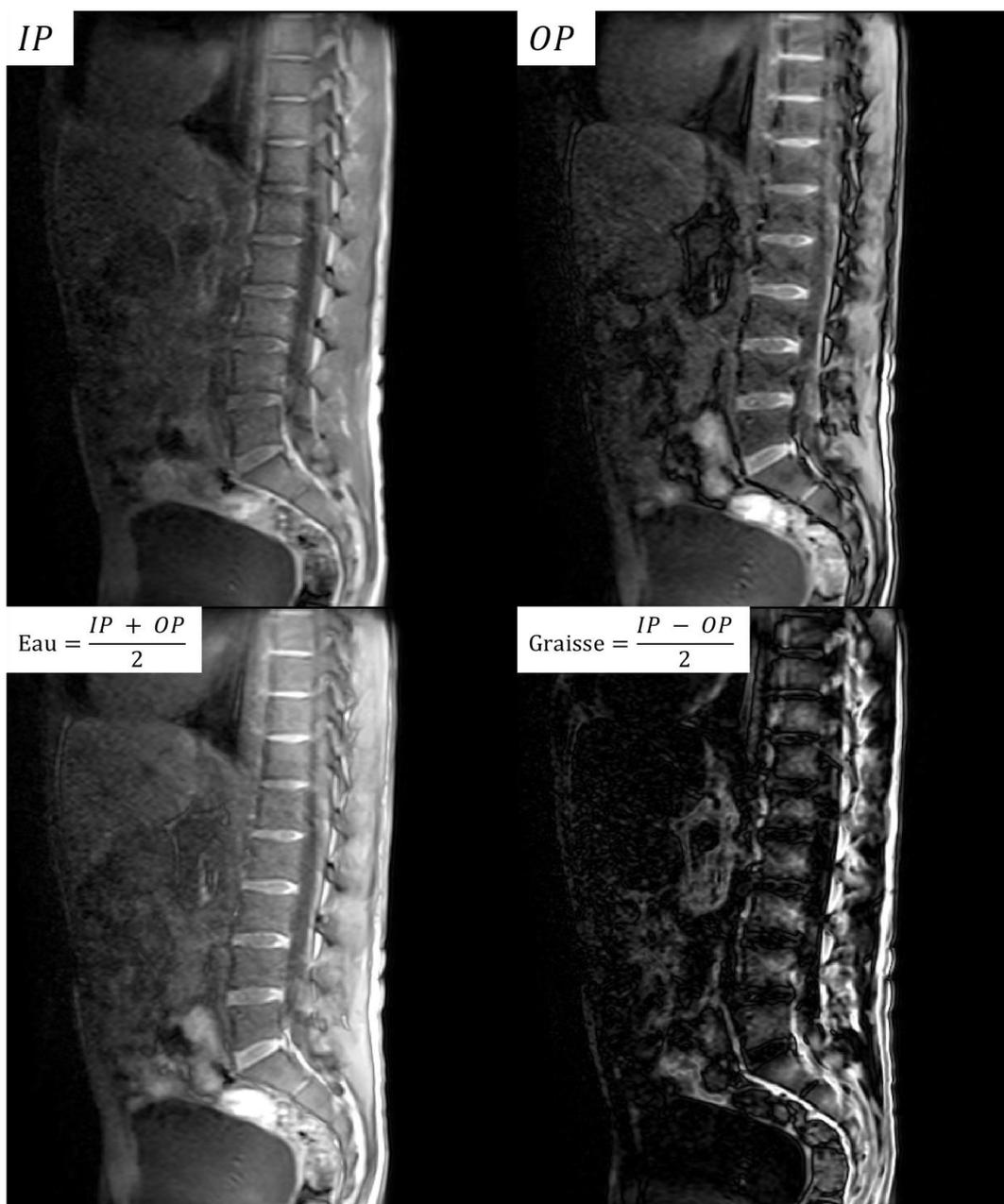


Figure I.3-2 Illustration de l'effet DIXON sur une coupe sagittale d'un rachis. Les pondérations Eau et Graisse (bas) sont calculées à partir des images IP et OP (haut).

La graisse a néanmoins une composition plus complexe que celle simplifiée de la Figure I.3-1 le laisse supposer. L'étude de Hamilton et al. détaille en spectroscopie les différents composants chimiques de la graisse dans le foie, ainsi que leurs abondances relatives à l'ensemble de la graisse [11].

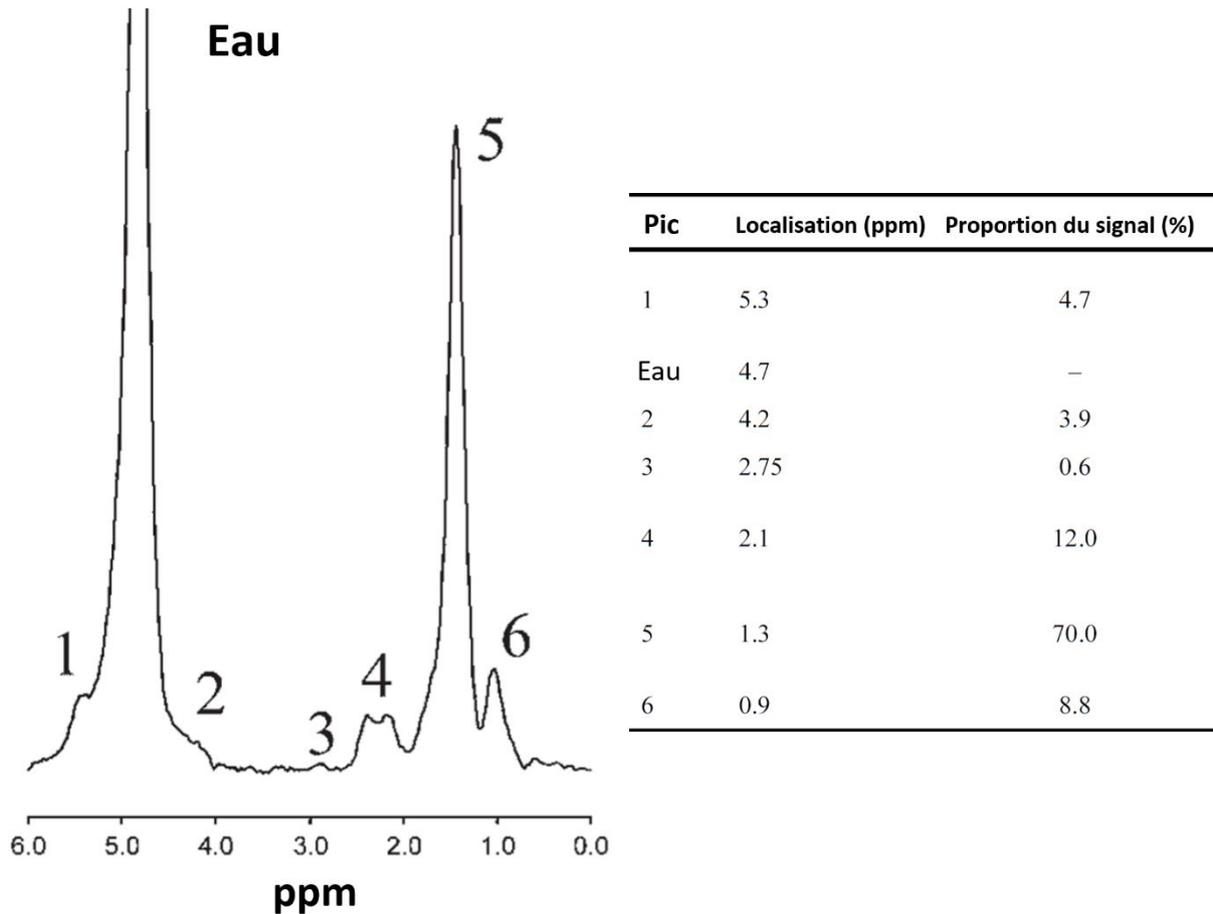


Figure I.3-3 Spectre de la graisse dans un foie humain. La localisation des pics ainsi que leurs proportions respectives sont résumées dans le tableau à droite du spectre [11].

La graisse a, de fait, un comportement de relaxation propre et différent de l'eau. Dans un milieu hétérogène à deux compartiments d'eau et de graisse, l'équation du signal acquis avec une séquence en écho de gradient brouillé (équation 2.26) devient si cette complexité est prise en compte [12]:

$$S = S_0 \left[(1 - FG) S_E + FG S_G \sum_{p=1}^p A_p e^{j\left(\frac{2\pi TE}{t_{2\pi,p}}\right)} \right] \quad (3.30)$$

avec

$$S_E = \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1E}}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1E}} \cos \alpha}} e^{-\frac{TE}{T_{2E}^*}} \sin \alpha$$

$$S_G = \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1G}}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1G}} \cos \alpha}} e^{-\frac{TE}{T_{2G}^*}} \sin \alpha$$

où A_p est l'abondance relative du $p^{\text{ème}}$ pic de graisse, $t_{2\pi,p}$ la différence entre les périodes du pic de l'eau et du $p^{\text{ème}}$ pic de graisse et FG la fraction de graisse.

Cette méthode est à la base de nombreuses méthodes de quantification de la graisse plus élaborées dont l'une sera décrite aux chapitres suivants.

3.2 Inversion récupération (STIR)

Contrairement à la méthode Dixon qui utilise la particularité du signal de la graisse pour l'isoler *a posteriori* et qui nécessite donc un post-traitement, il est possible de supprimer, ou du moins fortement réduire, le signal de la graisse dès l'acquisition.

Cette méthode de suppression de graisse consiste en l'application, au préalable à toute séquence d'imagerie, d'une excitation RF 180° [13]. La séquence d'imagerie commence néanmoins à un temps spécifique appelé temps d'inversion TI qui dépend du T_1 du tissu dont on souhaite supprimer le signal tel que

$$TI = T_1 \ln \left(\frac{2}{1 + e^{-\frac{TR}{T_1}}} \right) \quad (3.31)$$



Figure I.3-4 Chronogramme RF de l'application d'une inversion récupération sur une séquence en écho de spin [3].

Le principal inconvénient de cette méthode est la nécessité d'augmenter le temps de répétition afin de laisser le temps à l'aimantation longitudinale de se rétablir.

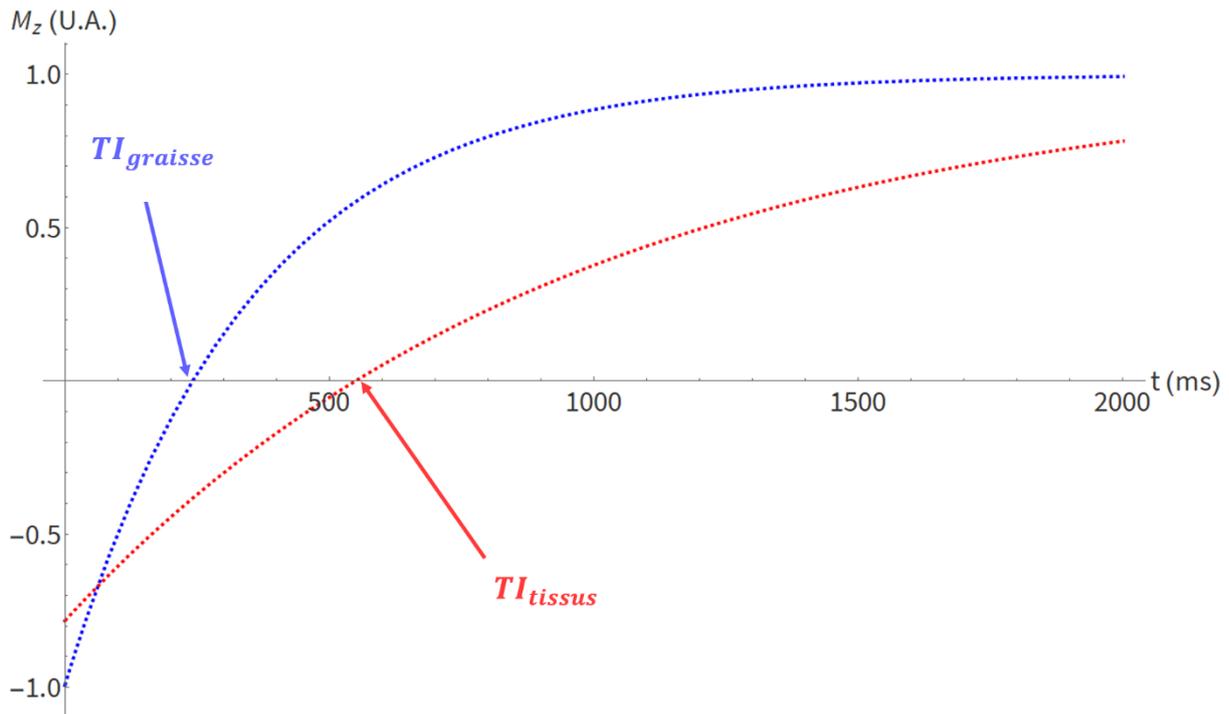


Figure I.3-5 Illustration de différents TI pour la graisse ($T_1 = 350$ ms \Rightarrow $TI = 240$ ms) et d'un tissu ($T_1 = 950$ ms \Rightarrow $TI = 550$ ms) pour un $TR = 2000$ ms à $1,5T$.

3.3 Saturation de graisse par impulsion sélective (CHESS)

Diffusé initialement sous le nom de CHESS (pour *CHEmical Shift Selective*) [14], le principe de cette technique, qui utilise la différence de fréquences de précession entre le spin de l'eau et celui de la graisse, a déjà été évoqué précédemment dans la partie 3.1. Cette différence peut être utilisée pour exciter sélectivement la graisse avec une impulsion RF 90° ayant la fréquence spécifique f_{RG} de la graisse, suivie d'un gradient de brouillage qui détruit l'aimantation transversale de la graisse au préalable de la séquence d'imagerie. L'application de cette excitation RF à la fréquence d'excitation spécifique de la graisse f_{RG} rend la séquence très sensible aux hétérogénéités du champs \vec{B}_0 , qui fait inévitablement varier f_{RG} de sa valeur théorique.

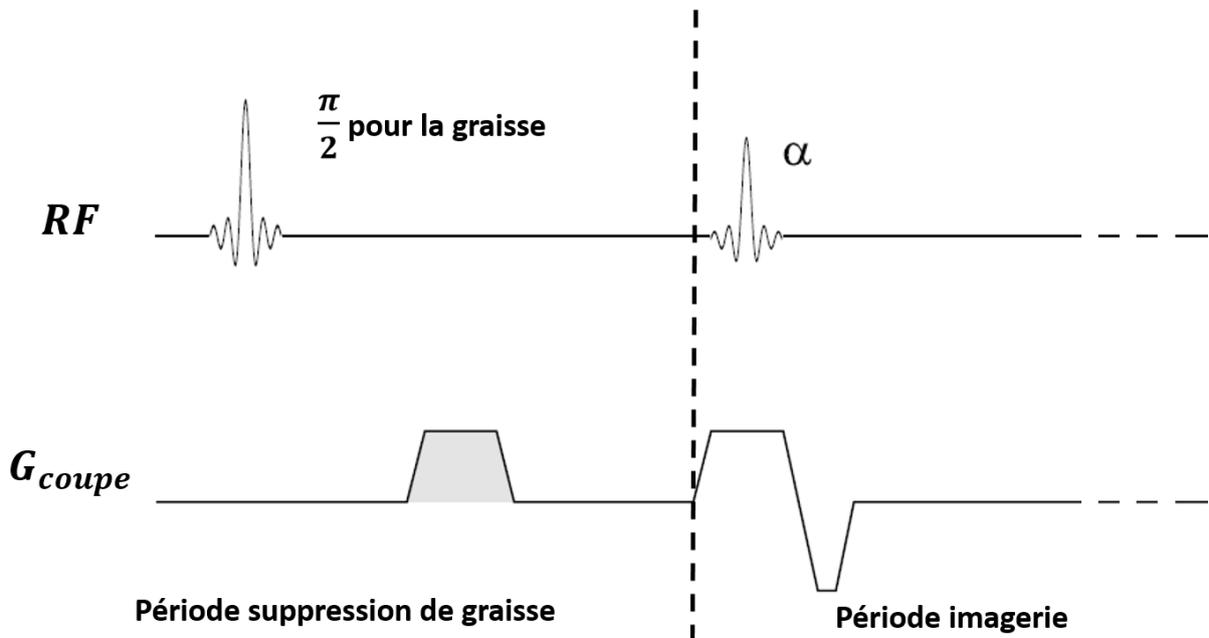


Figure I.3-6 Chronogramme d'une saturation de signal de la graisse avant une séquence d'imagerie. Le gradient de saturation de graisse est grisé [3].

3.4 Inversion récupération sélective (SPAIR)

La méthode de suppression de graisse SPAIR (pour *S*Pectral *A*diabatic *I*nversion *R*ecovery), utilisée lors de ces travaux de thèse, combine deux méthodes de suppression de graisse.

Le principe repose donc sur une excitation RF 180° à la fréquence spécifique de la graisse f_{RG} puis la séquence d'imagerie elle-même débute après un TI correspondant à l'annulation du signal de la graisse. La méthode est donc sensible aux hétérogénéités de champ \vec{B}_0 mais comme le signal de l'eau est plus important qu'avec la séquence STIR car cette fois l'inversion impacte uniquement le signal de la graisse qui est annulé. Ce dernier point permet l'utilisation d'un TR plus court qu'avec la séquence STIR.

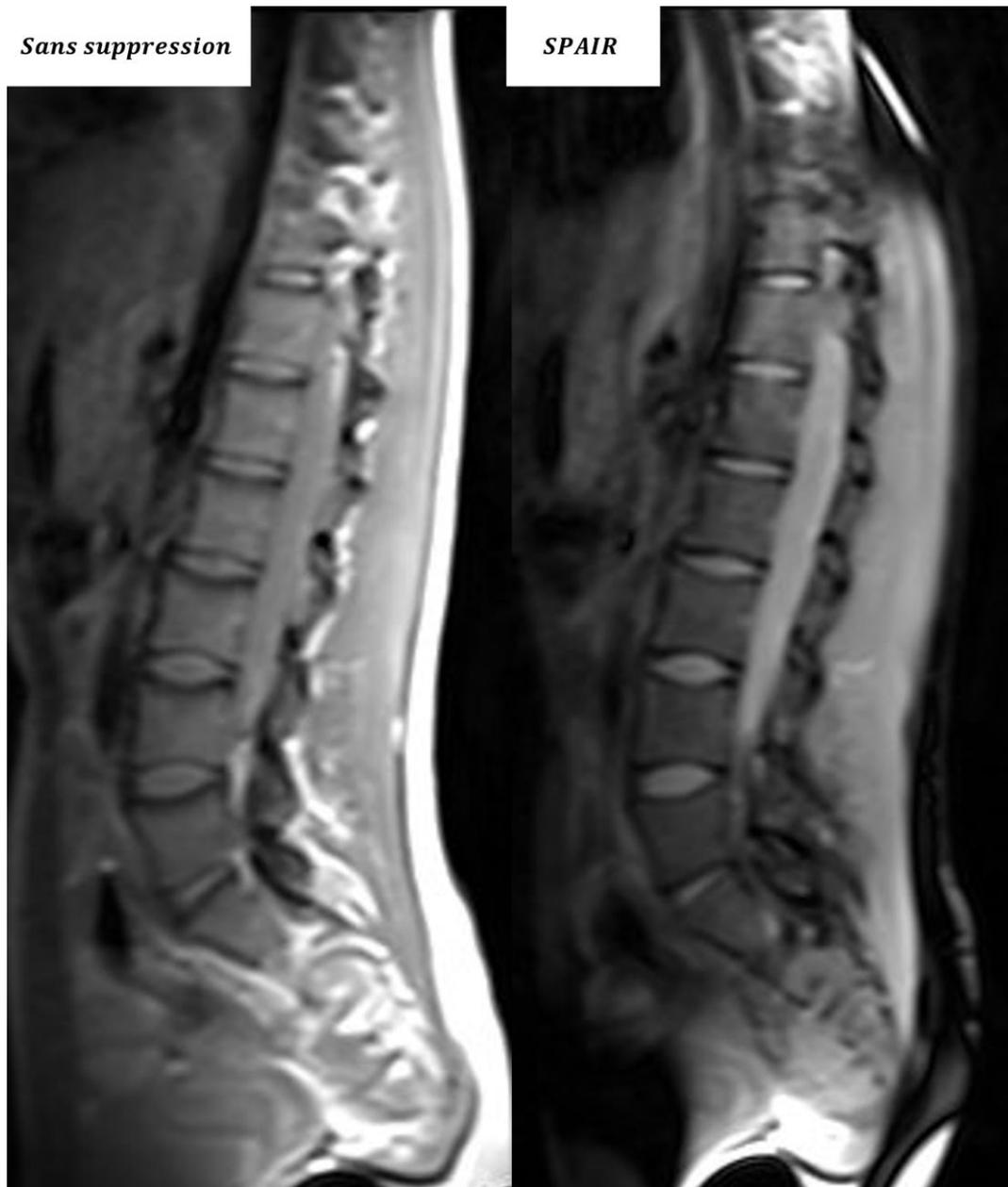


Figure 1.3-7 Illustration de la suppression de graisse SPAIR sur une coupe sagittale provenant de la même séquence en écho de spin sans (gauche) et avec suppression SPAIR (droite). La sensibilité aux hétérogénéités de champ \vec{B}_0 est visible en bord de champ dans le sens tête / pied, où il est le moins homogène.

4 Diffusion en IRM

4.1 Principe

4.1.1 Diffusion libre

Le principe de diffusion renvoie au mouvement Brownien, ou à la marche aléatoire, des particules dans un milieu à cause de l'agitation thermique. Elle est caractérisée par le

coefficient de diffusion D , exprimé usuellement en $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, d'une molécule ou d'un atome d'un rayon r dans un milieu d'une viscosité η et de température T tel que

$$D = \frac{k_b T}{6 \pi r \eta} \quad (4.32)$$

appelée également l'équation de Stokes-Einstein où l'on retrouve k_b la constante de Boltzmann. Il advient que la particule en question aura, du fait de cette diffusion naturelle dans son milieu, un déplacement quadratique moyen $\langle x^2 \rangle$ tel que

$$\langle x^2 \rangle = 6 T D \quad (4.33)$$

Cette diffusion affecte les spins dans notre processus d'acquisition d'image IRM. H. C. Torrey (*Physical Review*, 1956 [15]) a généralisé les équations de Bloch pour y inclure l'effet de diffusion :

$$\frac{d\vec{M}(\vec{r}, t)}{dt} = \gamma \vec{B} \wedge \vec{M}(\vec{r}, t) - D \nabla^2 \vec{M}(\vec{r}, t) \quad (4.34)$$

où ∇^2 est le Laplacien appliqué à \vec{M} .

Cette équation peut se résoudre dans le cas de gradients de diffusion appliqués de part et d'autre de l'impulsion RF 180° [16]. Cette dépendance est caractérisée par un facteur appelé facteur b en $\text{s} \cdot \text{mm}^{-2}$. Ce facteur est lui-même défini par G l'intensité des gradients, la durée d'application des gradients δ et Δ le délai entre les gradients de diffusion tel que

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (4.35)$$

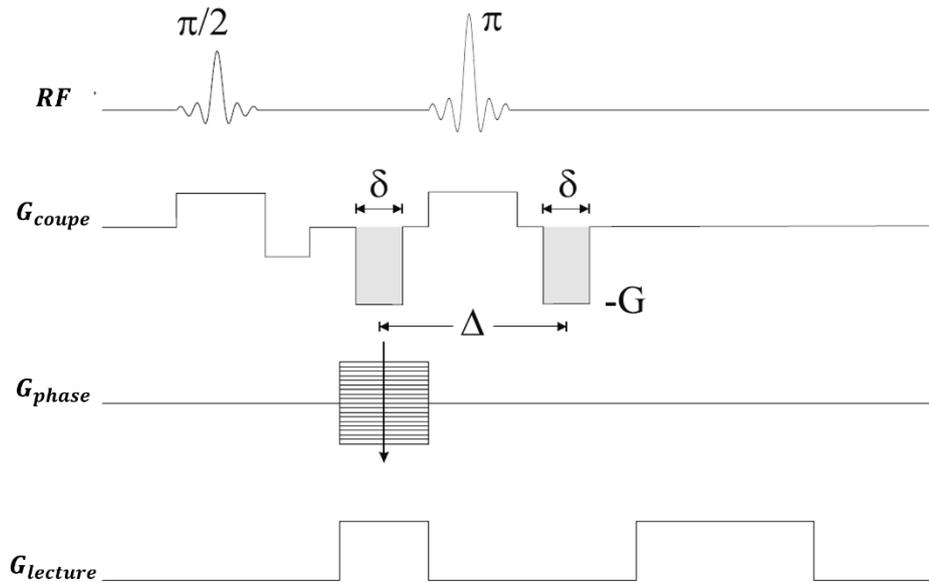


Figure 1.4-1 Chronogramme illustrant l'application de gradients de diffusion (grisés) selon la direction de l'encodage en coupe lors d'une séquence en écho de spin. Ces gradients sont représenté habituellement hors des trois direction d'encodage par souci de lisibilité [3].

Ainsi l'équation du signal à $t = TE$ après l'application d'un tel gradient peut se résoudre d'après l'équation de Bloch-Torrey :

$$S = S(t=0) e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) D} \quad (4.36)$$

Et donc d'après (4.35) :

$$S = S_0 e^{-bD}, \quad S_0 = S(t=0) e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (4.37)$$

Ainsi pour mesurer la diffusion D dans un tissu, les séquences pondérées en diffusion sont répétées avec différentes valeurs de b . Un ajustement mono-exponentiel permet ensuite d'estimer une valeur de D du tissu. Dans le cas le plus simple, une approximation de la diffusion, appelée coefficient de diffusion apparent (ADC pour *Apparent Diffusion Coefficient*) peut être calculée avec deux valeurs de b tel que

$$ADC = \frac{\ln\left(\frac{S_1}{S_2}\right)}{b_2 - b_1} \quad (4.38)$$

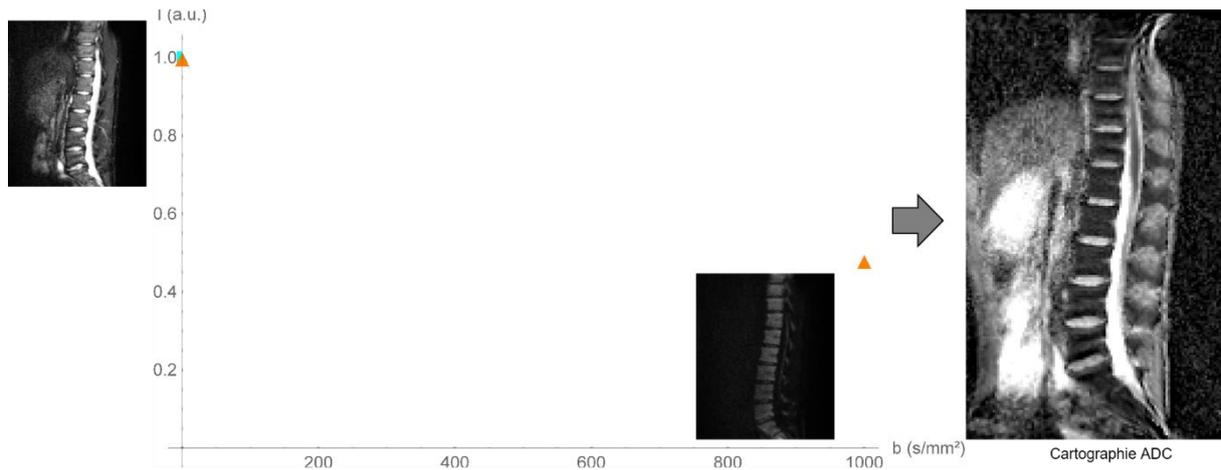


Figure 1.4-2 Illustration d'acquisition d'images pondérées en diffusion à deux valeurs de b différentes. Ces deux images permettent de calculer une cartographie d'ADC. Les points représentés sur le graphique sont les intensités prises dans la moelle osseuse du rachis.

Néanmoins, cette approche de la diffusion libre ne rend pas compte du caractère hétérogène de la mobilité des protons dans un volume.

4.1.2 Perfusion et modèle bi-exponentielle IVIM

Les tissus mous sont parcourus de capillaires sanguins les perfusant de nutriments en bout de chaîne du réseau vasculaire. La présence de ces capillaires orientés aléatoirement dans un voxel se traduit par une pseudo-diffusion rapide de la fraction du volume occupée par ces capillaires [17]. Cet effet peut se modéliser par un comportement bi-exponentiel comprenant une partie du signal caractérisé par la perfusion f et par un coefficient de diffusion rapide, ou pseudo-diffusion, D^* . La seconde partie du modèle reste la diffusion libre, plus lente, toujours caractérisée par D tel que

$$S = S_0 (f e^{-D^* b} + (1 - f) e^{-D b}), \quad D < D^* \quad (4.39)$$

Ce modèle bi-exponentiel de perfusion et diffusion dans un volume, établi par Le Bihan et al. [17], fut baptisé IVIM (pour *IntraVoxel Incoherent Motion*).

L'estimation de ces nouveaux paramètres *via* le modèle IVIM nécessite d'acquérir bien plus d'informations. L'acquisition doit donc être faite en appliquant plusieurs facteurs b , notamment à des b faibles où l'effet de perfusion se manifeste.

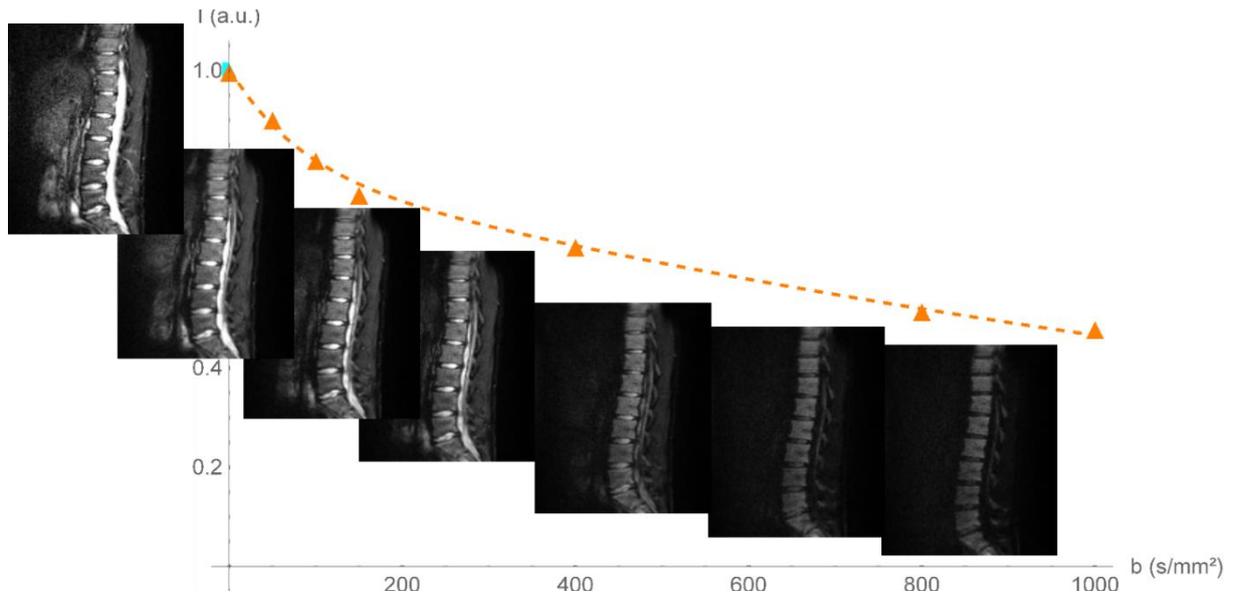


Figure 1.4-3 Illustration d'acquisition d'images pondérées en diffusion à sept valeurs de b différentes. Les points représentés sur le graphique sont les intensités prises dans la moelle osseuse du rachis.

4.2 Imagerie écho planaire (EPI)

4.2.1 Imagerie écho planaire Single shot (SSEPI)

L'application de gradients supplémentaires nécessaire à la production de ces images pondérées en diffusion augmente considérablement le temps d'acquisition du plan de Fourier classique. Les séquences d'imagerie écho planaire (SSEPI pour *Single Shot Echo Planar Imaging*) permettent de pallier ce problème. Elles permettent en effet d'acquérir l'ensemble du plan de Fourier d'une coupe en un seul TR.

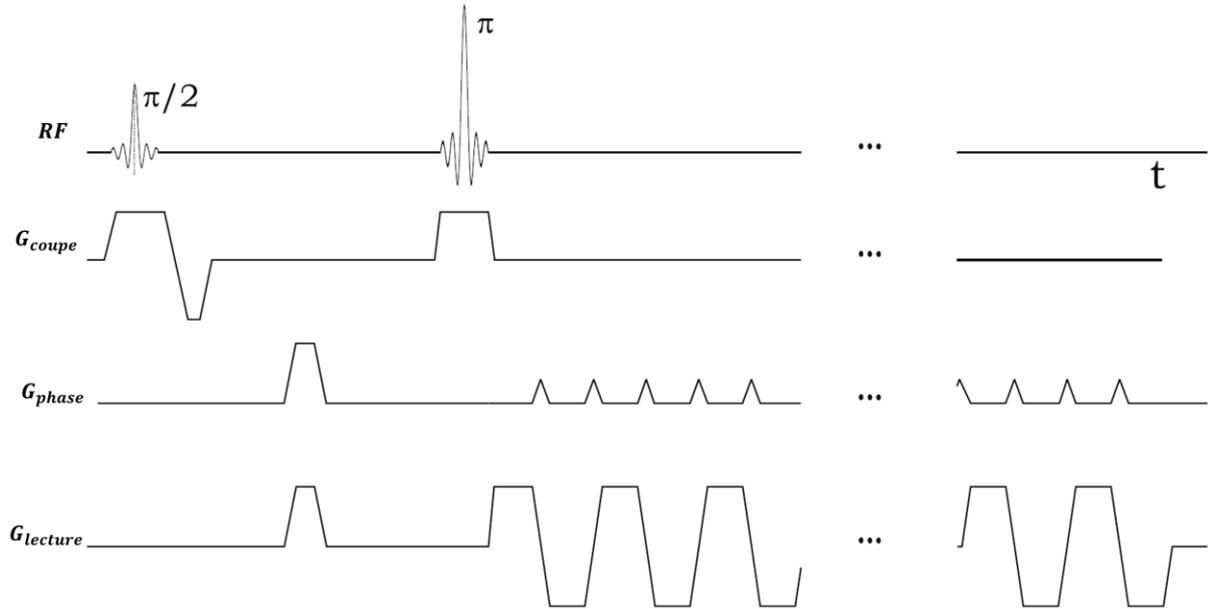


Figure I.4-4 Chronogramme d'une séquence EPI en écho de spin avec un remplissage de l'espace-k écho planaire. Le gradient de phase permet d'effectuer des « sauts » dans l'encodage de phase [3].

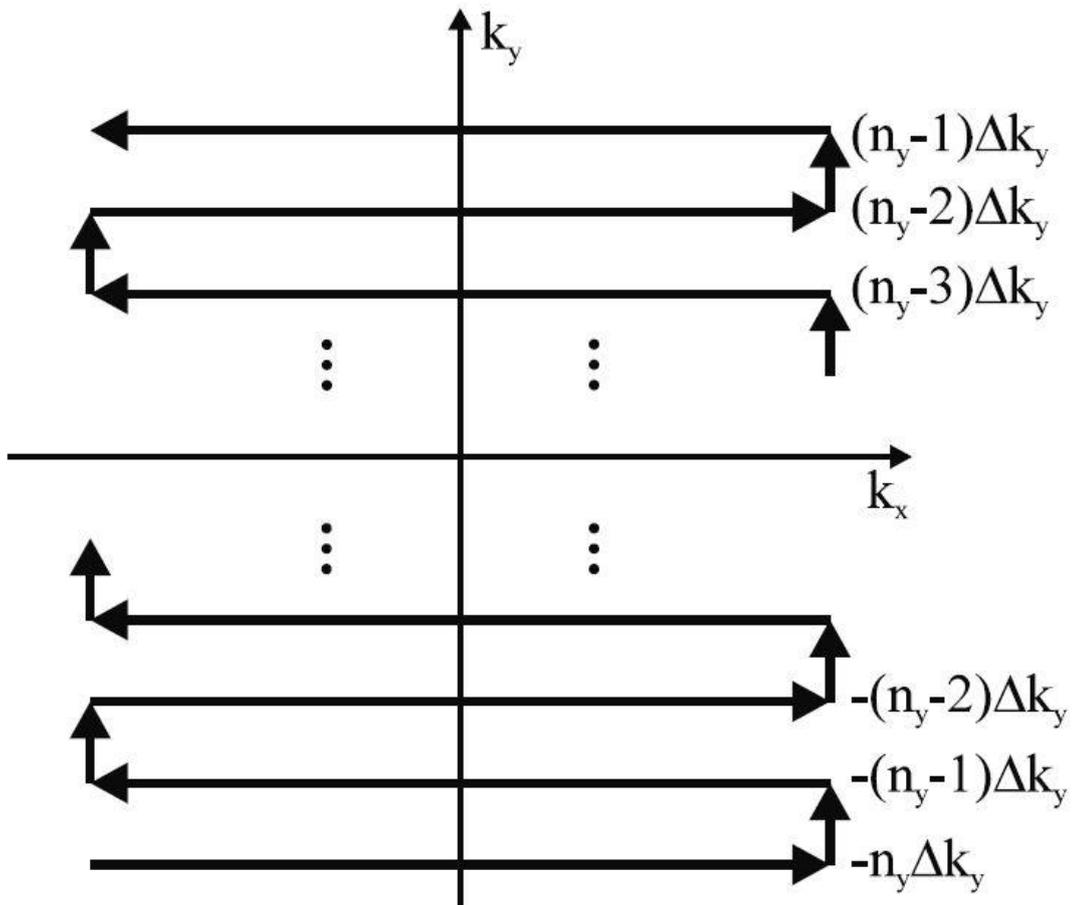


Figure I.4-5 Illustration du remplissage du plan de Fourier grâce à une séquence EPI ayant $2n_y$ pas de codage [3].

Le temps d'acquisition est ainsi grandement réduit, les gradients de diffusion étant appliqués qu'une seule fois par coupe.

Cette rapidité d'acquisition est obtenue au prix d'une très grande sensibilité aux hétérogénéités de champ \vec{B}_0 du fait de l'absence de rephasage à chaque saut de phase ce qui amène à un glissement de position dépendant de la variation ΔB_0 du champ magnétique, induisant *in-fine* une distorsion géométrique [18].

4.2.2 Imagerie écho planaire segmenté multi shot (RESOLVE)

Une acquisition segmentée du plan de Fourier permet de réduire ces distorsions géométriques. La séquence écho planaire RESOLVE (pour *REadout Segmentation Of Long Variable Echo train*) [19] décrite dans la suite, réalise une telle acquisition par segments.

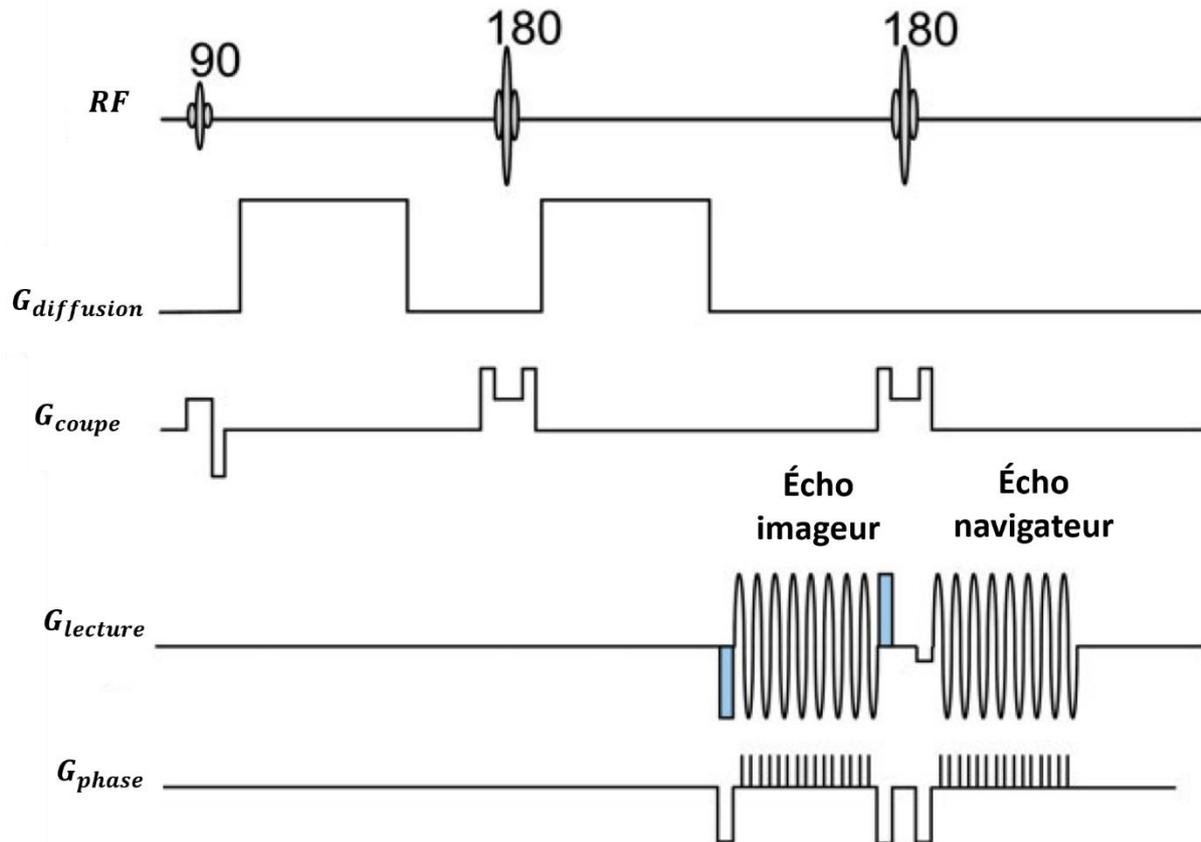


Figure 1.4-6 Chronogramme de la séquence RESOLVE. Les segments sont définis par les gradients de préphasage variables (colorisés) lors du premier écho (écho imageur). Lors du second écho (écho navigateur) le gradient de préphasage est constant et permet l'acquisition du segment k_x central à chaque TR, permettant de cumuler du signal pour les basses fréquences spatiales [19].

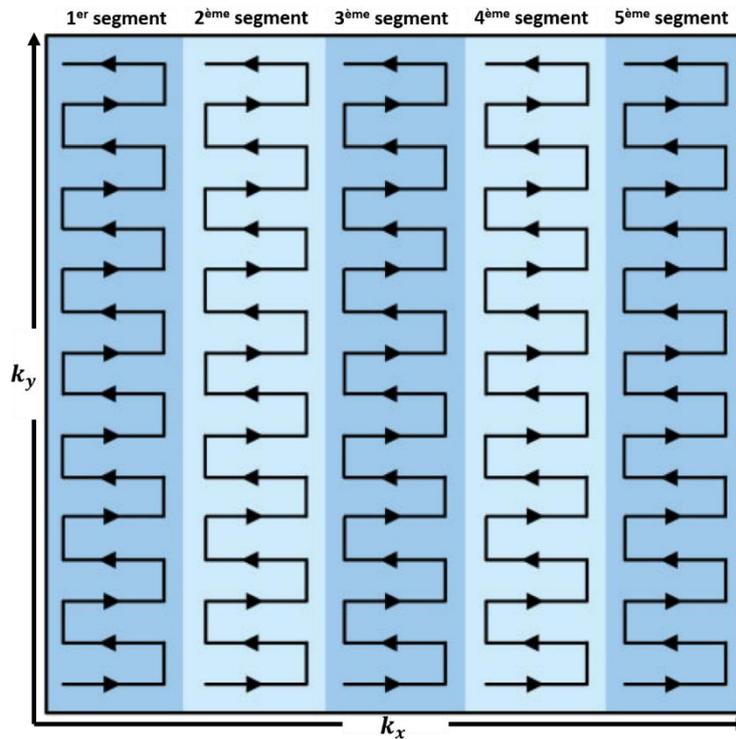


Figure I.4-7 Illustration du remplissage du plan de Fourier grâce à la séquence RESOLVE [4-8].

La séquence permet de réduire les distorsions géométriques mais également d'augmenter le signal pour un même temps d'acquisition. Néanmoins le temps d'acquisition minimum pour une séquence SSEPI reste plus court que celui séquence RESOLVE.

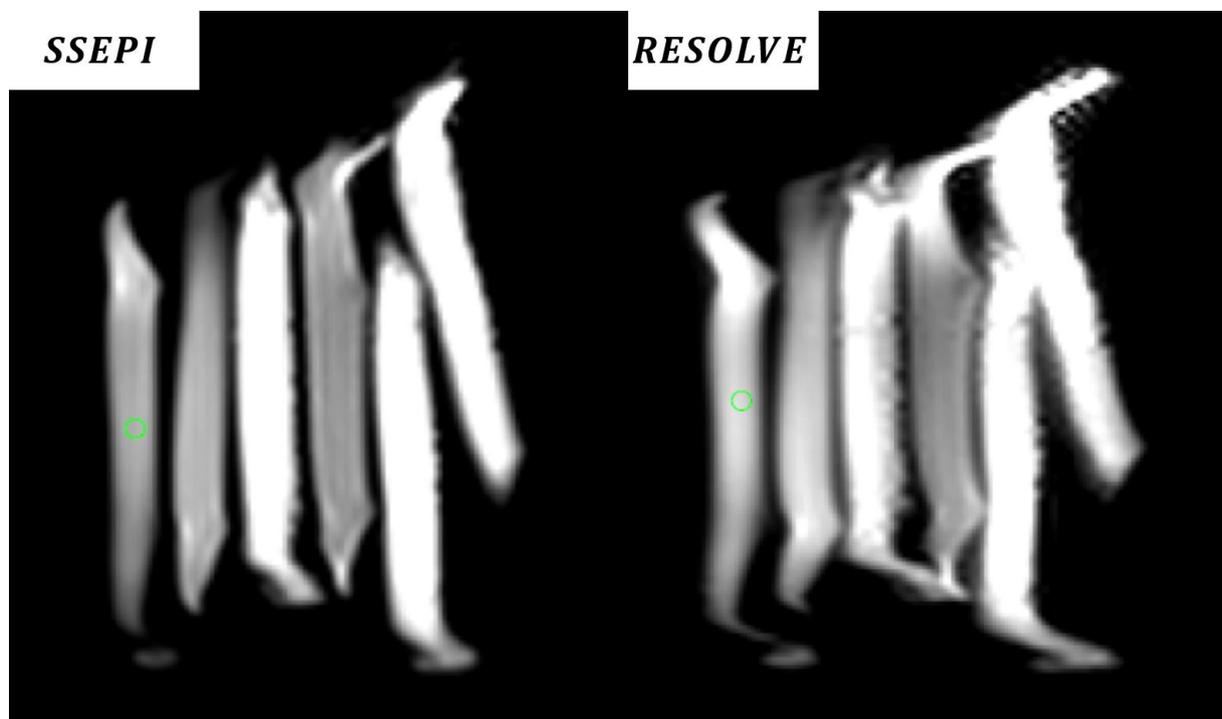


Figure I.4-9 Images à $b = 1000 \text{ s.mm}^2$ de tubes FALCON contenant du gel agar-agar dopé au gadolinium (gris) et une solution à 25 % de polyéthylène glycol (PEG) (blanc) avec les séquences SS-EPI (gauche) et RESOLVE (droite). Les temps d'acquisition sont équivalents pour 7 valeurs de b (4 :46 SSEPI contre 4 :41 RESOLVE).

5 Conclusion

Des principes de bases à la présentation des séquences et méthodes d'acquisition utilisées ou utilisables en clinique, les ressources progressivement introduites seront nécessaires pour pleinement saisir les méthodes de quantification plus avancées qui seront présentées par la suite. Elles seront également utiles pour comprendre les contraintes et les limites des dites méthodes. L'ensemble des biomarqueurs accessibles en IRM ; notamment la fraction de graisse, les temps de relaxation longitudinale et transversale ainsi que les paramètres de diffusion et perfusion ; sont accessibles sans la nécessité d'injecter d'agent de contraste, ni de besoin de matériels supplémentaires. Parmi les nombreuses méthodes de quantification des biomarqueurs proposées dans la littérature, seules seront présentées celles susceptibles d'être adaptées à une pratique clinique. Ceci tant pour l'accessibilité des séquences que pour le durée d'acquisition, mais également pour le large prisme de pathologies pour lesquelles elles seraient susceptibles d'être appliquées.

Chapitre II – Imagerie quantitative et fonctionnelle thoracique

1 Introduction

Le contexte clinique de ce chapitre est la sarcoïdose thoracique. La sarcoïdose est une pathologie granulomateuse chronique dont l'étiologie demeure inconnue et dont les mécanismes auto-immunitaires en jeu demeurent mal compris [20,21]. Elle atteint très majoritairement le thorax (90% des cas), sous la forme d'une pneumopathie infiltrante diffuse, mais aussi d'autres localisations chez la moitié des patients. L'atteinte pulmonaire se décline en différents stades allant de 0 à IV, 0 étant un poumon d'apparence normale et IV un poumon présentant des signes de fibrose pulmonaire irréversible (correspondant à un remplacement du parenchyme pulmonaire par du collagène, ou tissu cicatriciel). Avant d'arriver à cette étape critique, le patient passe par des stades inflammatoires associant adénopathies médiastinales et infiltrats parenchymateux pulmonaires [22].

Le suivi des patients atteints de cette pathologie chronique est nécessaire pour suivre les phases d'activation et de rémission, qui vont déterminer l'introduction, l'intensification ou au contraire l'arrêt des traitements anti-inflammatoires (corticothérapie, immunosuppresseurs). Ce suivi consiste généralement en une consultation avec de l'imagerie, tous les 3 à 6 mois au début de la maladie, puis jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement ou la rémission. Ce suivi n'est pas anodin car le diagnostic se fait classiquement grâce à des modalités d'imagerie irradiantes telles que la radiographie ou la tomodensitométrie (TDM) thoracique. Pour détecter l'activité inflammatoire de la maladie, la tomographie par émission de positrons (TEP) et l'IRM peuvent être utiles [23,24]. L'IRM est notamment utilisée dans le cas d'atteintes cardiaques pour discriminer la sarcoïdose d'autres pathologies par la mesure du rehaussement tardif après injection de gadolinium [25]. Dans le cadre de l'atteinte pulmonaire, l'utilisation de la radiographie est privilégiée pour le suivi car peu irradiante. Néanmoins c'est la TDM qui reste la modalité la plus sensible pour détecter les anomalies discrètes au niveau du parenchyme [26].

C'est dans ce contexte que l'étude clinique SARCOLOWDOSE a été mise en place au CHU de Rennes en 2017 (PHRC interrégional ; accords CNIL et CPP obtenus ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03140644). Cette étude a pour but principal de comparer prospectivement, dans une cohorte de 55 patients avec sarcoïdose thoracique prouvée, la TDM ultra low dose (TULD) et les séquences IRM à temps d'écho ultracourt (UTE) pour l'analyse fine du parenchyme

pulmonaire. Le diagnostic de ces patients est effectué en amont par leur pneumologue (Pr. Stéphane Jouneau), afin de les catégoriser. En parallèle de cet objectif principal, la réalisation d'IRM thoraciques chez ces patients a suscité d'autres questions telles que : Est-ce que l'IRM quantitative des ganglions médiastinaux pourrait rendre compte de l'activité de la maladie sans utiliser d'injection d'agent de contraste ? La séquence UTE double écho pourrait-elle concurrencer la TDM ? L'IRM dynamique de l'ensemble du volume pulmonaire pourrait-elle servir à évaluer la mobilité du diaphragme et ainsi objectiver les conséquences mécaniques de la fibrose pulmonaire ?

La littérature s'étant révélée particulièrement pauvre dans ces champs de recherche, notre démarche a été très exploratoire. Nous présentons dans les paragraphes suivants les résultats préliminaires obtenus concernant ces différentes questions ainsi que les difficultés techniques et méthodologiques rencontrées.

L'ensemble des données présentées ici ont été acquises sur une IRM PRISMA 3T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) et sur un scanner RX Discovery 750 HD CT (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA).

2 Étude quantitative des ganglions sous-carinaires en IRM

2.1 Introduction

L'exploration par imagerie des ganglions médiastinaux est généralement réalisée par un scanner thoracique [21]. L'IRM pourrait fournir, de manière non invasive, des informations quantitatives, notamment concernant le caractère inflammatoire ou non de ces ganglions. La littérature est relativement rare dans ce domaine. En 2014, une équipe a identifié le «*Dark Lymph Node Sign* », mais la signification clinique de ce signe n'apparaît pas univoque [27]. La mise au point de séquences quantitatives pour l'exploration par IRM des ganglions médiastinaux est un challenge technique à cause de leurs dimensions réduites d'une part, et de leurs déplacements sous l'effet double des mouvements cardiaques et respiratoires d'autre part. L'objectif de cette note est de présenter un protocole d'imagerie quantitative compatible avec la pratique clinique, réalisé à partir de séquences produits disponibles.

2.2 Protocole IRM

La Figure II.2-1 illustre chacune de ces séquences quantitatives optimisées avec un extrait des images sources (à gauche) et la cartographie qui en est issue (à droite). Ces séquences quantitatives étaient accompagnées de séquences « anatomiques » : une axiale 3D VIBE (Volume Interpolated Breath-Hold Examination) pondérée en T1, permettant notamment la bonne localisation des ganglions, et une coronale 2D HASTE (Half-Fourier-Acquired Single-shot Turbo spin Echo) pondérée en T2, toutes deux acquises en apnée.

Le Table II.2-1 présente les séquences, les biomarqueurs qu'elles permettent de quantifier, les moyens mis en œuvre pour prendre en compte les mouvements et leur temps d'acquisition.

| Séquence | Biomarqueur | Gestion des mouvements | Temps d'acquisition (s) |
|---------------------|--------------------------|---|---|
| VIBE Dixon 4 points | Fraction de graisse, R2* | Apnée | 17 |
| T1 Map MOLLI FLASH | T1 | Apnée, synchronisation cardiaque | 13, variable selon rythme cardiaque |
| T2 Map FLASH | T2 | Apnée, synchronisation cardiaque | 11, variable selon rythme cardiaque |
| FLASH MT | Transfert d'aimantation | Apnée | 17 |
| Diffusion RESOLVE | ADC | Synchronisation cardiaque et respiratoire | 90, variable selon rythme cardiaque et respiratoire |

Table II.2-1 Résumé des séquences quantitatives utilisées.

2.2.1 VIBE Dixon 4 points

Cette séquence permet l'estimation directe (calcul intégré par le constructeur) de la fraction de graisse et du temps de relaxation transversale T_2^* via une cartographie $R_2^* = \frac{1}{T_2^*}$. Elle est acquise en une apnée de 17 secondes et possède les paramètres suivants : TR 8 ms ; TE 1,25 / 3,45 / 4,75 / 6,15 ms ; Angle de bascule 5° ; Résolution 1,5 x 1,5 x 4 mm³ sur 64 coupes ; Bande passante 1090 Hz/Px ; Facteur d'accélération CAIPIRINHA de 2 en direction de phase et de 2 en coupe pour un total de 4.

2.2.2 T1 Map MOLLI FLASH

Cette séquence permet l'estimation du temps de relaxation longitudinale T1 via la méthode MOLLI (*MO*modified *LO*ok-*LO*cker *I*nversion *r*ecovery) sur la base d'une séquence FLASH [28].

Elle est acquise en une apnée d'environ 13 secondes (déclenchement prospectif cardiaque via un oxymètre de pouls) et possède les paramètres suivants : TR 417 ms ; TE 2,4 ms ; TI 142 / 222 / 997 / 1202 / 1882 / 2152 / 2772 / 3597 ms; Angle de bascule 20° ; Résolution 1,5 x 1,5 x 6 mm³ sur une seule coupe ; Bande passante 400 Hz/Px ; Accélération GRAPPA d'un facteur 2 en direction de la phase ; Préparation de l'aimantation par inversion récupération non sélective TI 222 ms.

2.2.3 T2 Map FLASH

Cette séquence permet l'estimation du temps de relaxation transversale T_2 via la méthode de la préparation T2 (*T2-prepared*) sur la base d'une séquence FLASH [29].

Elle est acquise en une apnée d'environ 13 secondes (déclenchement prospectif cardiaque via un oxymètre de pouls) et possède les paramètres suivants : TR 388 ms ; TE 2,7 ms ; Angle de bascule 20°; Résolution 1,5 x 1,5 x 6 mm³ sur une seule coupe ; Bande passante 400 Hz/Px ; Accélération GRAPPA d'un facteur 2 en direction de la phase ; Préparation d'aimantation par impulsions adiabatiques non sélectives T2p 0 / 30 / 50 ms.

2.2.4 FLASH Transfert d'aimantation

Cette séquence permet l'estimation du transfert d'aimantation (MT pour *Magnetization Transfer*) en utilisant deux séquences FLASH, l'une basée sur une impulsion de saturation de l'aimantation et l'autre non. Le ratio du transfert d'aimantation (MTR pour *Magnetization Transfer Ratio*) est ensuite calculé à partir des deux images selon la l'expression suivante :

$$MTR = \frac{M_0 - M_S}{M_0}$$

, avec M_0 le signal sans saturation d'aimantation et M_S le signal avec saturation d'aimantation. Ce ratio permet de rendre compte de l'intégrité structurelle et de l'homogénéité d'un tissu [30]

Hormis cette impulsion de saturation d'aimantation, les deux séquences sont strictement identiques. Elles sont acquises en une apnée de 17 secondes et possèdent les paramètres suivant : TR 84 ms ; TE 5 ms ; Angle de bascule 20° ; Résolution 1,5 x 1,5 x 6 mm³ sur une seule coupe ; Bande passante 380 Hz/Px ; Accélération GRAPPA d'un facteur 2 dans la direction de la phase.

2.2.5 Diffusion RESOLVE

Cette séquence permet l'estimation du coefficient de diffusion apparent (ADC pour *Apparent Diffusion Coefficient*) en utilisant une séquence Echo-planar partitionnée et pondérée en diffusion (RESOLVE pour *REad-out Segmentation Of Long Variable Echo train*). Cette spécificité permet de réduire les distorsions géométriques par comparaison avec les

séquences pondérées en diffusion classique. Le coefficient de diffusion apparent permet d'estimer le mouvement brownien de l'eau des tissus.

La séquence est acquise en environ 1 minute 30 secondes selon la fréquence des déclenchements prospectifs, à la fois respiratoires via un navigateur radiofréquence placé au niveau du dôme du foie, et cardiaques via un oxymètre de pouls. Elle possède les paramètres suivants : TR 350 ms ; TE 47 ms ; Angle de bascule 90° ; Résolution 2,2 x 2,2 x 5 mm³ sur 5 coupes ; Bande passante 2400 Hz/Px ; Accélération GRAPPA de 3 en direction de phase ; 7 pondération de diffusion b 0 / 20 / 50 / 100 / 400 / 600 / 800 s.mm⁻² avec comme nombre d'excitations respectifs 1 / 1 / 1 / 1 / 2 / 4 / 4.

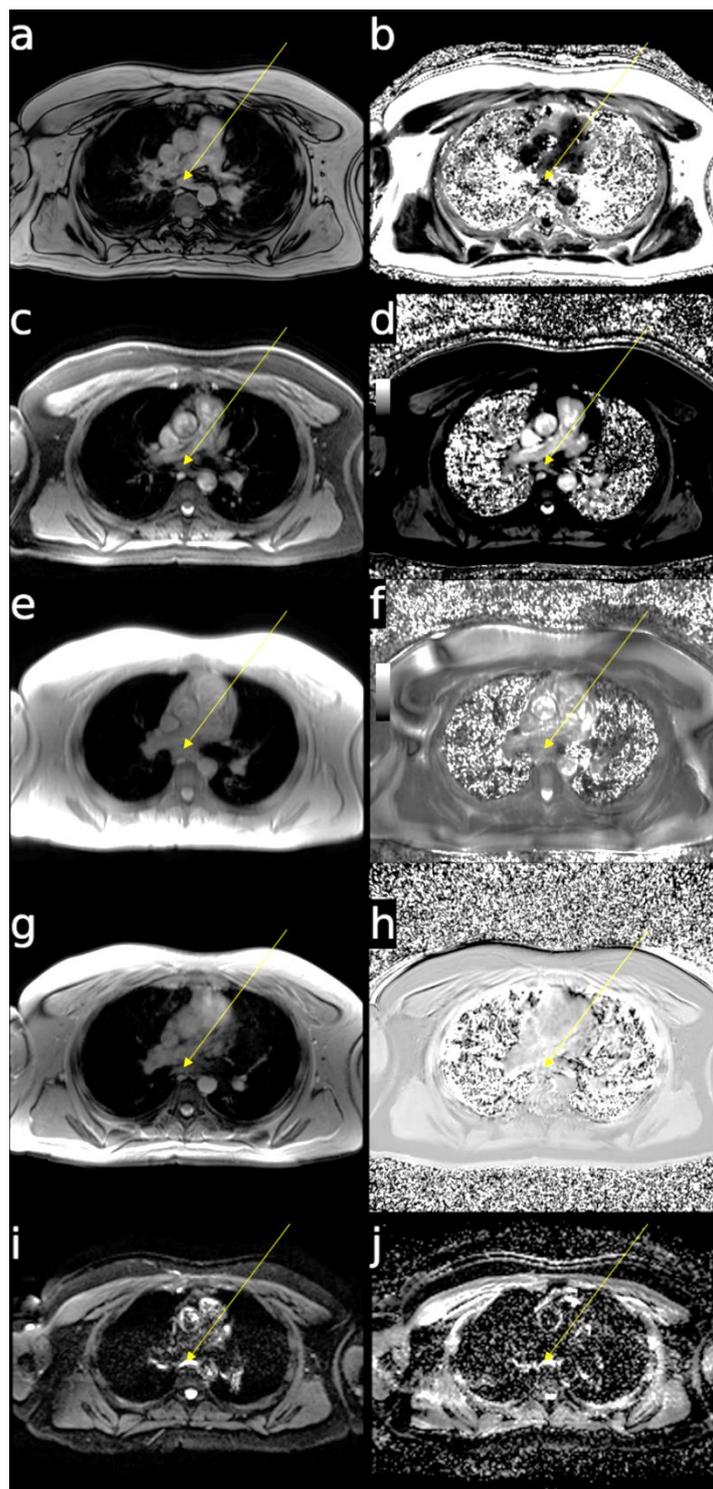


Figure II.2-1 Coupe axiale centrée sur un ganglion sous-carinaire (flèche jaune) chez un patient de 28 ans porteur d'une sarcoïdose. La colonne gauche montre un extrait des images natives utilisées pour calculer les cartographies visibles sur la colonne de droite. La première ligne montre une VIBE (TE 1,26 ms) (a) et la cartographie de fraction de graisse liée (b). La deuxième ligne, une MOLLI FLASH (TI 142 ms) (c) et la cartographie T_1 liée (d). La troisième ligne, une FLASH préparation T2 ($T2p$ 0 ms) (e) et la cartographie T_2 liée (f). La quatrième une FLASH avec transfert d'aimantation (g) et la cartographie MTR liée (h). La dernière ligne, une séquence pondérée diffusion RESOLVE (b 0 $s.m^{-2}$) (i) et la cartographie ADC liée (j).

2.3 Résultats sur un sous-groupe de patients

Une cohorte de 17 patients (âge moyen 54 ± 13 ans) issus de l'étude SARCOLOWDOSE a bénéficié du protocole décrit précédemment. La tomodensitométrie était réalisée le même jour que l'examen IRM. Le caractère actif ou non de la sarcoïdose au moment de la réalisation des imageries a été déterminé par le pneumologue référent de l'étude. Parmi ces 17 patients, 8 seulement (dont 4 jugé actifs et 4 jugés inactifs) ont bénéficié d'acquisitions IRM de qualité suffisante pour permettre le traitement des données pour l'ensemble des biomarqueurs mesurés. Les box-plots comparant les biomarqueurs IRM chez les patients avec maladie active et maladie inactive sont exposés dans la Figure II.2-2. Le faible nombre de patients analysés ne permet pas d'effectuer de test statistique. Néanmoins, les diagrammes présentés dans la Figure II.2-2 ne semblent pas montrer de différence entre les patients actifs et inactifs pour la majorité des paramètres quantitatifs (fraction d'eau, T_2^* , T_1 , T_2 et MTR) sauf pour l'ADC qui paraît significativement plus bas pour les patients avec maladie active que pour les patients avec maladie inactive.

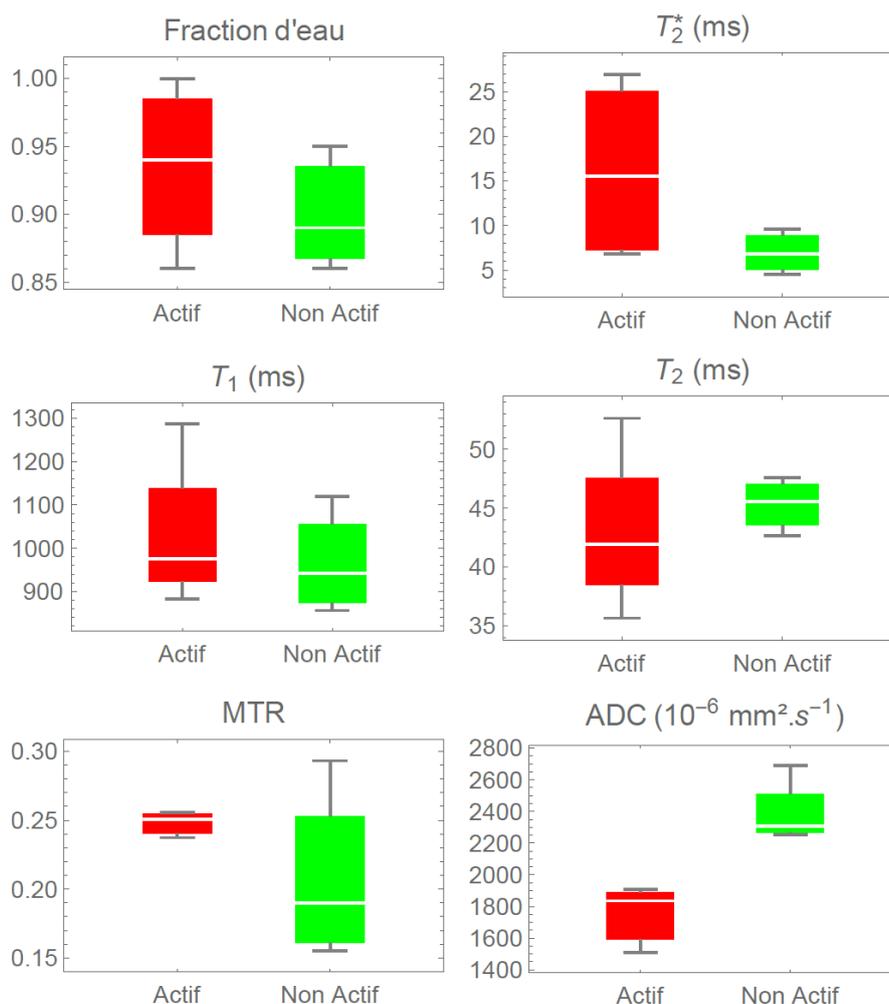


Figure II.2-2 Diagrammes en boîte à moustache comparant les 4 patients ayant une sarcoïdose active (rouge) et les 4 patients avec sarcoïdose non active (vert) pour l'ensemble des biomarqueurs quantifiés.

2.4 Discussion

L'analyse quantitative dans cette région d'intérêt est délicate, comme en atteste le fait que seules les données de 8 patients sur 17 aient pu être exploitées. Voici les causes de ces exclusions.

2.4.1 Gestion des mouvements

Les mouvements respiratoires et cardiaques doivent être compensés. Cela nécessite de réaliser des compromis comme réduire la résolution spatiale ou réduire le nombre de coupes pour recueillir assez de signal dans un temps d'acquisition compatible avec une apnée courte, chez des patient atteints d'une maladie respiratoire parfois sévère. Le fait de n'acquérir qu'une seule coupe fait courir le risque de manquer la région désirée selon les apnées, ce qui était le cas chez 25 % de nos patients.

2.4.2 Le problème des calcifications ganglionnaires

Les ganglions sont fréquemment calcifiés dans la sarcoïdose (Figure II.2-3), ce qui correspond à une cicatrice post-inflammatoire, et n'est pas lié au caractère actif ou quiescent de la maladie. Les calcifications ganglionnaires sont donc peu significantes sur le plan clinique. En revanche, ces calcifications ganglionnaires perturbent le comportement magnétique du milieu de mesure et sont donc génératrices de biais. Par ailleurs, ces calcifications ne sont pas toujours visibles en IRM. Ainsi, la TDM a été vérifiée systématiquement pour éviter de quantifier un ganglion calcifié, comme le montre la Figure II.2-3. Dans notre cohorte, ces calcifications étaient présentes chez 40% des patients.

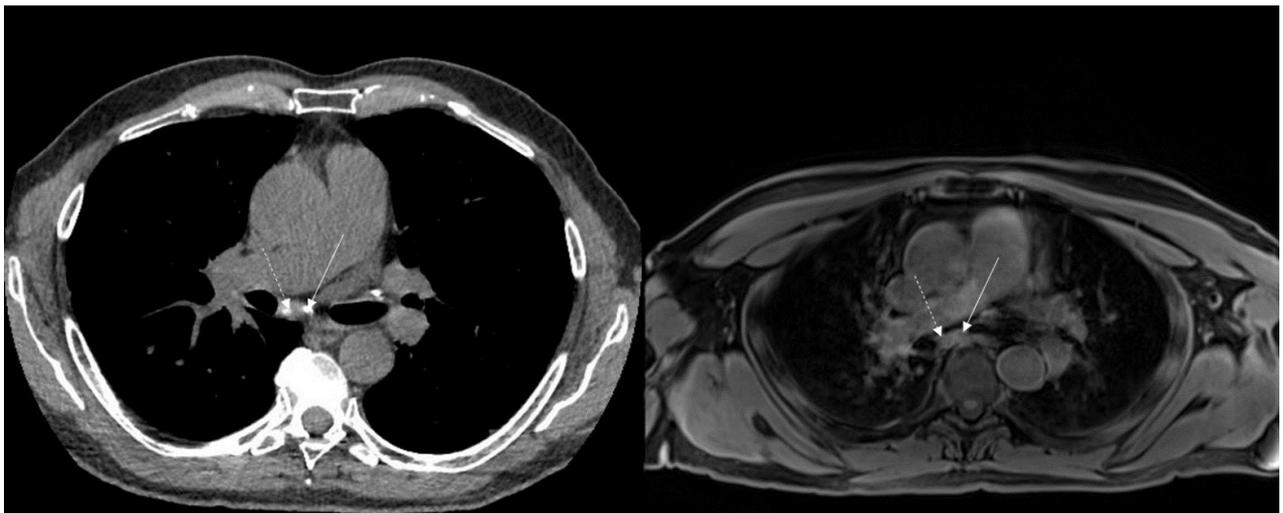


Figure II.2-3 Coupe axiale chez un patient de 66 ans porteur d'une sarcoïdose avec des calcifications visibles en scanner (gauche) au niveau des ganglions sous carinaires (flèches). Les calcifications sont en léger hyposignal sur la VIBE de localisation que ce soit pour la calcification de gauche (flèche pointillée) ou celle de droite (flèche pleine).

2.4.3 La quantification des ganglions médiastinaux dans la littérature

Très peu d'études IRM ont exploré les ganglions médiastinaux, et moins encore dans le cadre de la sarcoïdose. La majorité de ces études portaient sur la quantification de l'ADC des adénopathies médiastinales accompagnant un cancer du poumon [31–33]. Les auteurs de ces études rapportent des valeurs d'ADC allant de 1500 à 2000 $\times 10^{-6} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, ce qui est proche des valeurs trouvées dans notre étude chez les patients avec maladie active. Les études ayant étudié les temps de relaxation sont anciennes [34,35]. Le « *Dark Lymph Node Sign* » pourrait permettre de détecter une maladie active mais ces données n'ont pas été confirmées, et sont discutables dans la mesure où l'hyposignal pourrait aussi correspondre à une formation fibreuse ancienne [24,27].

2.5 Points essentiels

- L'étude des ganglions médiastinaux est un challenge technique pour l'IRM quantitative.
- La quantification des ganglions reste très exploratoire. La littérature est peu abondante sur le sujet, et les données de relaxométries rapportées dans certaines études sont trop anciennes pour pouvoir les comparer à nos résultats à 3T.
- L'utilisation d'un champ magnétique à 3T mérite un commentaire. Le gain de signal lié à la puissance du champ magnétique est probablement contrebalancé par l'augmentation des artéfacts de susceptibilité magnétique. De plus, l'augmentation du champ a tendance à se traduire par une augmentation du T_1 des tissus, ce qui requiert un temps de répétition plus long pour l'optimisation des séquences nécessitant un retour à l'équilibre complet de l'aimantation longitudinale [36].

3 Évaluation du parenchyme pulmonaire en IRM grâce à la séquence UTE double écho

3.1 Le challenge technique de l'imagerie du parenchyme pulmonaire en IRM

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du parenchyme pulmonaire est un challenge du fait : 1) du mouvement respiratoire qui doit être géré soit par une apnée ou une synchronisation ; 2) du faible rapport signal sur bruit (S/B) dû à la fois à la faible densité du parenchyme pulmonaire ($0,1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, en moyenne dix fois moins que les autres tissus) et à la nature très hétérogène des microstructures alvéolaires du parenchyme qui multiplient les interfaces air-tissu (respectivement diamagnétique et paramagnétique) [6]. Ces variations de susceptibilité entre l'air et les tissus ($\Delta\chi \sim 9 \text{ ppm}$ [37]), font décroître le signal, avec un temps

de relaxation transverse apparent T_2^* du parenchyme, de l'ordre de 2 ms à 1,5T et de 0,5 ms à 3T [6]. L'ensemble de ces contraintes réduit l'intérêt de l'IRM en comparaison à la référence qu'est la TDM pour l'évaluation des lésions du parenchyme pulmonaire notamment les lésions à bas contraste telles que le verre dépoli ou l'emphysème. Néanmoins, l'IRM fournit, contrairement à la TDM, une imagerie multi contrastes et non ionisante. Ce dernier point peut être intéressant en pédiatrie ou dans le cas de maladies pulmonaires chroniques telles que la sarcoïdose nécessitant des contrôles réguliers [21]. De plus, les séquences à temps d'écho ultracourt (UTE pour *Ultrashort Time Echo*) ou temps d'écho zéro (ZTE pour *Zero Time Echo*) permettent, grâce à un temps d'écho inférieur à quelques dizaines de microsecondes, de visualiser le parenchyme pulmonaire [38]. Enfin, le second écho, à des temps d'écho plus standards, de l'ordre de la milliseconde, sur une séquence UTE pourrait augmenter la sensibilité et la discrimination des lésions parenchymateuses.

3.2 Protocole

La séquence 3D UTE spiral VIBE (3D-USV) est un prototype dérivé d'une séquence 3D écho de gradient, permettant l'acquisition d'images à des temps d'échos ultra-courts [38]. La séquence est utilisée ici en double écho et acquise en coupe coronale. Un déclenchement respiratoire automatique de la séquence permet de réaliser une acquisition de l'ensemble du volume pulmonaire en fin d'expiration, le tout en moins de 3 minutes. Deux méthodes de traitement des images sur console ont été appliquées : une opération de soustraction et une opération d'image OU exclusion (XOR pour *Exclusive OR*). Le OU exclusif est un opérateur booléen qui, pour son application en imagerie, renvoie une valeur positive uniquement si les intensités entre 2 pixels sont différentes, contrairement au OU simple qui renvoie également une valeur positive si les 2 pixels ont une même valeur positive. Dans la méthode utilisée ici, plus la différence est élevée plus la valeur renvoyée est haute.

| | 3D-USV |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Orientation | Coronale |
| TR/TE (ms / ms) | 4,93 / 0,05 ; 1,84 |
| Angle de bascule | 5° |
| Résolution (mm ³) | 1,6 x 1,6 x 1,6 |
| Champ de vue (mm ³) | 600 x 600 x 250 |
| Bande passante (Hz/px) | 925 |
| Accélération | SPIRiT 3 |
| Déclenchement | Expiration |
| Temps d'acquisition (min:sec) | Selon respiration patient ~ 3:00 |

Table II.3-1 Paramètres de la séquence 3D-USV.

3.3 Résultats

Les résultats présentés ici sont des exemples illustratifs du potentiel de la séquence 3D-USV à double écho.

Parmi les patients inclus dans l'étude clinique, deux hommes de 39 et 26 ans, le premier porteur de nombreuses lésions pulmonaires et le seconde d'aucune lésion, ont été sélectionnés (Figure II.3-1).

La position à l'acquisition de la TDM, bras levé et acquisition en apnée en inspiration bloquée, est différente de celle en IRM, bras le long du corps et acquisition en fin d'expiration.

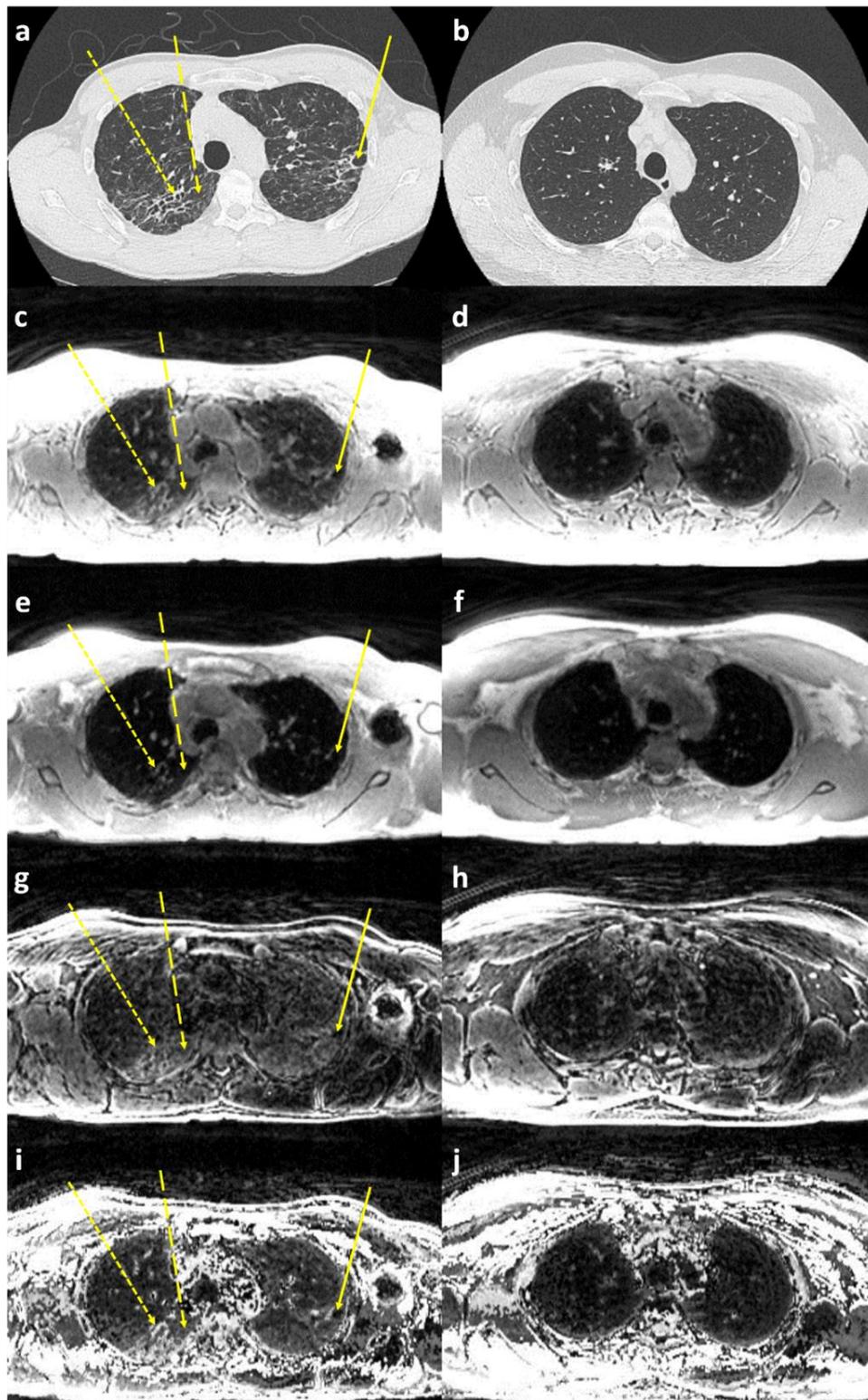


Figure II.3-1 Coupes et reconstructions axiales comparant deux hommes porteurs d'une sarcoïdose pulmonaire. La maladie est à un stade plus avancé chez celui âgé de 39 ans (colonne de gauche) que chez celui de 26 ans (colonne de droite), qui a un poumon d'apparence normale. a et b montrent des coupes TDM avec les flèches matérialisant des lésions de fibrose. On retrouve les flèches correspondantes en IRM avec pour c et d le premier écho ($TE= 0,05$ ms) de la 3D-USV, pour e et f, son second écho ($TE= 1,84$ ms), pour g et h, la différence des deux échos, et pour i et j le booléen OU exclusif.

Les lésions de fibrose sont relativement bien visibles sur le premier écho à 0,05 ms de la séquence 3D-USV (c) mais seules les lésions les plus volumineuses sont visibles sur le second écho à 1,84 ms (e). Les lésions redeviennent bien visibles en utilisant les images acquises aux deux temps d'échos, notamment en effectuant un post-traitement basé sur une pondération OU exclusif (XOR pour *Exclusive OR*) (i).

Les images XOR montrent en outre une augmentation générale du signal du poumon pour le patient dont le poumon est pathologique (colonne de gauche) par comparaison avec le patient dont le poumon a une apparence normale (colonne de droite) pour un fenêtrage de contraste identique. Cette augmentation de signal suggère l'existence d'un infiltrat interstitiel pathologique (prolifération lymphocytaire et/ou fibrose collagène) même si une analyse lésionnelle fine reste difficile. Par ailleurs, les lésions de faible densité pourraient également bénéficier des reconstructions XOR (Figure II.3-2).

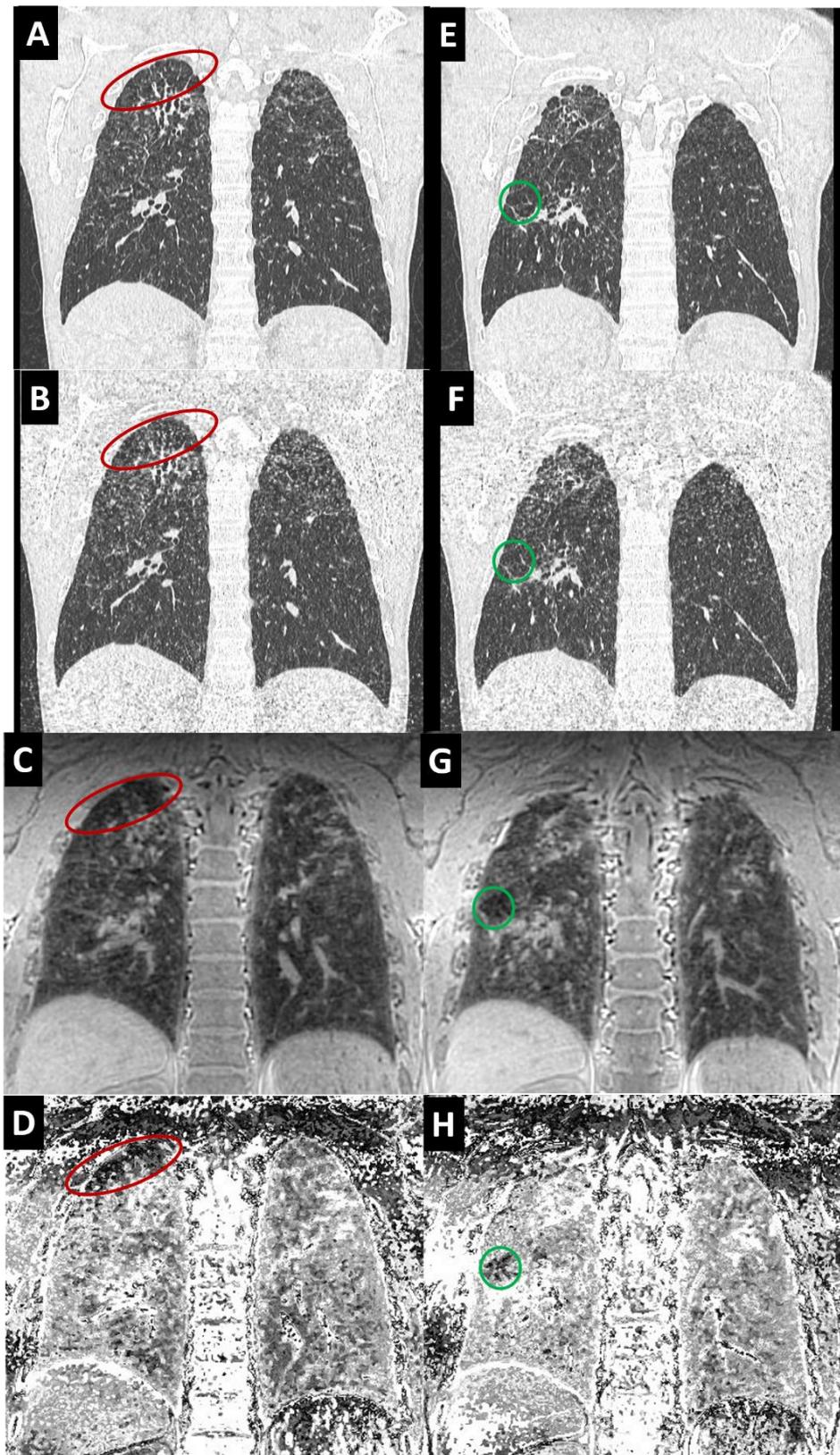


Figure II.3-2 : Reconstructions coronales TDM (A et E) et TULD (B et F), coupes coronales 3D-USV TE= 0,05 ms (C et G) et image calculée XOR avec la 3D USV TE= 1,84 ms (D et H). Des plages de destruction fibreuse de faible densité sont visibles, l'une dans la partie apicale du poumon droit (ovoïde rouge) et l'autre dans la partie moyenne sous-pleurale (cercle vert).

3.4 Points essentiels

- L'imagerie du parenchyme pulmonaire est un challenge en IRM mais semble possible grâce aux nouvelles séquences à temps d'écho ultra court, y compris à 3T.
- L'utilisation de différents contrastes IRM (notamment l'acquisition en double écho avec reconstructions XOR) pourrait être prometteuse pour augmenter la sensibilité des séquences UTE dans l'évaluation des lésions interstitielles [39].
- Ces résultats doivent cependant être considérés avec prudence compte-tenu des limites de notre étude, notamment en terme d'effectif.

4 Evaluation dynamique du volume pulmonaire

4.1 Evolution de méthodes

Un des avantages de l'IRM est la possibilité de visualiser la dynamique pulmonaire et du diaphragme grâce à une acquisition volumique ultrarapide (la totalité du volume pulmonaire est acquise en moins d'une seconde) sans ionisation, contrairement à la fluoroscopie diaphragmatique utilisée pour l'étude dynamique du diaphragme [40]. L'étude de la dynamique pulmonaire et particulièrement du diaphragme n'est pas récente en IRM [41] mais son utilisation en clinique reste confidentielle en comparaison à la fluoroscopie et aux ultrasons pour l'étude du mouvement du diaphragme [42–47]. Les études quantitatives pour la mesure du volume pulmonaire utilisent des séquences d'écho de gradient optimisées pour atteindre un état d'équilibre de l'aimantation transversale résiduelle (bSSFP pour balanced steady-state free precession, [48]) [49,50]. Ces séquences ont néanmoins le désavantage d'être acquises en 2D. La séquence présentée dans cette partie bénéficie d'une acquisition en 3D.

4.2 Séquence et algorithme de rendu 3D

4.2.1 Séquence VIDE

La séquence 3D écho de gradient VIBE (*Volume Interpolated **Breathhold** Examination*), correspond à une acquisition multi-mesures dynamique ce qui est en fait un oxymore, d'où l'utilisation préférentielle de l'acronyme VIDE pour *Volume Interpolated **Dynamic** Examination*. Les paramètres d'acquisition sont développés dans la Table II.4-1.

Le principe ici est de minimiser drastiquement le temps de répétition ainsi que de pousser l'interpolation au maximum. Ainsi, l'intervalle de temps est minimum entre les mesures tout en gardant un minimum de résolution et d'information nécessaires à la reconstruction du volume

acquis. Trente volumes pulmonaires complets sont acquis pour un temps d'acquisition en respiration libre de 30 secondes.

| | VIDE |
|----------------------------------|---------------------------|
| Orientation | Coronale |
| TR/TE (ms / ms) | 1,86 / 0,69 |
| Angle de bascule | 5° |
| Résolution (mm ³) | 3,28 x 3,28 x 5 |
| Champ de vue (mm ³) | 406 x 420 x 200 |
| Bande passante (Hz/px) | 1530 |
| Accélération | CAIPIRINHA 3D 5 |
| Déclenchement | Aucun / respiration libre |
| Temps d'acquisition (min:sec) | 30 mesures : 0:30 |

Table II.4-1 Table des paramètres de la VIDE.

4.2.2 Algorithme de rendu 3D

L'algorithme mis en place par Erwan Lescene lors de son stage de Master 2, a été établi sous Python en utilisant les bibliothèques de visualisation VTK et son interface de visualisation Mayavi. Une segmentation 3D automatique des contours pulmonaires a ainsi pu être effectuée pour chacun des 30 volumes pulmonaires acquis durant la séquence de 30 secondes. Le volume de chaque voxel est déterminé grâce aux informations DICOM permettant ainsi de calculer simplement les volumes pulmonaires droit et gauche à chaque instant. Les volumes pulmonaires sont ensuite lissés grâce à Meshlab à des fins de visualisation (Figure II.4-1).

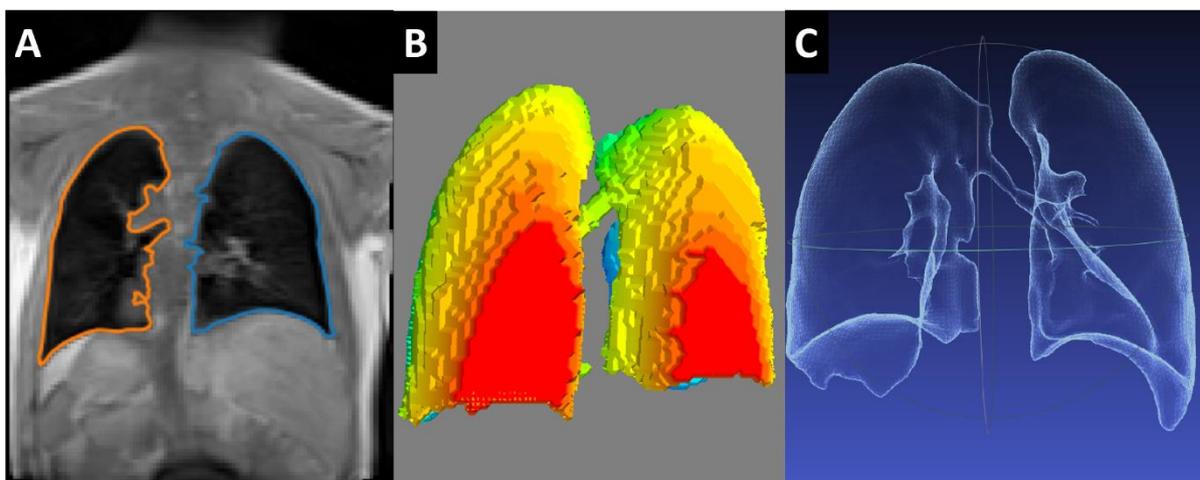


Figure II.4-1 Illustration du fonctionnement de l'algorithme de rendu 3D du volume pulmonaire à un instant t depuis la segmentation automatique du volume (A) au rendu lissé (C) en passant par le rendu 3D brut (B).

4.3 Etude de la mobilité pulmonaire

La visualisation de la dynamique du diaphragme et des lésions pulmonaires est tout à fait réalisable même sans l'utilisation de logiciel spécifique. La Figure II.4-2 montre la reconstruction TDM (a) et les coupes IRM coronales (b, c et d) de la partie postérieure des poumons d'un patient. Les images en inspiration complète sont visibles sur la reconstruction TDM (a) et sur la coupe correspondante de la séquence VIDE (c) et celles acquises en expiration complète sur la coupe de la 3D-USV (b) et sur la même coupe de la VIDE mais acquise 7 secondes plus tard (d).

Un profil d'intensité (ligne jaune) passant par le dôme du foie et par deux lésions de fibrose pulmonaire a été tracé sur les coupes VIDE et reporté sur les images TDM et 3D-USV. Les profils d'intensité en fin d'inspiration (bleu) et fin d'expiration (orange) sont visibles sur le graphique (e) notamment au niveau du foie (noir), de la lésion 1 (rouge) et de la lésion 2 (jaune foncé). On observe la dilatation et la compression des plages fibreuses en inspiration et expiration respectivement, avec la particularité pour la lésion 2 de se décomposer en deux parties distinctes visibles uniquement en fin d'inspiration.

Dans cet exemple précis, une respiration normale a été demandée au patient. Une respiration profonde pourrait être demandée pour obtenir un aperçu plus complet de la mobilité pulmonaire. Cette séquence pourrait servir de complément aux tests d'efforts qui ne donnent pas accès à la visualisation locale de la mobilité pulmonaire, afin éventuellement de démasquer des zones de poumon pathologique à un stade précoce, ou de fournir des informations pronostiques. Elle pourrait également grâce à son temps d'acquisition très court, faire office de localisateur précis prenant en compte la mobilité pulmonaire.

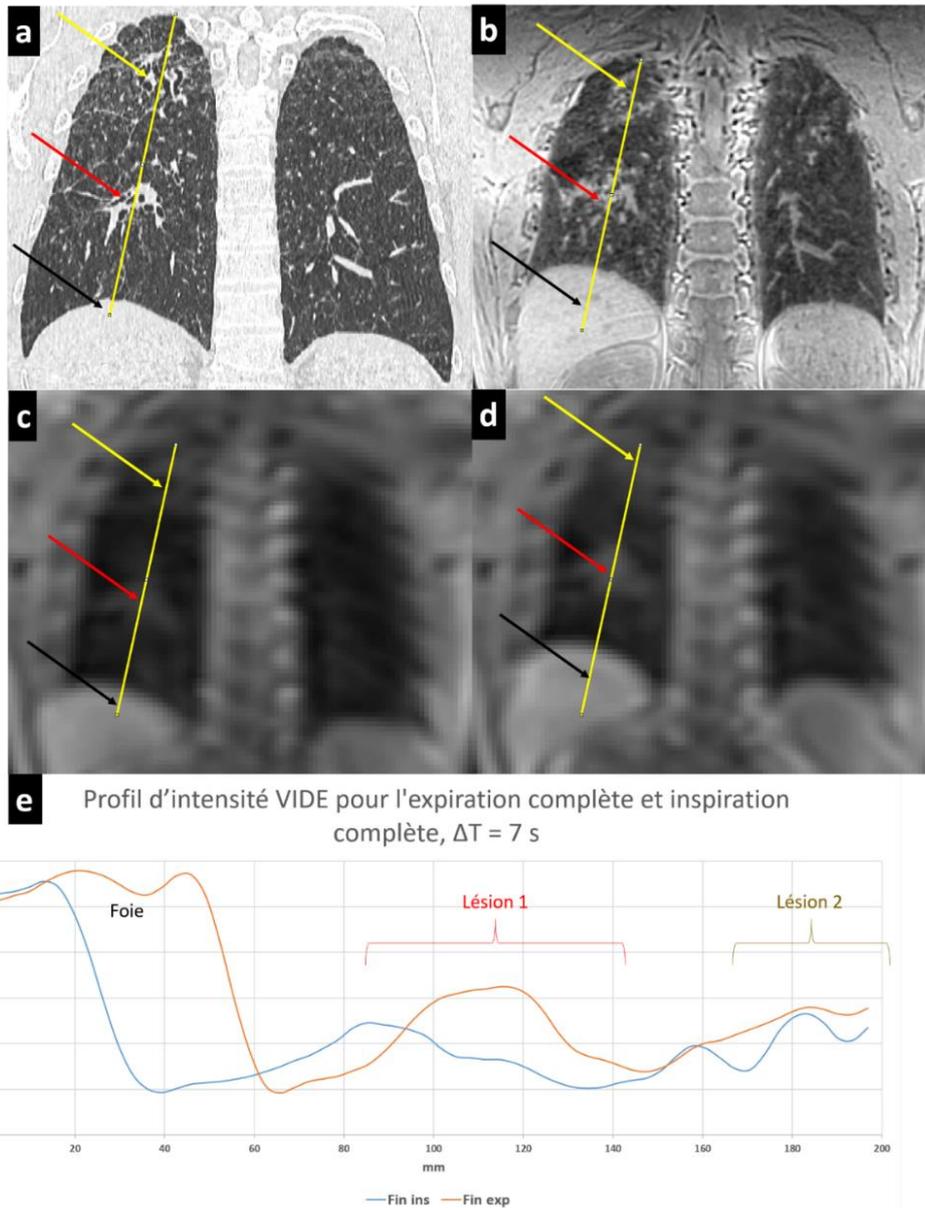


Figure II.4-2 Reconstruction TDM (a) et coupes IRM 3D-USV premier écho (0,05 ms), VIDE en fin d'inspiration (c) et VIDE en fin d'expiration (d) en vue coronale pour le même patient de 39 ans. Le profil d'intensité (ligne jaune) parcourant le poumon droit est tracé sur le graphique (e) pour la VIDE en fin d'inspiration et expiration en bleu et orange respectivement, en partant du foie (noir), jusqu'à l'apex du poumon où se trouve la lésion 2 (jaune), en passant par la lésion 1 (rouge). Les flèches noires, rouge, et jaune désignent respectivement le foie, la lésion 1 et la lésion 2 et sont reportées, avec le profil d'intensité, sur les images a, b, c et d.

L'utilisation du logiciel de segmentation 3D automatique (Figure II.4-1) permet de visualiser la dynamique pulmonaire mais également les mesures des volumes à chaque instant. A titre d'illustration, cette dynamique chez un patient porteur de sarcoïdose a été comparée à celle d'un volontaire sain de même gabarit acquise via la même séquence pendant 50 secondes (Figure II.4-3). On remarque sur les rendus surfaciques des irrégularités de forme du poumon chez le patient ainsi qu'une respiration plus erratique que celle du volontaire sain.

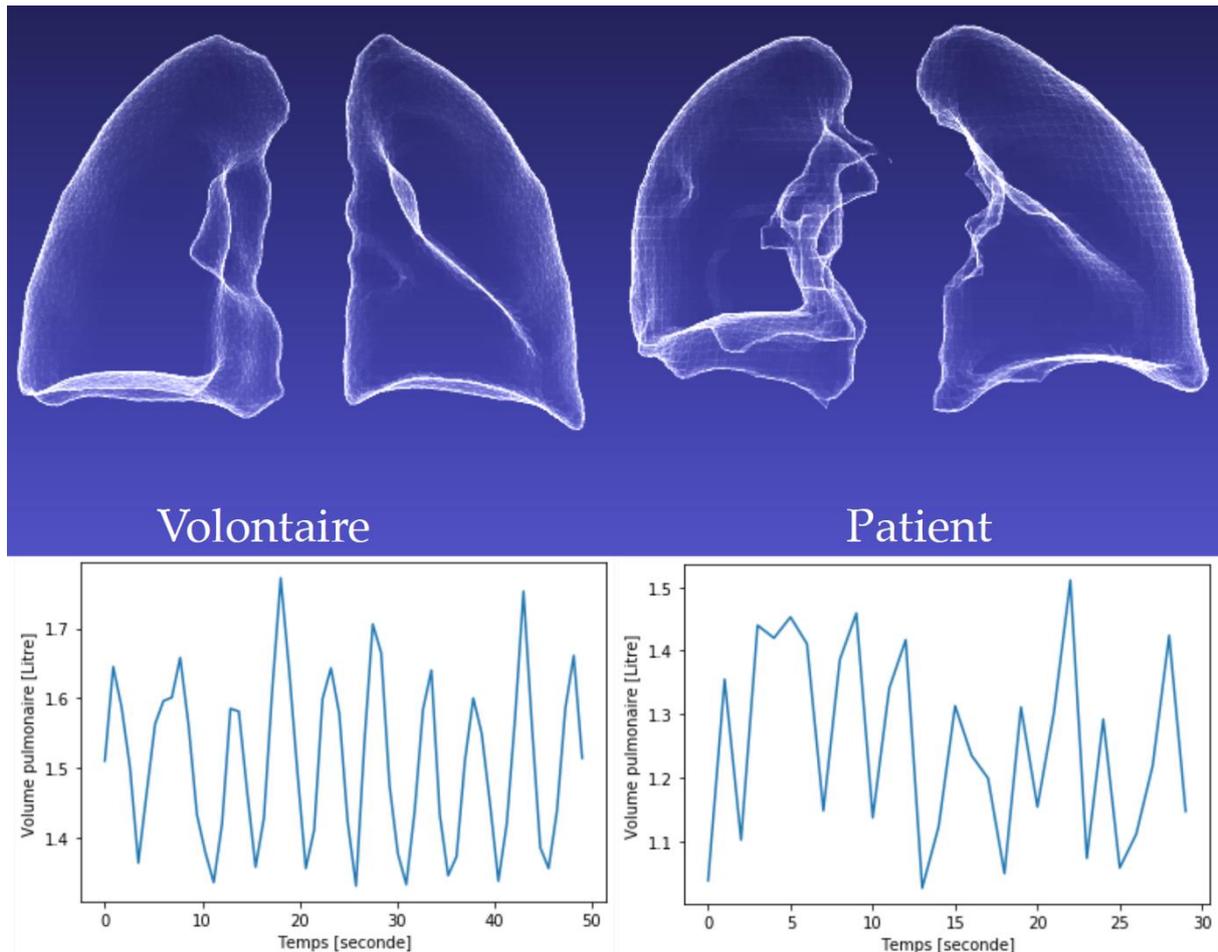


Figure II.4-3 Comparaison de volumes lissés d'un volontaire sain (gauche) et un patient (droite) de même gabarit (haut). L'évolution du volume pulmonaire en fonction du temps correspondant est représentée sur 50 secondes pour le volontaire sain et 30 secondes pour le patient (bas).

4.4 Points essentiels

- L'IRM pulmonaire permet d'obtenir rapidement une estimation localisée de la mobilité pulmonaire. Ces données sont encore très préliminaires mais pourraient éventuellement permettre de dépister les lésions de fibrose à un stade précoce, ou encore avoir un intérêt pronostique dans les poumons fibreux rétractiles dont on sait que la mobilité est moindre.

Une visualisation dynamique est disponible en matériels supplémentaires dans le fichier Poumon_Dynamiques.pptx disponible au lien suivant :

https://uniren1-my.sharepoint.com/:u:/g/personal/louis_marage_univ-rennes1_fr/EZBESgkprwdDjV8tXHFMsx0BbJsNDergu1i1UqbAIX9PUw?e=f889k6

5 Conclusion

Ces trois applications de l'IRM à l'organe poumon sont exploratoires et encore très éloignées d'une pratique de routine clinique. Elles donnent un aperçu des possibilités de l'IRM

quantitative pulmonaire, mais aussi des défis techniques à relever, notamment des limites de l'utilisation d'un champ à 3T pour l'imagerie thoracique. Ce haut champ augmente en effet les effets de susceptibilité magnétique qui sont maximum au sein du parenchyme pulmonaire et dégradent la qualité des images même avec les séquences UTE [51]. Les images obtenues sur le médiastin souffrent également, bien qu'à un degré moindre, de ces artefacts de susceptibilité, rendant l'IRM quantitative des ganglions médiastinaux probablement insuffisamment reproductible. L'utilisation des méthodes d'acquisitions rapides comme le *compressed sensing* autorisant l'acquisition d'images à partir d'un remplissage très partiel du plan de Fourier, permettrait une réduction significative des temps d'acquisition [52,53]. Ce gain de temps pourrait être mis à profit pour accumuler plus de signal et améliorer la résolution des images en conservant un temps d'acquisition compatible avec une étude clinique.

Le *compressed sensing* combiné à une séquence UTE et une reconstruction rétrospective pourrait aussi améliorer l'IRM dynamique pulmonaire, ainsi que l'a montré l'étude de Feng et al. [54]. Une autre étude très récente a également montré l'intérêt de l'UTE pour la spirométrie par résonance magnétique [55]. Notre méthode pour l'évaluation du volume pulmonaire présente néanmoins l'avantage d'être très rapide et accessible sur toute les machines cliniques actuelles.

La séquence 3D-USV double écho pourrait ouvrir des perspectives concernant la détection des lésions fines ou à bas contraste en IRM et ainsi éviter le recours à une TDM irradiante. La quantification du T_2^* du parenchyme pulmonaire, théoriquement possible grâce aux deux échos, n'est pas réalisable compte-tenu de l'encodage spécifique de la séquence qui biaise le TE effectivement mesuré. Ce point sera détaillé au Chapitre IV.

Au total, l'IRM pulmonaire quantitative reste un défi technique notamment à 3T. Les chapitres suivants sont dédiés à l'imagerie quantitative à 1,5T de la moelle osseuse du rachis et du poignet, qui est préservée des difficultés liées au mouvements ainsi que des effets trop marqués de susceptibilité magnétique.

Chapitre III – IRM quantitative multiparamétrique de la moelle osseuse du rachis

1 Introduction

Dans le chapitre précédent, les difficultés de réalisation d'une IRM quantitative des poumons ont été mises en évidence. Ces difficultés sont réduites dans le cas de l'étude quantitative de la moelle osseuse du rachis par IRM. En effet, le rachis est bien plus volumineux et statique que des ganglions, bien que son imagerie puisse être perturbée par les mouvements respiratoires. Par ailleurs, les temps de relaxation sont plus longs que ceux du parenchyme pulmonaire par exemple. En revanche, d'autres contraintes sont à prendre en compte et l'accès à des biomarqueurs complémentaires introduit de nouvelles questions. Mais avant d'aborder ces points en détail, il est nécessaire de décrire brièvement la moelle osseuse.

La moelle osseuse, organe primaire du système immunitaire, est hétérogène et sa composition peut évoluer naturellement, que ce soit pour sa composition en tissu adipeux (graisse) et tissu hématopoïétique (cellules souches génératrices notamment de cellules sanguines) [56–59]. Ces changements concernent également la vascularisation plus importante lorsque le tissu hématopoïétique est prédominant (moelle rouge) que lorsque le tissu adipeux prédomine (moelle jaune) [60,61].

L'IRM quantitative peut être mise à contribution dans ce milieu complexe pour en contrôler l'intégrité [62]. Cette intégrité peut se trouver mise à mal à cause de pathologies affectant directement ou non la moelle osseuse telles que la prolifération de cellules tumorales (métastases, leucémies, myélomes...) ou l'ostéoporose (diminution progressive de la masse osseuse) [63–69].

Les méthodes de mesure des biomarqueurs étudiés dans ce chapitre sont dans la continuité des travaux de thèse de Caroline Le Ster dont ce chapitre et, en cascade, le chapitre suivant découlent directement [70]. Ainsi, un protocole IRM multi-paramétrique regroupant la mesure de la fraction de graisse, des temps de relaxation longitudinale et transversale de l'eau et de la graisse ainsi que les paramètres de diffusion IVIM, la perfusion, la diffusion et la pseudo-diffusion, a été mis en place. Il se base sur les méthodes Dixon à deux angles (le spectre caractéristique de la graisse détaillé par Hamilton et al. [11] est présent également dans la moelle osseuse [62,71,72]) et IVIM vues au chapitre I qui peuvent être appliquées dans la

moelle osseuse [73–75]. Lors de ce travail, deux lignes directrices ont été suivies. La première a été d'assurer la compatibilité des méthodes proposées avec la pratique clinique. La seconde a consisté à minimiser et/ou à prendre en compte les facteurs confondants pouvant intervenir lors de la mesure des différents biomarqueurs cités.

Ce chapitre est présenté sous la forme de l'article publié dans le journal *Magnetic Resonance Imaging* qui a fait suite à deux posters électroniques présentés au cours de l'ISMRM de Mai 2019 à Montréal, Canada. Ce chapitre a également servi à l'établissement du poster pédagogique récemment primé en mention spéciale aux Journées Française de Radiologie d'Octobre 2020.

2 Confounding factors in multi-parametric q-MRI protocol: a study of bone marrow biomarkers at 1.5T

2.1 Introduction

In recent years, there have been many advances in the field of MR imaging of bone marrow. Among the different sites of the body where bone marrow resides, the vertebrae have particularly attracted the interest of the MRI scientific community. This is because the vertebral bone marrow is a common site of cancer [65,74]. Furthermore, pathologies such as osteoporosis induce modifications in the vertebral bone marrow microenvironment and are the cause of vertebral fractures [62,76]. In general, these tissue microstructural changes -caused by myeloma, osteoporosis or other pathologies- can be detected with T1, T2 and T2*-weighted MR imaging with significant sensitivity [77–82].

In addition to relaxation-weighted imaging, several studies, mainly presented in the recent review by Karampinos et al. [62], have been dedicated to quantify T_1 -, T_2 - and T_2^* -relaxation times as well as other vertebral bone marrow biomarkers (VBMBs) such as the proton density fat fraction (PDFF) and the IVIM diffusion and perfusion parameters, namely the diffusion coefficient (D), the pseudo-diffusion coefficient (D^*) and the perfusion fraction (f). All these biomarkers are particularly interesting considering myeloma patients follow up [64,65,83–88]. In addition, since the IVIM perfusion fraction is correlated with enhanced contrast perfusion MRI [74,85], the use of this biomarker may limit the contrast agents injections.

When quantifying VBMBs, and in general bone marrow biomarkers, an important characteristic of this tissue has to be taken into account. Specifically, the bone marrow differs from other tissues of the human body since it contains two major components (water and fat) that are present in comparable proportions, in addition of trabecular bones. This feature has two main

consequences on the assessment of MRI biomarkers such as the relaxation times, the diffusion coefficients and the perfusion fraction. First, for an improved tissue characterization of bone marrow, the separate assessment of the relaxation times of water and fat is necessary [12,71,89]. Secondly, with respect to the quantification of diffusion and perfusion, an efficient fat suppression is necessary to minimize the confounding effects originating from the lipid signal [90–92]. But, this fat suppression bring a confounding effect, this time on the perfusion fraction [92].

In the last few years, a number of studies have been conducted to investigate and tackle the two aforementioned points. First, the separate quantification of the T_1 of water (T_{1W}), the T_1 of fat (T_{1F}), the T_2^* of water (T_{2W}^*), the T_2^* of fat (T_{2F}^*) and PDFF was achieved using a 3D gradient multi-echo VIBE-Dixon sequence, in two breath-hold acquisitions with two different flip angles [12,71,93]. Regarding the second aforementioned point, in a very recent study [92] the effects of the lipid signal and different fat suppression techniques on the quantification of the IVIM diffusion and perfusion parameters were assessed using the RESOLVE (read-out segmentation of long variable echo train) sequence. In comparison to the single-shot EPI sequence, typically employed in vertebral bone marrow IVIM studies [19,73–75,84,94–96], the RESOLVE sequence allows for the acquisition of images with an improved spatial resolution and reduced distortions [19].

Despite these recent progresses and the growing number of MRI studies on VBMBs quantification, little attention, in general, has been paid to the regional variations of VBMBs within a single vertebra. In particular, little is known regarding 1) the VBMBs spatial heterogeneity in a vertebra and 2) the potential of current quantitative MRI methods to assess, when present, this spatial heterogeneity.

In the current study we sought to investigate confounding factors when measuring VBMBs. Two regions of interest, the anterior and posterior area of lumbar vertebrae, were chosen for investigation in young volunteers. Measurements of the PDFF, the relaxation times T_{1W} , T_{1F} , T_{2W}^* , T_{2F}^* as well as the IVIM diffusion and perfusion parameters D , D^* and f were carried out and the values of VBMBs obtained in the anterior area were compared to those in the posterior area.

2.2 Materials & Methods

2.2.1 MR Imaging

All experiments were conducted on a group of 14 healthy volunteers (7 women and 7 men, age 24 ± 3 years), according to the procedures approved by the local Institutional Review

Board, thus informed consent was obtained from all individual participants included in the study. MRI acquisitions were carried out at 1.5T (MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare, Germany) on the lumbar spine of the volunteers, with the dedicated 32 channels spine coils. The MRI protocol was performed in sagittal orientation and included two sequences: the RESOLVE diffusion-weighted sequence for the measurements of the IVIM parameters and the VIBE-Dixon sequence (3D gradient-echo volumetric interpolated breath-hold examination) acquired at two different flip angles, for the measurements of PDFF, T_{1W} , T_{1F} , T_{2W}^* and T_{2F}^* . In order to assess the reproducibility of the technique, for each volunteer, both the VIBE-Dixon and the RESOLVE sequence were performed twice.

The RESOLVE sequence was acquired with the SPAIR (Spectral Attenuated Inversion Recovery) fat suppression module and with the following parameters: TR/TE 2400/58 ms; bandwidth 1330 Hz/Px; FOV 400 x 400 mm²; matrix 188 x 188; 10 slices of 6 mm; iPAT 3; 3 segments in the readout direction; 2 averages; b-values = [0, 50, 100, 150, 400, 800, 1000 s/mm²]. The acquisition time was 4min 41sec.

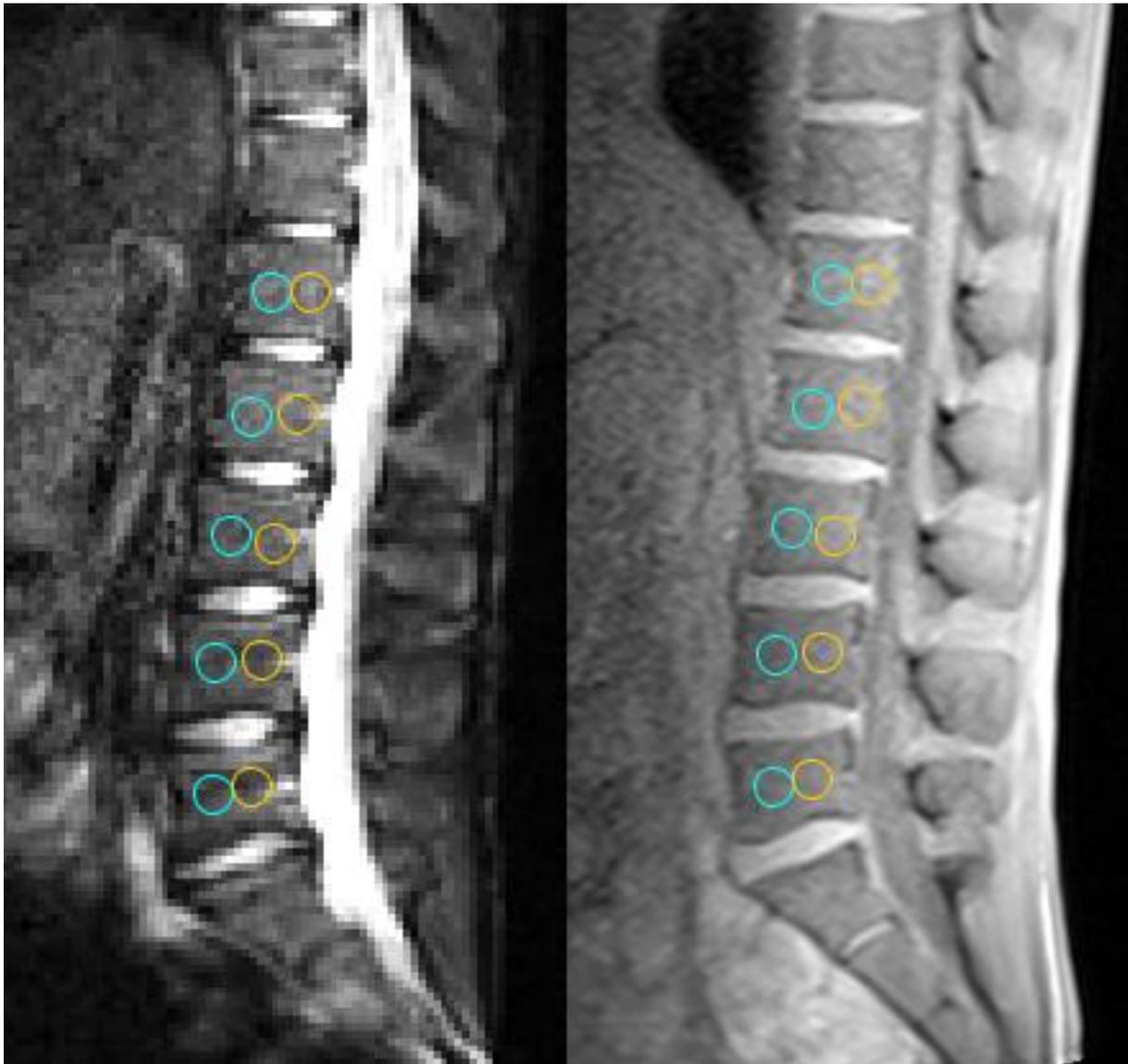


Figure III.2-1 Sagittal MR Images of RESOLVE sequence (left), $b = 0 \text{ s/mm}^2$, and DIXON sequence (right), $TE = 1.23 \text{ ms}$ and $FA = 5^\circ$, of a healthy volunteer. ROIs are shown with cyan and orange circles for anterior and posterior regions, respectively.

The VIBE-Dixon sequence was acquired with a TR of 8.2 ms, four echo times: 1.2, 2.4, 4.4 and 6.8 ms, bandwidth 1220 Hz/Px, FOV 325 x 400 mm², matrix 179 x 256, partial fourier 6/8, 72 slices of 4 mm and CAIPIRINHA (Controlled Aliasing In Volumetric parallel imaging results in higher acceleration) total acceleration factor of 4 (2 in phase direction and 2 in slice encoding direction). The VIBE-Dixon acquisition was performed at two flip angles, 5° and 15°, with each acquisition in breath hold lasting 16 seconds. In order to correct the T_1 measurements, each VIBE-Dixon was followed by a TurboFLASH B₁-Mapping sequence with the following parameters: TR/TE 2000/1.5 ms, flip angles 5° and 15°, bandwidth 490 Hz/Px, FOV 400 x 400 mm², matrix 64 x 64, and 7 slices of 8 mm, for an acquisition time of 4 seconds.

2.2.2 Data Analysis

Regions-of-interest (ROIs) were drawn in the anterior and posterior region of the five lumbar vertebrae for each volunteer with ImageJ (NIH, Bethesda, MD, <http://imagej.nih.gov/ij/>). Each ROI had an area of 21 voxels for the images acquired with the RESOLVE sequence, 177 voxels for the VIBE-Dixon. An additional ROI taking the majority of the vertebra volume was also drawn to simulate a standard ROI analysis.

The original B_1 map obtained from TurboFLASH B_1 -Mapping sequence while assumed to vary smoothly showed some dependence to the underlying tissue characteristics. Thus, after a data normalization to the expected flip angle from original B_1 map, a morphological mask was applied to remove the unwanted background noise. Afterward, a 3rd order 3D polynomial was fitted to these data, giving a smooth flip angle map (FA-map). This fitting was done with a weighted LinearModelFit function in Mathematica (Wolfram Research, Champaign, IL, USA), the weights being used in order to avoid outliers during the fitting. This method is similar to a published method for a variable flip angle T_1 -map correction [97].

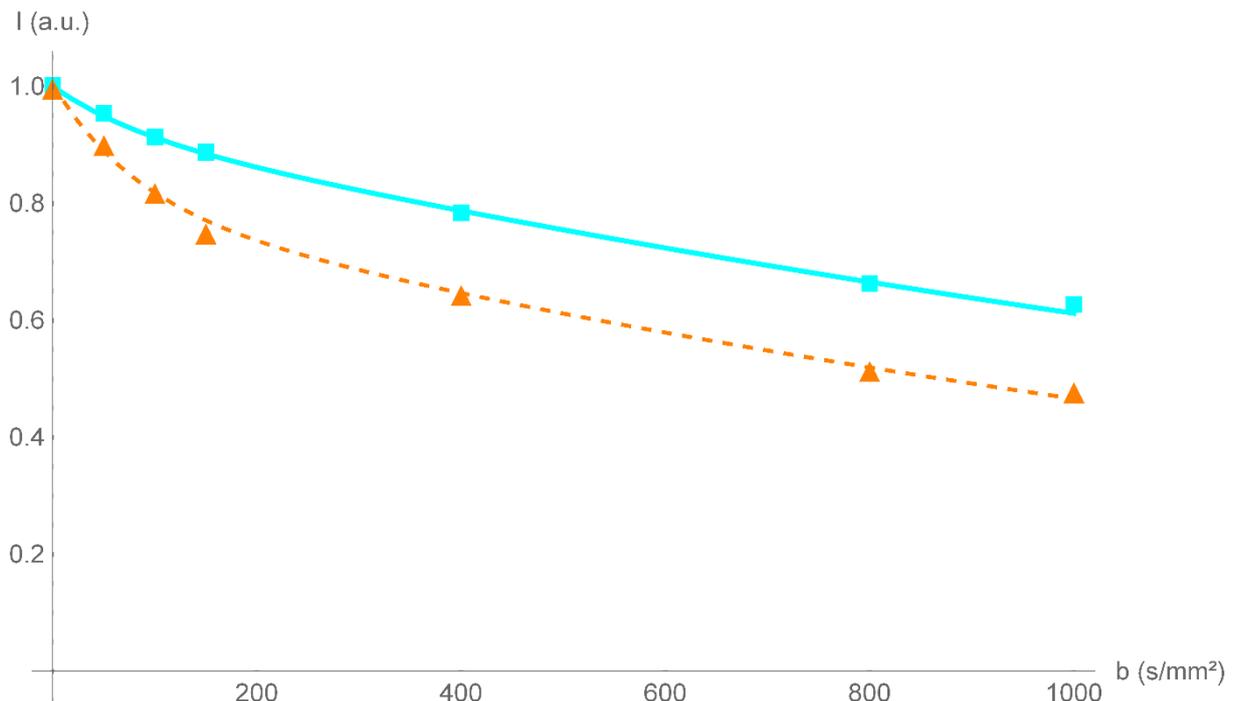


Figure III.2-2 Signal intensity for the anterior region (cyan square) and posterior region (orange triangle) versus the b -value and the bi-exponential fitting in one same lumbar vertebra (L3). The cyan-continuous line represents the fit for the anterior region ($f = 7\%$, $D = 0.42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $D^* = 12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) and the orange-dashed line represents the posterior one ($f = 20\%$, $D = 0.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $D^* = 12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

The values of PDFF, T_{1W} , T_{1W}^* , T_{2W} and T_{2F}^* were obtained by fitting the signal of the multi-echo VIBE-Dixon to a model described in previously published study [12]. In this study, it was shown that 2 angles and 4 echo times was the optimal choice to extract the biomarkers in only two

breath holds. For the same reason the fat peak at 5.3 ppm was not taken into account in this study.

The values of T_{1W} and T_{1F} were corrected with the actual flip angles provided by the previously described FA-map.

To extract the IVIM diffusion and perfusion parameters, a two-step segmented algorithm was used [98]. The diffusion coefficient D was first fitted to a mono-exponential function using the 4 higher b -values: 200, 400, 800, 1000 s/mm². In the second step, using all the b -values and the fixed D value obtained in the first step, the IVIM bi-exponential model was used to extract the f and D^* values. Considering the 3 components volume model, given in Lasbleiz et al. [92], the PDFF-corrected perfusion fraction f_{PDFF} is given by $f_{PDFF} = f(1 - PDFF)$.

Data fitting of both RESOLVE and VIBE-Dixon data was performed using the constrained NonlinearModelFit function in Mathematica.

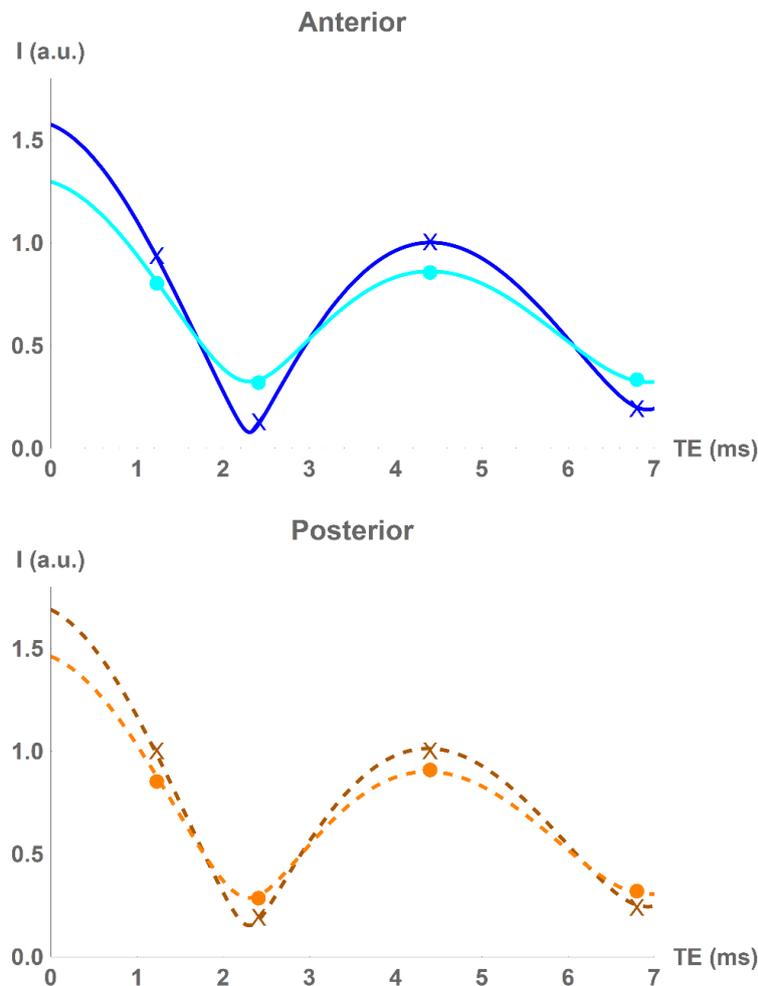


Figure III.2-3 Signal intensity for the 5° (lighter filled circle) and 15° (darker cross) native flip angle acquisitions versus echo time. The models fitting in one lumbar (L3) vertebra for the anterior (top blue continuous line; PDFF = 31%, T_{1W} = 730 ms, T_{1F} = 256 ms, T_2^*W = 15 ms, T_2^*F = 13 ms) and the posterior region (bottom orange dashed line; PDFF = 37%, T_{1W} = 657 ms, T_{1F} = 382 ms, T_2^*W = 13 ms, T_2^*F = 10 ms) are shown.

2.2.3 Statistical analysis

The values of the VBMBs (PDFF, f , f_{PDFF} , T_{1W} , T_{1W}^* , T_{2W} , T_{2W}^* , D and D^*) measured in anterior region were compared to those measured in the posterior region, with the Wilcoxon signed-rank test which is a robust statistical test without *a priori* about the normality of the data distribution. The statistical analysis was performed using the SignedRankTest function in Mathematica. A threshold of $p < 0.01$ was used to define statistical significance.

2.3 Results

Figure III.2-1 shows two MR images (RESOLVE, left and VIBE- Dixon, right) of the spine in one volunteer. The ROIs illustrate the anterior and posterior regions (in cyan and orange color, respectively) that were selected for the data analysis of the VBMBs in each lumbar vertebra. Figure III.2-2 shows two examples of IVIM signal decays of the L3 vertebra, in the same volunteer. One decay corresponds to the L3 anterior region (cyan, squares), the other to the L3 posterior region (orange, triangles). The bi-exponential fitting curves for the anterior (continuous line) and posterior (dashed line) region are also illustrated. These curves show a good agreement between experimental data and fitted values. A higher perfusion fraction in the posterior region is noticeable when observing the IVIM signal at the b-values between 0 and 200 s/mm². Figure III.2-3 shows the anterior (top graph) and posterior (lower graph) ROI signal, acquired with the multi-echo VIBE-Dixon at 5° (filled circle) and 15° (cross) on the same volunteer. The fitted curves are also displayed; a good agreement between experimental data and fitted values is observed. Visual inspection of these curves suggests a difference between the anterior and posterior region: for instance, when observing the out-phase echoes (2.4 ms and 6.8 ms) the difference in signal between the 5° and 15° is more pronounced in the anterior region, compared to the posterior region.

Table III.2-1 summarizes the result of the data analysis of the VBMBs, showing the mean and standard deviation values calculated over all volunteers, in the anterior and posterior region of the lumbar vertebrae. R_1 column indicates the values in the first measurement; and R_2 refers to the second one. The p-value from the Wilcoxon signed-rank test is provided in the last column. Those in bold correspond to a p-value less than the significance threshold of 0.01. The f_{PDFF} p-value ($\sim 10^{-4}$ in average) is higher than the f one ($\sim 10^{-5}$ in average). The corrected perfusion fraction f_{PDFF} is smaller than the measured perfusion fraction f value by 30 % and 37 % respectively in anterior and posterior region in average. Two additional tables that compare the measurement in the whole vertebral body and those done in the anterior and the posterior area are available in supplementary material. The differences are significant between the whole area and the anterior one for the five biomarkers from the double Dixon method.

Complementary, the differences are significant between the whole area and the posterior one for the IVIM parameters and the f_{PDFF} .

Figure III.2-4 shows the sagittal FA-map fitted from the overlaid raw data (not colorized), masked and normalized to the native flip angle, at the isocenter slice for a native flip angle of 15°. The plot profiles (white lines) in the head-foot and anterior-posterior, upper (dot) and lower (triangle) plot respectively, are also visible. We can see both the fitted (blue) and the normalized raw (orange) data points which are in good agreement. The tissue related variation of raw data is mainly visible in the anterior-posterior direction, near the 40th pixel.

| | Anterior | | Posterior | | p-value | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|------------------------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₁ | R ₂ | R ₁ | R ₂ |
| PDFF (%) | 30 ± 10 | 30 ± 8 | 34 ± 10 | 34 ± 10 | 2.1 10⁻⁶ * | 2.5 10⁻⁷ * |
| f (%) | 14 ± 9 | 16 ± 10 | 22 ± 12 | 21 ± 10 | 3.2 10⁻⁸ * | 6.7 10⁻⁴ * |
| f_{PDFF} (%) | 10 ± 6 | 11 ± 6 | 14 ± 7 | 13 ± 6 | 1.5 10⁻⁵ * | 8.7 10⁻³ * |
| T_{1W} (ms) | 780 ± 190 | 785 ± 176 | 768 ± 189 | 761 ± 189 | 0.18 | 0.11 |
| T_{1F} (ms) | 295 ± 92 | 308 ± 87 | 336 ± 99 | 338 ± 86 | 2.9 10⁻⁴ * | 3.8 10⁻³ * |
| T₂^{*W} (ms) | 13 ± 4 | 13 ± 4 | 12 ± 5 | 12 ± 4 | 4.0 10⁻³ * | 8.5 10⁻⁷ * |
| T₂^{*F} (ms) | 13 ± 20 | 10 ± 5 | 11 ± 7 | 12 ± 7 | 0.51 | 0.13 |
| D (×10⁻³ mm²/s) | 0.39 ± 0.12 | 0.44 ± 0.26 | 0.42 ± 0.12 | 0.49 ± 0.20 | 2.7 10⁻³ * | 6.7 10⁻⁵ * |
| D* (×10⁻³ mm²/s) | 18 ± 12 | 18 ± 10 | 23 ± 15 | 26 ± 17 | 0.01 | 4.7 10⁻⁴ * |

Table III.2-1 Numerical values of VBMBs, expressed as mean ± standard deviation, for both anterior and posterior region for the first and the second repetition (R1, R2 respectively). The p-value from the paired signed rank Wilcoxon test is given for each parameter. * : p-value < 0.01.

Figure III.2-5 represents an explicative scheme of the corrected perfusion fraction with proton density fat fraction and its interest. We can consider A and B to be two volumes (ROI or voxel) with 3 compartments namely tissue lipids, tissue water and blood perfusion. The numerical values of PDFF are inspired by the study of Carmona et al. [86] from the L4-S2 highly myelotoxic baseline for A and post-treatment for B. In this example, while the two volumes A and B have the same actual perfusion fraction $f_{PDFF} = 10\%$, the fractions measured with fat

suppression, $f = 17\%$ (A) or 33% (B), are significantly higher than actual perfusion fraction, but also are significantly different from each other. The perfusion fraction value measured with fat suppression is very sensitive to the fat content in the volume of interest.

2.4 Discussion

In the current study, we measured in lumbar vertebral bone marrow of young healthy volunteers the following VBMBs: the proton density fat fraction, the perfusion fraction, the T_1 and T_2^* relaxation times of the water and fat components, the diffusion and the pseudo-diffusion coefficient. The measurement of these VBMBs was performed in the anterior and posterior region of each lumbar vertebra. A significant difference between the anterior and posterior values of proton density fat fraction, perfusion fraction and its corrected version, T_1 of fat, T_2^* of water and diffusion coefficient was observed.

2.4.1 Proton density fat fraction and perfusion fraction

The proton density fat fraction and the perfusion fraction are important biomarkers in clinical and research settings because of their direct physiological interpretation. Among the VBMBs measured in the current study, these two biomarkers display the largest significant difference between anterior and posterior regions. The proton density fat fraction measured in the posterior region was higher than the one measured in the anterior region. This result is in agreement with physiological fact that, in the young population, yellow bone marrow agglomerates more likely around the large vessel in the posterior region of the vertebra. Again, only present in the young population, this fat pattern is very well illustrated in the study of Ricci et al. [99]. This known regional differences justify the choice of these two regions for the current study on young healthy volunteers.

With respect to the values of proton density fat fraction in vertebrae, the review of Karampinos et al. [62] reported values around 30% from several studies, in young volunteers. The vertebral proton density fat fraction measured in the current study is in good agreement with these literature values.

The perfusion fraction measured in the posterior region was higher than the one in the anterior region. This result can be readily explained when looking at the anatomical structure of the vertebra, which displays a higher vascularization in the posterior region. The values of the perfusion fraction measured in the current work are in agreement with previous studies performed in young healthy volunteers. Marchand et al. [73] measured a perfusion fraction of $14 \pm 6\%$, in an ROI that included the whole vertebral body; Lasbleiz et al. [92] reported a perfusion fraction of $12 \pm 3\%$, measured in the anterior vertebral region.

To our knowledge, the IVIM measurement with fat suppression of perfusion fraction measurement was never corrected. Thus, no literature value comparison is available. Nevertheless, f_{PDFF} is still significantly different between anterior and posterior. We are aware that the correction effect is not important due to the small fat fraction difference ($\sim 4\%$) but this correction becomes mandatory in the case of longitudinal studies with strong PDFF variation as shown in the Carmona et al. study [86].

2.4.2 T_2^* relaxation times of water and fat

A significant difference was observed in the T_2^* of water between the anterior and posterior region; specifically, the T_2^* of water was shorter in the posterior part of the vertebra. It should be noted that a higher trabecular bone density, which induces microscopic magnetic field inhomogeneity, characterizes the posterior region [100,101]. These inhomogeneities are most likely the origin of the observed shortening of the T_2^* of water in the posterior region. No significant difference was observed in the T_2^* of fat between the anterior and posterior region, despite the fact that the increased microscopic inhomogeneity should have an effect also on the T_2^* of fat.

The T_2^* of water measured in the current study is in good agreement with two previous studies [12,71] (13.7 ± 2.9 ms and 12.7 ± 5.3 ms, in the anterior region), where the same quantification method was applied. Similarly, the T_2^* of fat are close to the measurements from those two previous studies [12,71] (11.4 ± 2.7 ms and 15.9 ± 3.8 ms, in the anterior region).

2.4.3 T_1 relaxation times of water and fat, B1 inhomogeneity

The B_1 inhomogeneity correction is advisable when using variable flip angle method to calculate T_1 [102]. The B_1 variation remains small in the anterior-posterior direction at the short scale of a single vertebra ($\sim 1^\circ$). On the other hand, this variation is significant through the spine (from 16° at the isocenter to 13° at the lower border of the field of view). The correction must be applied to calculate the mean T_1 value of vertebrae or compare vertebra at different locations more accurately.

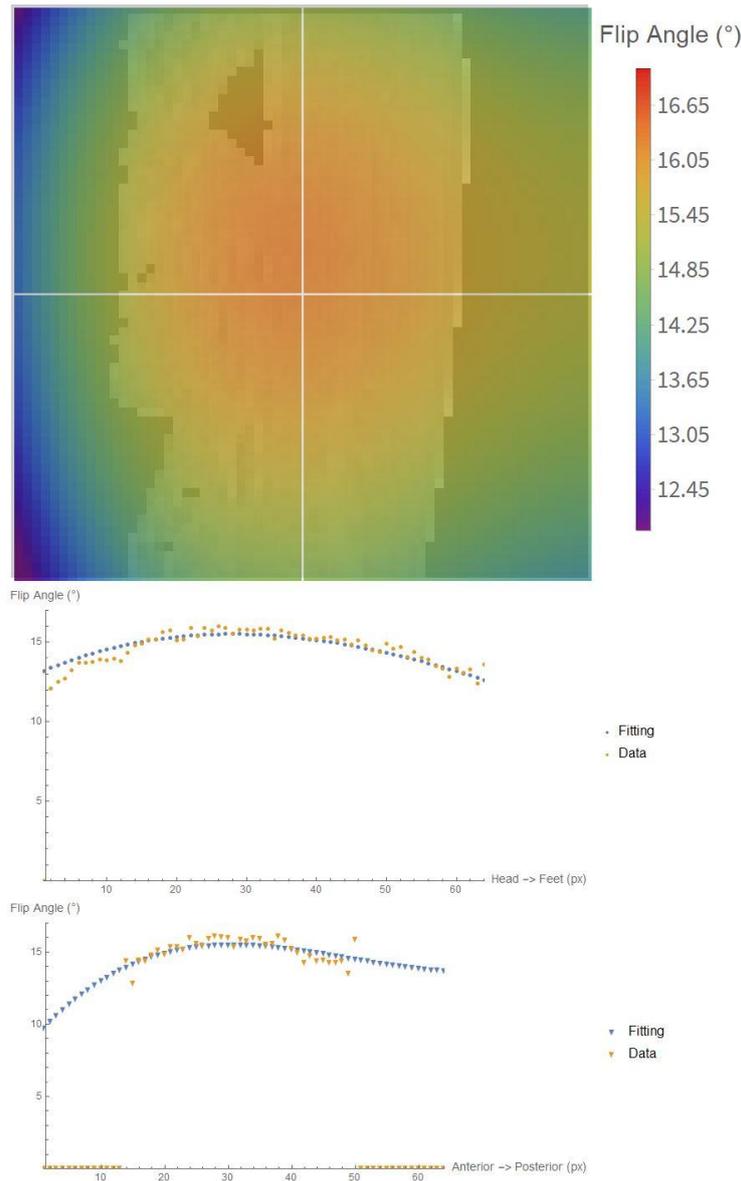


Figure III.2-4 Flip Angle map overlaid by masked original sagittal B1-map. Plot profiles (white lines) show both the fitting (blue) and the raw data (orange), from head to feet direction (upper, dots style) and from left to right direction (lower, triangle style).

The T_1 of water displayed no significant difference between the anterior and posterior region. On the other hand, the T_1 of fat was significantly longer in the posterior region. In a previous study, Hu and Nayak [103] investigated the T_1 of water and fat in phantoms and observed a decrease of the T_1 of fat with increased proton density fat fraction. In the current study, we observed a longer T_1 of fat in the posterior region, which displays a higher proton density fat fraction (34% vs 30% on average) than the anterior region. There is no clear explanation for these findings. It should be pointed out that our experiment was performed *in vivo* on vertebral bone marrow, which is a tissue more complex than the water-fat phantoms employed by Hu and Nayak. As a matter of fact, the bone marrow includes additional tissue components such as the trabecular bone, which substantially affects the tissue microenvironment.

In a previous study [12], where a similar quantification method was used, it was observed a $T_{1W} = 701 \pm 151$ ms and $aT_{1F} = 334 \pm 113$ ms in the anterior region of lumbar vertebrae. These values are slightly different than those observed in the current study. It should be noted that in the current study we performed an additional acquisition, that is, the B1 mapping. The additional information regarding the flip angle was here used to correct the T_1 measurement. This newly applied correction could explain the T_1 differences between the previous and the current study. Furthermore, T_1 values previously measured by Träber et al. [104] ($T_{1W} = 882 \pm 33$ ms and $T_{1F} = 266 \pm 2$ ms) and Biffar et al. [105] ($T_{1W} = 872 \pm 129$ ms and $T_{1F} = 324 \pm 81$ ms) in the whole vertebral body and with a different acquisition method are comparable to the values observed in the current study.

2.4.4 IVIM diffusion and pseudo diffusion coefficients

Regarding the other two IVIM parameters, namely D and D^* , a robust IVIM fitting method was applied with fixed D method [98].

The value of D in the anterior region was significantly smaller than in the posterior region. The magnitude of the difference, however, was small and at this stage, its origin is not clear.

With the respect to the D value measured in healthy volunteers in previous IVIM studies, Lasbleiz et al. [92] reported a value of $0.42 \pm 0.07 \times 10^{-3}$ mm²/s, using the RESOLVE sequence with the same b-values as the current study; Marchand et al. [73] observed a value of $0.60 \pm 0.09 \times 10^{-3}$ mm²/s with a single shot EPI sequence and 5 b-values (0, 50, 100, 200, 600 s/mm²). Furthermore, in a literature review by Dietrich et al. [76] an average apparent diffusion coefficient of $0.45 \pm 0.25 \times 10^{-3}$ mm²/s, measured in vertebrae using the mono-exponential model, was reported. Overall, the D value observed in the current study is consistent with the previous IVIM studies and mono exponential measurements.

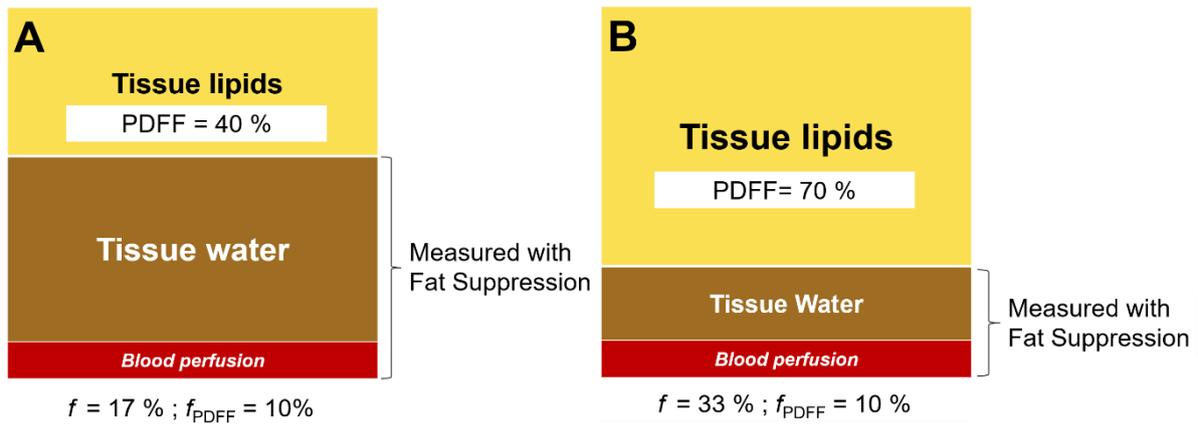


Figure III.2-5 Scheme illustrating the perfusion fraction measurement and its correction $f_{PDFF} = f * (1 - PDFF)$. Let A and B be two volumes of interest. If B differs from A by its location or the time of the measurement, a different measured f is observed due to the variation of the PDDF (in space or time), while the perfusion fraction f_{PDFF} is the same for A and B.

Similarly to the D value, D* was smaller in the anterior region. In one measurement, the difference anterior vs posterior was statistically significant, whereas in other measurement a p-value of 0.01 was observed. With the exception of D*, it should be noted that for all other biomarkers measured in the current study, the first and second measurement yielded consistent results with respect to the statistical comparison between the anterior and posterior region.

The values of D* measured in the current study are in good agreement with those observed in previous studies ($16 \pm 6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Lasbleiz et al. [92]; $28 \pm 9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Marchand et al. [73]).

Lastly, it should be noted that the measurement of regional variations in the IVIM parameters was feasible thanks to the RESOLVE sequence, which allows for a higher spatial resolution when compared to the single shot EPI sequence.

2.4.5 ROI positioning in vertebral bone marrow studies

In the current study, we have investigated regional variations of VBMBs and observed a spatial heterogeneity between the anterior and posterior regions in number of biomarkers. In other words, the values of VBMBs change with the ROI positioning or while taking the whole vertebral body, as it is usually the case in quantitative studies [59,73,82,105]. Thus, in longitudinal studies care should be taken in reproducing the same ROI location along the whole study. The approach of choosing the entire vertebral body overcomes this issue of ROI positioning. However, this approach results in an averaging of VBMB values over tissue regions with different characteristics and thus, might yield a potential loss of information.

2.4.6 Short quantitative protocol for vertebral bone marrow studies

We have implemented a quantitative protocol to measure in vertebral bone marrow the following biomarkers: the proton density fat fraction, the perfusion fraction, the T_1 and T_2^* relaxation times of the water and fat components, the diffusion and the pseudo-diffusion coefficient. The advantages of this protocol include the short acquisition time (less than 6 minutes) and the use of clinically available MRI sequences. Thus, it can be used for both research studies and diagnostic examinations.

2.4.7 Limitations

This study has numbers of limitations. First, a small number of volunteers was examined. Thus, no investigation of gender specific differences was conducted. Secondly, the T_2 relaxation time quantification was not quantified. A more complete protocol would include this biomarker, for a complete characterization of vertebral bone marrow.

2.5 Conclusion

In the current study, we investigate confounding factors while measuring vertebral bone marrow biomarkers in healthy volunteers. We showed the complementarity of the IVIM perfusion fraction and the proton density fat fraction measurements in fatty medium. We measured a significant difference in proton density fat fraction, perfusion fraction, T_1 of fat, T_2^* of water and diffusion coefficient between the anterior and posterior region of lumbar vertebrae in young volunteers. This result highlights the importance of knowledge of confounding factors in the measurement of biomarkers in bone marrow, and this is even more important in the case of longitudinal studies. The quantitative protocol presented in this study takes less than 6 minutes and uses clinically available MRI sequences. Thus, it can be applied in both research and clinical settings.

2.6 Supplementary materials



Figure III.2-6 Sagittal MR Images of the spine acquired with the DIXON sequence at $TE = 1.23$ ms and $FA = 15^\circ$, in a healthy volunteer. The selected ROIs are represented with green, cyan and orange ovoids respectively for the whole, anterior and posterior regions of the vertebrae.

| | Whole | | Anterior | | p-value | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₁ | R ₂ | R ₁ | R ₂ |
| PDFF (%) | 33 ± 10 | 33 ± 9 | 30 ± 10 | 30 ± 8 | 7,8 10⁻⁷* | 1,5 10⁻⁷* |
| f (%) | 18 ± 11 | 18 ± 10 | 14 ± 9 | 16 ± 10 | 2,8 10⁻⁷* | 0,09 |
| f_{PDFF} (%) | 12 ± 7 | 12 ± 6 | 10 ± 6 | 11 ± 6 | 1,4 10⁻⁵* | 0,14 |
| T_{1W} (ms) | 748 ± 194 | 746 ± 183 | 780 ± 190 | 785 ± 176 | 5,9 10⁻⁵* | 1,9 10⁻⁶* |
| T_{1F} (ms) | 324 ± 92 | 332 ± 83 | 295 ± 92 | 308 ± 87 | 1,4 10⁻⁴* | 1,6 10⁻⁴* |
| T_{2*_W} (ms) | 12 ± 4 | 12 ± 4 | 13 ± 4 | 13 ± 4 | 2,3 10⁻⁶* | 8,6 10⁻¹⁰* |
| T_{2*_F} (ms) | 12 ± 6 | 11 ± 5 | 13 ± 20 | 10 ± 5 | 1 | 1 |
| D (×10⁻³ mm²/s) | 0.39 ± 0.12 | 0.45 ± 0.18 | 0.39 ± 0.12 | 0.44 ± 0.26 | 0,17 | 0,06 |
| D* (×10⁻³ mm²/s) | 17 ± 7 | 20 ± 9 | 18 ± 12 | 18 ± 10 | 0,50 | 0,09 |

Table III.2-2 Numerical values of VBMBs, expressed as mean ± standard deviation, for whole and anterior regions for the first and the second repetition (R₁, R₂ respectively). The p-value from the paired signed rank Wilcoxon test is given for each parameter. *: p-value < 0.01.

| | Whole | | Posterior | | p-value | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₁ | R ₂ | R ₁ | R ₂ |
| PDFF (%) | 33 ± 10 | 33 ± 9 | 34 ± 10 | 34 ± 10 | 3,6 10⁻³* | 0,02 |
| f (%) | 18 ± 11 | 18 ± 10 | 22 ± 12 | 21 ± 10 | 5,5 10⁻⁶* | 6,1 10⁻⁴* |
| f_{PDFF} (%) | 12 ± 7 | 12 ± 6 | 14 ± 7 | 13 ± 6 | 9,0 10⁻⁶* | 1,5 10⁻³* |
| T_{1W} (ms) | 748 ± 194 | 746 ± 183 | 768 ± 189 | 761 ± 189 | 0,07 | 0,13 |
| T_{1F} (ms) | 324 ± 92 | 332 ± 83 | 336 ± 99 | 338 ± 86 | 9,8 10⁻³* | 0,10 |
| T_{2*_W} (ms) | 12 ± 4 | 12 ± 4 | 12 ± 5 | 12 ± 4 | 0,72 | 0,04 |
| T_{2*_F} (ms) | 12 ± 6 | 11 ± 5 | 11 ± 7 | 12 ± 7 | 0,32 | 0,17 |
| D (×10⁻³ mm²/s) | 0.39 ± 0.12 | 0.45 ± 0.18 | 0.42 ± 0.12 | 0.49 ± 0.20 | 3,0 10⁻³* | 3,9 10⁻⁵* |
| D* (×10⁻³ mm²/s) | 17 ± 7 | 20 ± 9 | 23 ± 15 | 26 ± 17 | 4,4 10⁻⁵* | 1,7 10⁻⁴* |

Table III.2-3 Numerical values of VBMBs, expressed as mean ± standard deviation, for whole and posterior regions for the first and the second repetition (R1, R2 respectively). The p-value from the paired signed rank Wilcoxon test is given for each parameter. * : p-value < 0.01.

3 Conclusion

Les travaux de thèse de Caroline Le Ster ont permis l'accès à un protocole optimisé de quantification de la moelle osseuse comprenant deux séquences VIBE et RESOLVE permettant la mesure de 8 biomarqueurs (fraction de graisse, relaxométrie de l'eau et de la graisse ainsi que les paramètres IVIM) en moins de 6 minutes d'acquisition. Les objectifs principaux de cette étude ont été d'assurer la compatibilité des méthodes proposées avec la pratique clinique et de minimiser et/ou à prendre en compte les facteurs confondants pouvant intervenir lors de la mesure des différents biomarqueurs cités.

L'un deux fut la correction d'angle réalisée *via* une cartographie du champ B_1 . Cette correction a été implémentée grâce à une méthode constructeur de contrôle des champs créés par les antennes d'émission en utilisant une séquence FLASH. Cette correction a été appliquée à la méthode DIXON à deux angles. L'application de cette méthode utilisant la cartographie d'angle

du constructeur, ne demande que peu de manipulations pour réaliser le post-traitement des acquisitions.

Un autre point confondant, qui peut sembler plus trivial, mais est d'importance dans le suivi longitudinal de pathologies, concerne la reproductibilité des placements des zones de mesure. Nous avons démontré dans notre étude que les méthodes utilisées étaient assez sensibles pour détecter des variations locales dans une même vertèbre et une variation significative par rapport aux mesures sur l'ensemble du corps vertébral qui sont faites communément.

Enfin nous avons insisté sur l'importance de mesurer et de prendre en compte la fraction de graisse si l'on souhaite effectuer une mesure du paramètre IVIM de perfusion dans un tissu contenant une fraction de graisse non négligeable comme dans la moelle osseuse.

La prise en compte de l'ensemble de ces méthodes et corrections est cruciale dans le suivi longitudinal de patients ayant des pathologies affectant la moelle osseuse. Ces études compatibles avec la pratique clinique permettent de réaliser des mesures précises des biomarqueurs sur des régions d'intérêt de quelques dizaines de voxels. En revanche, le rapport signal sur bruit reste encore insuffisant aujourd'hui pour accéder à des cartographies voxel par voxel des biomarqueurs étudiés. Pour accéder à des cartographies voxel par voxel d'une partie au moins des biomarqueurs mesurés, il est nécessaire d'améliorer le rapport signal sur bruit de près d'un ordre de grandeur.

Cependant, la moelle osseuse n'est pas uniquement présente dans le rachis, et une autre localisation moins contraignante permettant de réaliser ces cartographies et des études encore plus poussées de la moelle osseuse serait très intéressante à évaluer. C'est ce qui fait l'objet du chapitre suivant.

Chapitre IV – Moelle osseuse du poignet

1 Introduction

Le poignet est une articulation fréquemment atteinte par des pathologies articulaires comme l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde (PR), dont souffrent respectivement 240 et 25 millions de personnes dans le monde [106]. L'arthrose est une maladie dégénérative causée par la destruction progressive du cartilage, de façon idiopathique ou liée un trauma [107]. La PR est, elle, causée par une réponse auto-immunitaire affectant la membrane synoviale, qui permet la lubrification de l'articulation via le liquide synovial, pouvant créer des pannus synoviaux affectant le cartilage puis l'os [108]. Dans ces deux cas, l'os sous-chondral, qui fait office d'interface entre la moelle osseuse et le cartilage, est affecté [109–111]. Considéré jusqu'il y a peu uniquement comme un support mécanique, il s'avère être un acteur dans les échanges chimiques intervenant dans la réponse inflammatoire et la reconstruction osseuse [109]. L'IRM quantitative dans la moelle osseuse des articulations, dont le poignet, pourrait être intéressante pour mieux comprendre ces mécanismes.

L'IRM qualitative est d'ors et déjà un examen de référence pour évaluer les dommages causés par la PR. L'OMERACT (pour *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*), la collaboration internationale pour la recherche concernant la PR, a ainsi créé une métrique d'évaluation des symptômes de la PR dans le poignet basée sur un examen IRM [112]. Ces symptômes comprennent la synovite, un épaississement de la membrane synoviale, l'érosion osseuse, lésion nette de l'os. Ils sont tous deux évalués en IRM par une séquence pondérée en T_1 après injection d'agent de contraste au gadolinium. Un dernier symptôme évalué est l'œdème osseux, une lésion dans les os trabéculaires, caractérisée par une augmentation de la fraction d'eau dans la moelle osseuse, et évaluée en hypersignal sur des séquences avec suppression de graisse pondérées en T2 ou STIR et hyposignal sur des séquences pondérées en T1 [112,113]. L'OMERACT, dans ses dernières recommandations, appelle à diriger la recherche dans l'évaluation de la PR vers des nouvelles séquences à pondération de diffusion, à des fins de substitution aux injections d'agents de contraste, mais également vers de nouvelles méthodes quantitatives pour réaliser des études plus approfondies dans l'évaluation précoce de la PR ainsi que la réponse aux traitements [114].

Le protocole d'IRM quantitative de la moelle osseuse proposé dans ce travail correspond parfaitement aux demandes de l'OMERACT et aux potentielles recherches sur l'os sous-chondral. De plus, la localisation du poignet, immobile et pouvant bénéficier d'une antenne dédiée, permet d'améliorer nettement la qualité de l'acquisition. Nous verrons dans ce chapitre

comment mettre à contribution cette augmentation du signal par rapport au rachis pour améliorer notre protocole quantitatif lors de son adaptation au poignet et aller plus loin dans la caractérisation de la moelle osseuse.

2 Voxel-based mapping of five MR biomarkers in the wrist bone marrow

Cette partie est présentée sous la forme de l'article soumis à la revue *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, qui est accepté sous réserve d'effectuer des révisions mineures. Cette étude propose une méthode fournissant des cartographies voxel par voxel de la fraction de graisse et des relaxométries de l'eau et de la graisse dans le poignet. Ces cartographies sont générées à partir du logiciel WAFDEV (*Water And Fat Dixon Extended Viewer*) développé dans le cadre de cette thèse et déposé à l'Agence pour la Protection des Programmes (IDDN.FR.001.280006.000.S.P.2020.000.31230). Le mémoire utilisateur du logiciel pour la version 1.0 est présenté en annexe. WAFDEV permet, outre, le calcul des cartographies, la visualisation 3D de chacune des cartographies ainsi que des images sources. Le traitement et l'exportation des informations issues de volumes d'intérêts arbitrairement choisis par l'utilisateur est réalisé par le logiciel. Enfin, un algorithme original tirant parti des deux angles de bascule et de la correction d'angle permet d'éviter, même à forte fraction de graisse, l'inversion eau/graisse.

2.1 Introduction

Bone marrow is a unique composite organ composed by hematopoietic cells and adipocytes nested in trabecular bones. Bone marrow is also a dynamic organ whose composition changes with age and body localization [115,116]. As an example, in adults, according to location, bone marrow composition varies from ~60% hematopoietic cells and ~40% adipocytes in axial bone marrow such as that from the vertebral bone to ~5% hematopoietic cells and ~95% adipocytes in appendicular bone such as in wrists [60,117,118]. These compositions correspond respectively to ~40% fat, ~40% water and ~20% protein in red bone marrow, and ~80% fat, ~15% water and ~5% protein in yellow bone marrow [117]. MRI is a powerful method for examining water / fat mixtures, and therefore for studying bone marrow. The interest of MR proton density fat fraction and relaxation times biomarkers have already been demonstrated in bone marrow pathologies [119,120] such as myeloma [121–123] and osteoporosis [66,124].

On the wrist, MRI is a reliable and accurate method in the detection of bone erosion and edema in rheumatoid arthritis (RA) [125,126]. MRI is indeed particularly efficient to detect subchondral bone pathologies and physiological changes in longitudinal studies, i.e. bone erosion, bone

marrow edema and synovitis [127–132]. Those studies on RA used the semi-quantitative Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) RA MRI score (RAMRIS) which was born from an international collaborative effort to provide an objective scoring of RA of the wrist [112,114]. RAMRIS is mainly a semi quantitative method and there is a need to develop full quantitative methods for RA diagnostic and follow-up like the RAMRIQ project (automated quantitative RA MRI assessment system; automated RAMRIS) [114,133]. However, RAMRIQ is based on image analysis and dynamic contrast enhanced MRI, and, to the authors knowledge, no relaxometry study has already been published for RA investigation.

The quantification in bone marrow is challenging, due to the difficulties linked to the separate evaluation of the relaxation times of water and fat, which is needed for a better tissue characterization [134]. Most of the quantification methods for bone marrow used localized spectroscopy and, therefore, were barely suitable for clinical routine examinations [119,120]. A more suitable quantification method for a daily practice, uses two 3D spoiled gradient multipoint Dixon sequences and provides the separate quantification of the T_1 of water (T_{1W}), the T_1 of fat (T_{1F}), the T_2^* of water (T_{2^*W}), the T_2^* of fat (T_{2^*F}) and the proton density fat fraction (PDFF). This MRI protocol is based on the variable flip angle [93,135] and multipoint Dixon [136,137] methods, which has been published recently [71,138]. In the RA context, the aim of this study was to provide high-resolution multi-parameter voxel-based maps of the aforementioned 5 magnetic resonance biomarkers (MRBs: PDFF, T_{1W} , T_{1F} , T_{2^*W} and T_{2^*F}) of the wrist. A dedicated homemade quantification software and viewer has been developed in order to facilitate the analysis of those images and render a straightforward quantification of the bone marrow biomarkers. This software follows the recommendations of the OMERACT [114]. A secondary objective of this study was to show the robustness and the accuracy of this software in healthy volunteers before before applying it to patients.

2.2 Materials AND Methods

2.2.1 MR Imaging

The experiments were conducted on 14 healthy volunteers (mean age: 24 ± 4), according to the procedures approved by the local Institutional Review Board (Comité Protection des Personnes Ouest V, Rennes, France), thus informed consent was obtained from all individual participants included in the study. MRI acquisitions were carried out at 1.5 T (MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare, Germany) on the wrist of volunteers, with the dedicated 16 channels wrist coil. The MRI protocol was performed in coronal orientation with a VIBE-Dixon sequence (3D gradient-echo volumetric interpolated breath-hold examination) acquired at two different flip angles, for the measurements of MRBs. To assess protocol repeatability, one of

the volunteers, a 26-year-old man, was scanned 6 times, while leaving the MRI briefly between each repetition.

The $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$ -isotropic VIBE-Dixon sequence was acquired with a TR of 8.21 ms, four echo times: 1.06, 2.4, 4.4 and 6.8 ms, bandwidth 1220 Hz/Px, FOV $250 \times 306 \text{ mm}^2$, matrix 208×256 , partial Fourier 6/8, 72 slices of 1.2 mm and CAIPIRINHA (Controlled Aliasing In Volumetric parallel imaging results in higher acceleration) total acceleration factor of 2 (2 in phase direction and 1 in slice encoding direction). The VIBE-Dixon acquisition was performed at two flip angles, $\alpha = 5^\circ$ and $\alpha = 15^\circ$, with each acquisition lasting 1 minute 24 seconds. In order to correct the T_1 measurements, the VIBE-Dixon were followed by a 2D TurboFLASH B_1 -Mapping sequence with the following parameters: TR/TE 4750/1.75 ms, flip angle $\alpha = 15^\circ$, bandwidth 490 Hz/Px, FOV $306 \times 306 \text{ mm}^2$, matrix 64×64 , and 20 slices of 4 mm, for an acquisition time of 23 seconds. These 3 sequences were acquired at the same isocenter and with the same orientation. The total acquisition time of the protocol was 3 minutes 11 seconds.

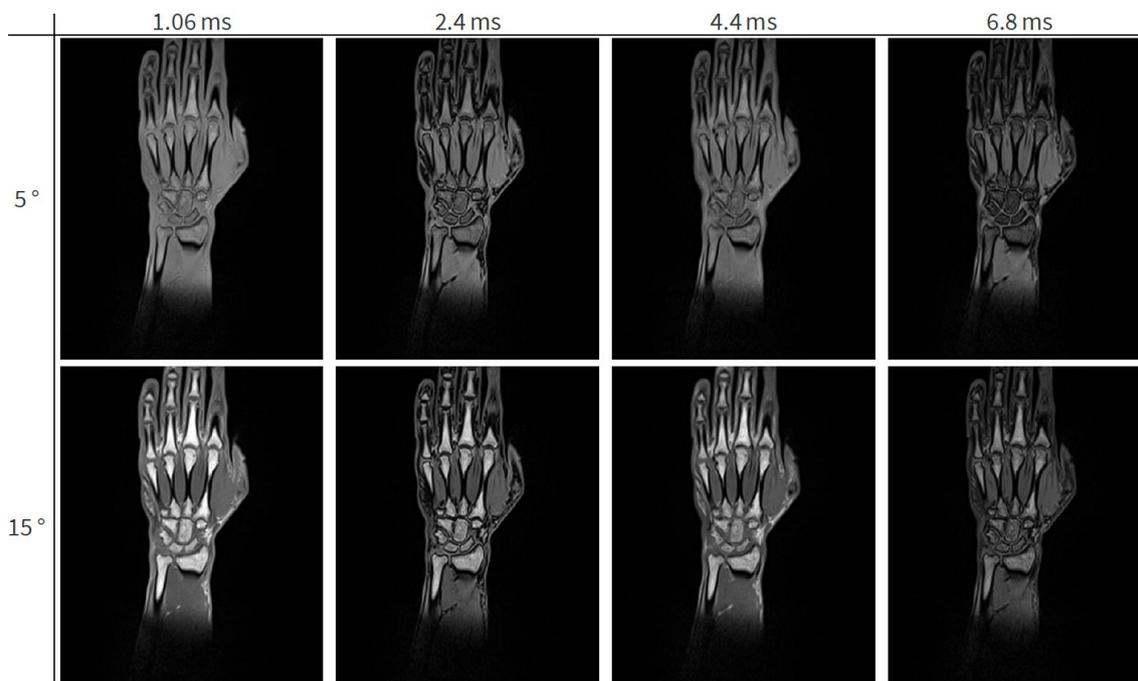


Figure IV.2-1 Coronal view of a right wrist of a 26 years old volunteer for 5° and 15° flip angles (rows) and each of the four echo times (1.06, 2.4, 4.4, 6.8 ms) (columns).

2.2.2 Data Analysis Workflow

The entire data analysis was made in Mathematica (Wolfram Research, Champaign, IL, USA) and ran on a desktop computer (4-core, frequency up to 4 GHz, 16 Gbytes of RAM). A homemade software, named WAFDEV (Water And Fat Dixon Extended Viewer), was used for the whole data analysis workflow. A demo version of this software can be found in the supplementary material: WAFDEV-light.cdf. This software is used to load the DICOM images of the protocol and fit the data voxel-by-voxel to produce estimates of the MRBs. The 3D image

viewer tool embedded in the WAFDEV software allows to visualize the MRBs maps as well as the corresponding native images. In addition, Volumes of Interest (VOI) can be drawn from the user interface with a circular shape that appear to be the best compromise for delineation in 3D. The means of the different signals (different echo times, and actual flip angles) corresponding to these volumes are then fitted to provide robust estimates of the MRBs in these VOIs. Moreover, the VOI data; i.e. name, coordinate, radius, number of voxels, fitting method, TR, TE, R^2 of the fit, flip angles and means, mean standard error and confidence interval for each parameter; can be saved and exported to an Excel file for further analysis.

The data from 25 VOI were measured from several sites of bone marrow of the wrist located in the distal radius and ulna, the eight carpal bones, bases and head of the meta-carpal bones and the base of first phalanx bones. The VOI positions and names (distal Radius (R), distal Ulna (U), Pisiform (P), Triquetrum (TQM), Lunatum (L), Scaphoid (S), Trapezium (TPM), Trapezoid (TPD), Capitate (C), Hamatum (H), Metacarpal base I-V (MCBI-V), Metacarpal head I-V (MCHI-V), first phalanx I-V base (P1I-V)) are based on the OMERACT scoring system recommendation for bone erosion [114]. Each VOI had a radius of 2 voxels and contained 33 voxels, in order to fit the smallest wrist bone (i.e. the pisiform carpal bone). The measurements were grouped by bone type, i.e. radius, ulna, carpal, metacarpal bases, metacarpal heads and phalanx bases, for the sake of clarity. VOI placements were checked by a radiologist (J.L. 19 years of experience) for each volunteer.

This workflow was carried out on the 14 volunteers and repeated 6 times on one of these volunteers for the control of the protocol repeatability. Inter and intra volunteer means, standard deviation and coefficient of variation were measured for each parameter and each VOI. The 6 scans carried out for the purpose of the repeatability study were done the same day and the volunteer went out of the scanner between each scan.

The demonstration version of the WAFDEV viewer, as well as the data visualization and details for both the intra and inter multisite study can be found in the supplementary material with the following names, respectively: WAFDEV-light.cdf, WAFDEV-stat_intra.cdf and WAFDEV-stat_inter.cdf. These files can run with the free of charge Wolfram CDF Player, available at the following address: <https://www.wolfram.com/player/> .

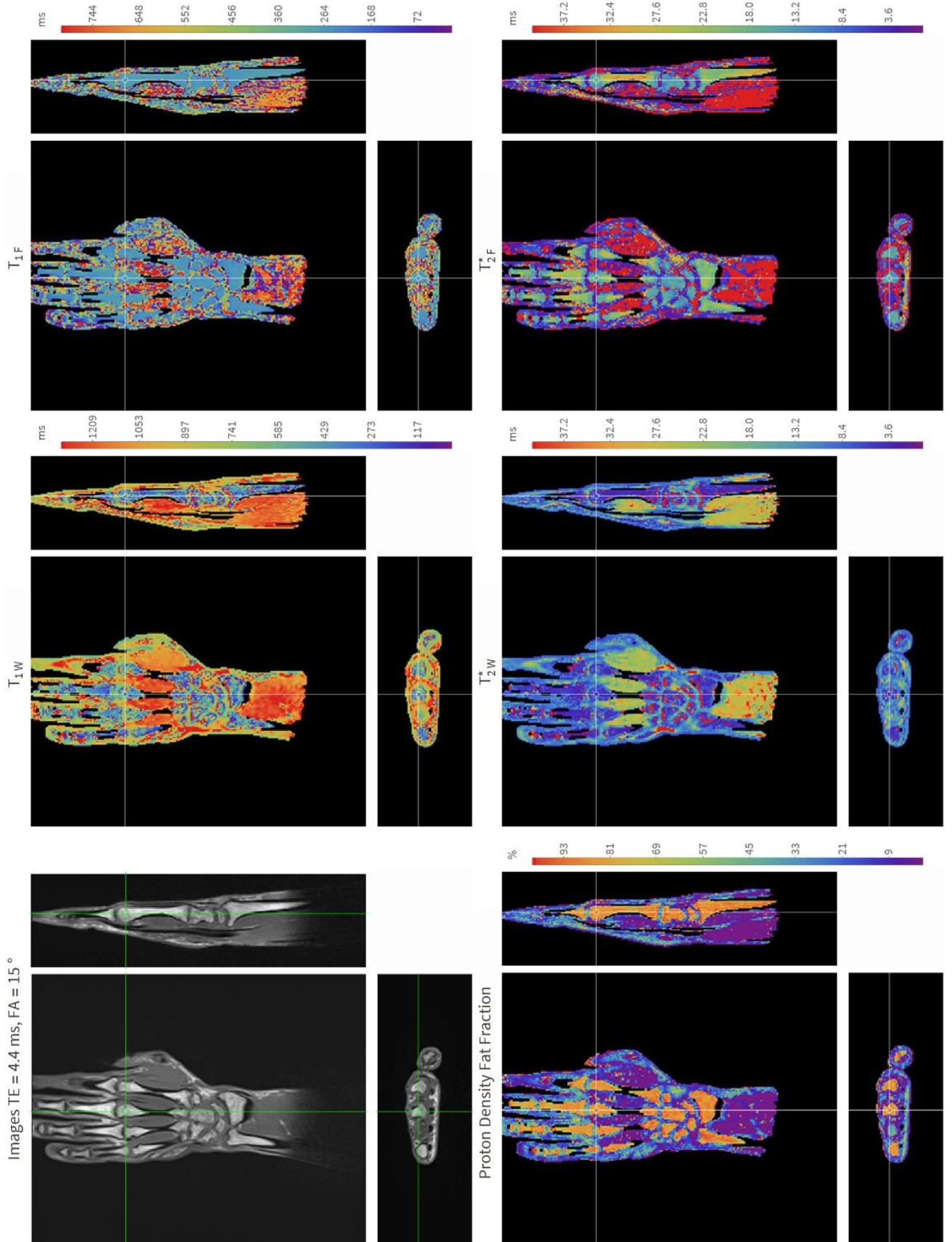


Figure IV.2-2 Three-orthogonal-plane views of quantitative maps (PDFFF, T_{1w}, T_{1F}, T_{2*w} and T_{2*F}) with their corresponding colors bars. A reference source image (TE = 4.4 ms, FA = 15°) is visible at the left top corner of the figure above the PDFFF map. Each view is centered on the third metacarpal head bone.

2.2.3 Data fitting details

The signal model and the fitting method to the data which provided the values of PDFF, T_{1W} , T_{1F} , T_{2W}^* and T_{2F}^* were described in a previously published study [139] [15]. The fitting is based on the following signal equation:

$$S = S_0 \left[(1 - \text{PDFF}) S_W + \text{PDFF} S_F \sum_{p=1}^p A_p e^{i \left(\frac{2\pi \text{TE}}{t_{2\pi,p}} \right)} \right]$$

with

$$S_W = \frac{1 - e^{-\frac{\text{TR}}{T_{1W}}}}{1 - e^{-\frac{\text{TR}}{T_{1W}} \cos \alpha_C}} e^{-\frac{\text{TE}}{T_{2W}^*}} \sin \alpha_C$$

$$S_F = \frac{1 - e^{-\frac{\text{TR}}{T_{1F}}}}{1 - e^{-\frac{\text{TR}}{T_{1F}} \cos \alpha_C}} e^{-\frac{\text{TE}}{T_{2F}^*}} \sin \alpha_C$$

where the constant parameters are: the relative abundance of the p^{th} peak in the fat spectrum A_p , the period of the p^{th} fat peak in the frame rotating at the frequency of water protons $t_{2\pi,p}$ and the TR ; the variable parameters are: the TE and α_C , the corrected flip angle ; and the fitted parameters are: S_0 the initial magnetization pondered by the receiver gain and the MRBs (PDFF, T_{1W} , T_{1F} , T_{2W}^* and T_{2F}^*). The peak number refers to the Hamilton et al. study [140], in descending order of abundance, i.e. the 1st at 1.3 ppm (73%), the 2nd at 2.1 ppm (13%), the 3rd at 0.9 ppm (9%) and the 4th at 5.3 ppm (5%).

It was shown that two flip angles and four echoes were adequate to measure the MRBs with a good accuracy in a minimum acquisition time [15]. In the current study, some improvements have been made:

1. A flip angle correction was included. Assuming a smooth variation of the B_1 field, a third order 3D polynomial was fitted to the masked B_1 data as previously published [141]. This method provided corrected flip angle maps using the manufacturer B_1 map sequence. The figure IV.2-6 in supplementary material shows the influences of this angle correction on the T_{1W} and T_{1F} maps as well as in a VOI in the third phalanx base.
2. The fourth fat peak at 5.3 ppm was taken into account, $p = [1, 2, 3, 4]$ in the previous equation. Due to the high PDFF in the bone marrow of the wrist, this fourth fat peak can no longer be overlooked.
3. In order to considerably reduce the computation time, a simple signal normalized difference criterion was derived to avoid water/fat inversion. Hu and Nayak have shown

in vitro that T_{1W} and T_{1F} converge towards the same value at a high fat fraction [103]. The same trend for T_{1W} was found in vivo in the study of Le Ster et al. [71]. Thus, we used the 5° and 15° flip angle signal normalized difference in order to obtain an a priori value of the PDFF (i.e. near to 0% or near to 100%) before launching the fitting algorithm with the appropriate constrained fit. Associated with the parallel computing, the computation time is therefore about 0.01 s by non-null voxel.

2.3 Results

The same slice of MR wrist coronal images of one volunteer corresponding to the four echo times (1.06 ms, 2.4 ms, 4.4 ms and 6.8 ms) and two flip angles (5° and 15°) of the VIBE-Dixon sequences are shown in Figure IV.2-1. Images are presented at the same brightness and contrast levels in order to highlight the impact of echo time and flip angle on image intensity and contrast. The most significant qualitative results are the higher contrast between bone marrow and muscle at $FA = 15^\circ$ compared to $FA = 5^\circ$.

The 3D voxel-by-voxel biomarker maps were computed from these different contrast stack images shown in Figure IV.2-1. These maps are shown in the Figure IV.2-2. The 3D view is centered on the third metacarpal head. The reference native image sample ($FA = 15^\circ$, $TE = 4.4$ ms) is displayed along with the MRBs maps and their respective color bars. A visual correlation between PDFF and the relaxation times maps can be seen in this figure: T_{1W} and T_{2W}^* maps are more homogeneous in regions of low PDFF and less homogeneous in regions of high PDFF. Conversely, T_{1F} and T_{2F}^* maps are more homogeneous in regions of high PDFF and less homogeneous in regions of low PDFF.

The results from the VOI study are shown in Figure IV.2-3, from the 6 repetitions (left) and from the 14 volunteers (right). Figure IV.2-3 shows the MRBs values in each VOI of 2 voxels radius (33 voxels volume) located as recommended by OMERACT for bone erosion, and regrouped by bone type in associated box and whisker plots. From the intra-volunteer study (Figure IV.2-3-left), the coefficient of variation, available for each single VOI in the Table IV.2-1, is more important for water-based relaxation times (T_{1W} and T_{2W}^*) than for fat-based relaxation times (T_{1F} and T_{2F}^*), which is consistent with the high PDFF measured in the VOI located in the bone marrow of the wrist.

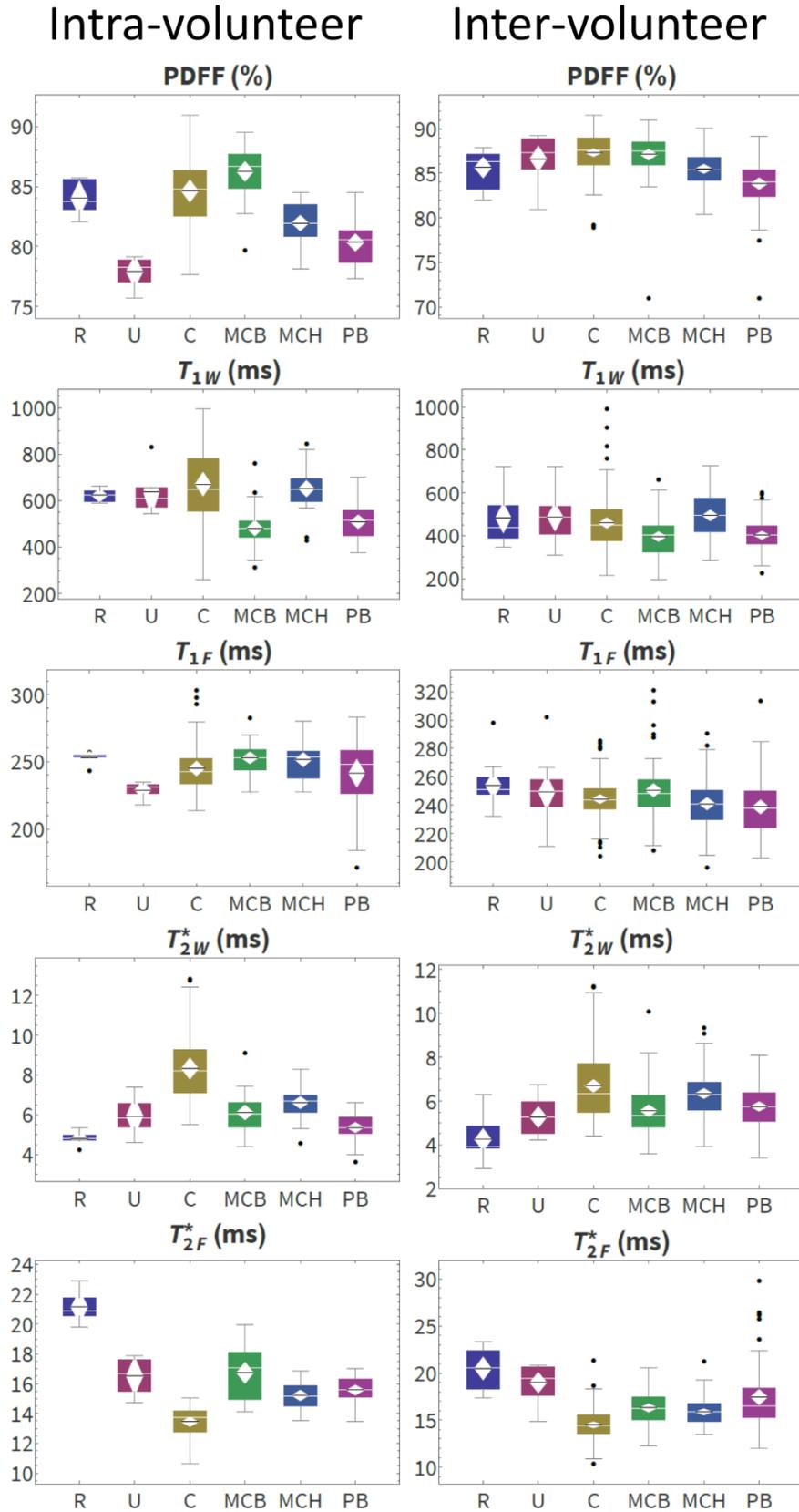


Figure IV.2-3 Box and Whisker plots representing the distribution of MRBs measurements for each type of bone (Radius R, Ulna U, Carpal C, Meta-Carpal Base MCB, Meta-Carpal Head MCH, and Phalanx Base PB) for the 6 repetitions intra-volunteer study (left) and 14 volunteers inter-volunteer study (right).

In the same manner, Figure IV.2-3-right shows the MRBs in each VOI from all the 14 healthy volunteers and the MRBs behavior seems to be similar to that of the repetition study (Figure IV.2-3-left) with a wider range of data. The 3D position and data of the 25 VOIs can be seen in the parametric viewers (WAFDEV-stat_intra.cdf, linked to Table IV.2-1 and WAFDEV-stat_inter.cdf, linked to Table IV.2-2, files) in supplementary material for a single volunteer taken as example. A screenshot of WAFDEV-stat_intra.cdf is visible in Figure IV.2-4 displaying the list of VOIs in the deployed drop-down menu. The related box-and-whisker plots, the three planes view and the data of the 6 repetitions are also highlighted. This interface configuration is the same for WAFDEV-stat_inter.cdf, displaying data from the 14 volunteers instead of the repetitions. The time taken to obtain these 25 VOI data was less than 5 min per case. We welcome readers to carry out their own measurements on the proposed data set using the WAFDEV-light.cdf supplementary material.

The WAFDEV software user interface is shown in the Figure IV.2-5. The basic voxel-based viewer allows to switch between quantitative maps and native images (q-Maps / Images) displaying three orthogonal PDFFF maps in this example. It also includes a complete VOI navigation and management interface. In this example, the VOI was centered on the distal radius, the corresponding quantification data are displayed in the bottom right corner of the window. These results can be saved, recalled and displayed from the pull-down “Saved VOI Table” menu. In the same way, the histogram of each biomarker distribution for the current VOI can be found in the drop-down “VOI Histograms” menu. This histogram of the large number of voxels taken into account in the evaluated VOI is shown at the right of the interface.

A WAFDEV demo version (WAFDEV-light.cdf) is freely available to examine all of the software functionalities except the files export management functions.

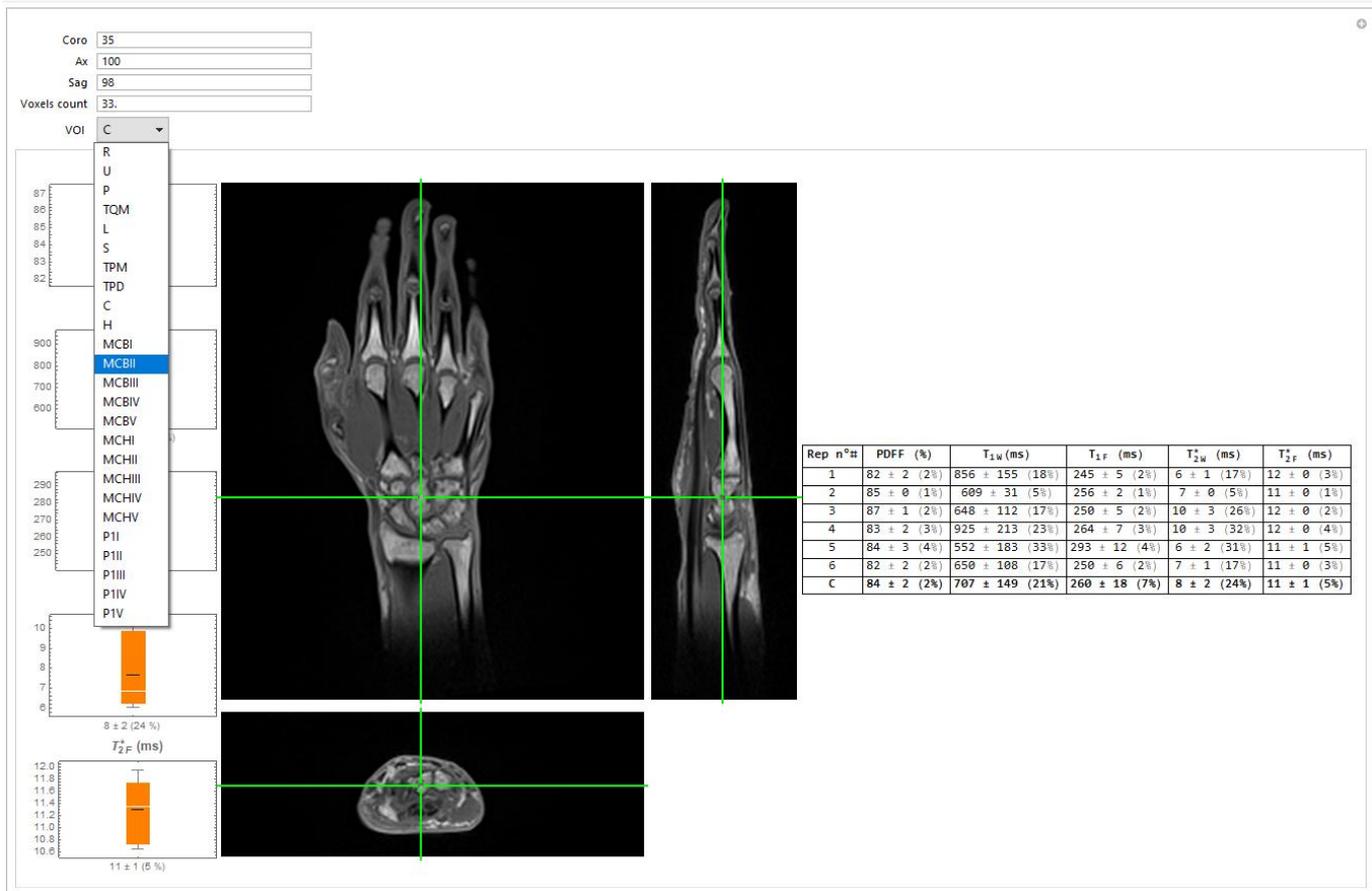


Figure IV.2-4 Screenshot of the WAFDEV-stat_intra.cdf with its drop-down menu of the measurements location deployed. The box-and-whiskers plots for each MRBs are also visible behind. Next to it, the 3-planes location and the repetition data of the selected VOI are visible.

2.4 Discussion

In the current study, we established a quantitative MRI protocol to generate voxel-based maps for five wrist MRBs including the proton density fat fraction, as well as the longitudinal and transverse relaxation times for both the water and fat. These five MR biomarkers allow us to measure the composition of the wrist subchondral bone marrow where there are implications (edemas, synovitis and erosions) of RA. The multisite bone marrow VOI measurements were also performed for intra and inter volunteer reliability studies. For these two studies, as well as the VOI and voxel-by-voxel analyses, the measurements made in wrist bone marrow in young volunteers are consistent, as we demonstrate below.

The wrist bone belongs to the peripheral skeleton, allowing comparisons with the humerus and the femur as in the study of Le Ster et al. [71]. In this study on healthy volunteers at 1.5T; MRBs of humerus: 74%, 815 ms, 279 ms, 4.7 ms, 30.0 ms, and MRBs of femur: 74%, 697 ms, 256 ms, 5.2 ms, 23.1 ms are comparable to the MRBs values of our inter-volunteer study in the wrist : 86 %, 441 ms, 245 ms, 6 ms, 16 ms. The measurements from this study were obtained using a similar approach but without flip angle correction and with 3 fat peaks fitting,

instead of 4 in the current study. The flip angle correction increases the T1 measurement accuracy and we can also assume that the T1 of water and fat is lower compared to previous study because of the higher PDFF in the wrist bone marrow [103,135,141,142]. Furthermore, the number of fat peaks taken into account for the fitting also influences the T_2^* measurement accuracy [143,144]. Another study [145] provided the T_2^* , without fat and water distinction, in bone marrow of peripheral skeleton on 3 volunteers with an average of 13 ms in epiphysis of the bone with a 1 fat peak model at 1.5 T, versus 16 ms for the T_{2^*F} in the current study. The T_{2^*F} measurement made in the bone marrow of peripheral skeleton on 3 volunteers has an average of 13 ms in epiphysis of the bone, versus 16 ms for the in the current study. Furthermore, in this same study, the T_2^* of the diaphysis is also given and it is significantly higher than in epiphysis, i.e. 28 ms in average in diaphysis versus 13 ms in epiphysis. This change is visible mostly in the sagittal view of the T_{2^*F} map in Figure IV.2-2 whereas the T_{2^*W} remains quite constant in the bone marrow. This difference of behavior could indicate a greater sensitivity of T_{2^*F} for changes in chemical composition of the bone marrow and / or density of the trabecular bones. Admittedly, the dependence between the value of T_2^* and the density of the trabecular bone is very complex [35], but in a simplified way, the higher the trabecular bone density trabecular is, the lower the T_2^* is.

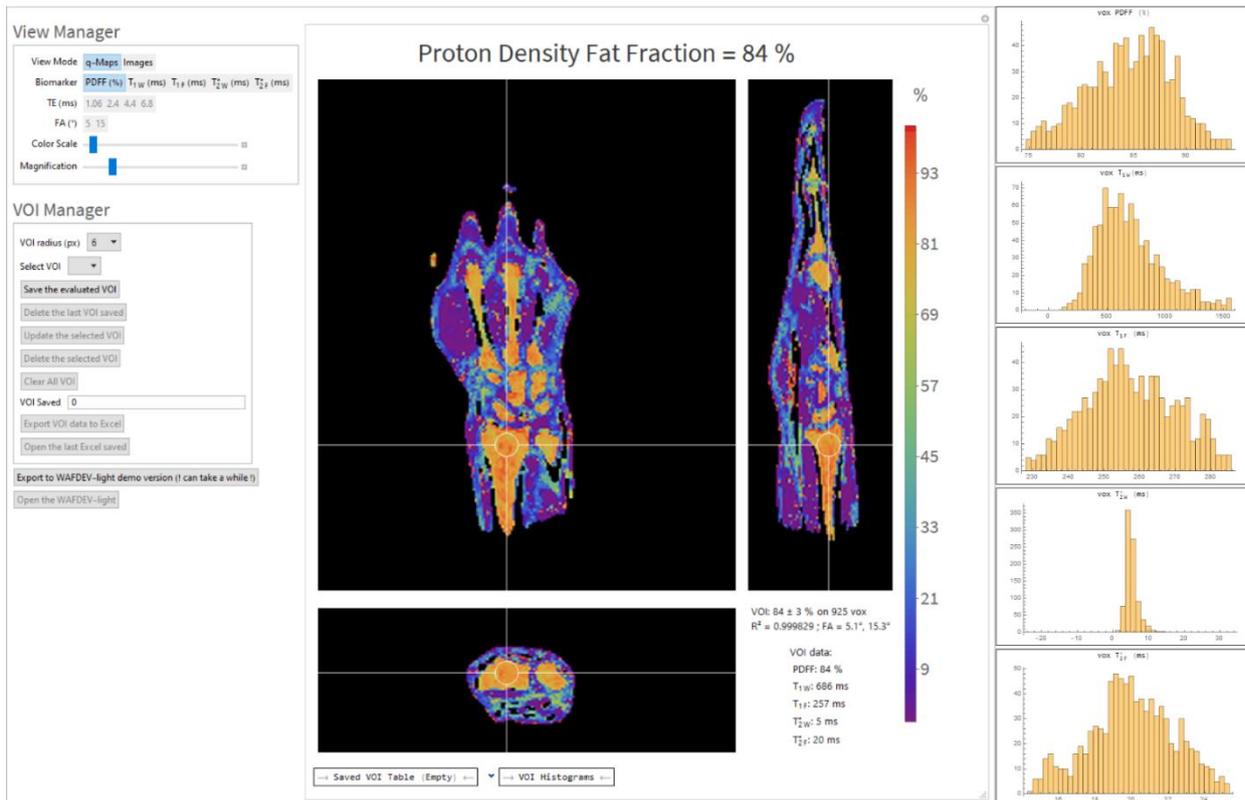


Figure IV.2-5 Screenshot of the WAFDEV user interface in quantitative map proton density fat fraction view mode. The view manager and the VOI manager parameters can be seen on the left side. A summary of the VOI fitting results is displayed in the bottom right corner. The “Saved VOI value” and “VOI histograms” pull-down menus located at the bottom of the viewer provide the corresponding information. The current VOI is centered on the distal radius. The distribution histograms of the MRBs calculated from each voxel in the current VOI are displayed to the right of the figure.

The T_{1F} of bone marrow seems very constant in the wrist of healthy volunteers. This is confirmed quantitatively with a low coefficient of variation for the intra and inter volunteers VOI studies in bone marrow of wrist (c.f. Tables IV.2-1 and Table IV.2-2). In the same way, the heterogeneity of T_{1W} visible in the bone marrow in Figure IV.2-2 is confirmed by the VOI studies, and is mostly due to the weak water signal arising from this fatty tissue. Again, the weak water signal and hence the low signal to noise ratio for the water fraction explain the poor reliability of T_{1W} measurement resulting in a wider span of values. The width of the T_{2w}^* histograms, shown at the right of the software interface in the Figure IV.2-4, highlights that this voxel-by-voxel MRBs calculation contains numbers of outliers not visible in histograms, which could be due to the lack of water signal in bone marrow of wrist.

We also introduce the WAFDEV dedicated processing and display software, which allowed for the quick analysis of this large amount of data. This software can process chemical shift encoded images from any vendor providing five biomarkers that may have a significant impact on image interpretation [146]. It may also be used in further studies on patients and might be proposed in a next OMERACT recommendation This 3D non-invasive (contrast agent free) quantitative method could be used in addition to contrast enhanced MRI [147–150] or

automated volume quantification (e.g. RAMRIQ [133]), which are already used on rheumatoid arthritis. This quantitative approach is a promising method for early detection of physiological change in treatment response, where RAMRIS may sometimes struggle [132].

Additionally, while the quantification method provided multicontrast images as shown in Figure IV.2-1, the proposed protocol, which lasts less than 4 minutes, could replace the existing high resolution DIXON imaging protocol. In the future, the use of the compressed sensing reconstruction method could further reduce the acquisition time or improve the signal quality for the same acquisition time [151,152]. Furthermore, this quantitative protocol may be adapted and easily performed in other joints localization such as knees or ankles.

A number of limitations are worth noting for this study. First, a small number of volunteers were analyzed. In addition, they were young and not pathological. A further work should be a case-control study, matched for age and gender. Nevertheless, the MRB values obtained on a homogeneous population of young healthy volunteers could serve as references or for comparison in subjects suffering, for a near age group, from juvenile idiopathic arthritis [153] at 1.5 T using the same protocol. The measurement of MRBs suffers from a number of confounding factors. It is therefore preferable to compare the MRBs values from the same protocol, in longitudinal or in case-control studies. Another limitation to consider is that this protocol does not include T2-weighted and quantitative T2 images. A complete relaxometry analysis would include this MR biomarker as well. Finally, the need for separate acquisitions could cause registration issues in case of involuntary movements of the patient. These registration issues should degrade the accuracy of voxel-by-voxel calculation, although in the case of a coil that fits tightly around the wrist these registration errors are of a limited amplitude.

In conclusion, the proposed quantitative protocol fulfilled the OMERACT acquisition recommendation and research agenda. The acquisitions are 3D, isotropic with a high native resolution and the whole protocol lasts less than 4 minutes, and is therefore suitable for clinical studies. The proposed protocol provides 5 magnetic resonance biomarkers maps, namely the proton density fat fraction, the T_1 of water, the T_1 of fat, the T_2^* of water and the T_2^* of fat, with a good repeatability. A homemade viewer and data analysis software is also proposed to ease the data processing and display.

2.5 Matériels Supplémentaires

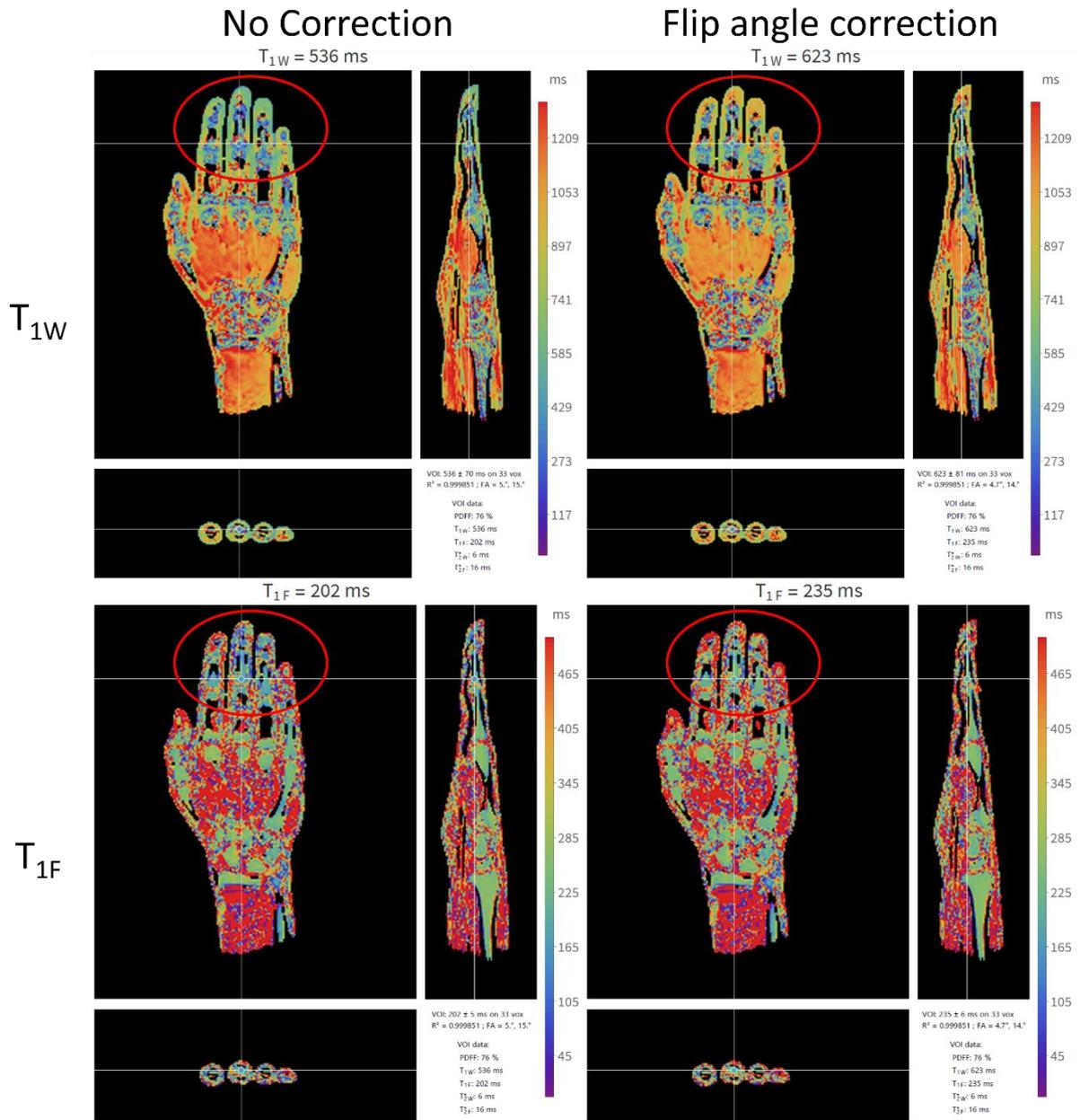


Figure IV.2-6 T1 of water and fat parameters maps with (right) and without (left) flip angle correction. The correction effect is mostly noticeable at the border of the FOV (red circle). A VOI in the third phalanx base is also shown and the numerical details of the fitting in this VOI are displayed at the lower right corner of each map.

| VOI | PDFF (%) | T _{1w} (ms) | T _{1f} (ms) | T _{2*} _w (ms) | T _{2*} _f (ms) |
|------------|--------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| R | 83 ± 1 (2%) | 639 ± 46 (7%) | 252 ± 5 (2%) | 5 ± 0 (7%) | 20 ± 1 (6%) |
| U | 78 ± 2 (2%) | 619 ± 68 (11%) | 228 ± 6 (3%) | 6 ± 1 (16%) | 17 ± 2 (11%) |
| P | 80 ± 2 (2%) | 719 ± 165 (23%) | 240 ± 35 (15%) | 7 ± 1 (19%) | 15 ± 1 (5%) |
| TQM | 85 ± 1 (1%) | 744 ± 170 (23%) | 225 ± 11 (5%) | 10 ± 2 (17%) | 13 ± 0 (3%) |
| L | 84 ± 1 (2%) | 721 ± 213 (30%) | 249 ± 18 (7%) | 9 ± 1 (16%) | 13 ± 0 (3%) |
| S | 82 ± 3 (4%) | 766 ± 85 (11%) | 238 ± 11 (5%) | 9 ± 2 (21%) | 14 ± 0 (2%) |
| TPM | 87 ± 1 (1%) | 603 ± 96 (16%) | 247 ± 11 (5%) | 9 ± 3 (28%) | 14 ± 1 (8%) |
| TPD | 91 ± 1 (1%) | 458 ± 134 (29%) | 244 ± 13 (5%) | 8 ± 1 (15%) | 14 ± 1 (8%) |
| C | 84 ± 2 (2%) | 681 ± 130 (19%) | 259 ± 18 (7%) | 8 ± 2 (22%) | 11 ± 1 (5%) |
| H | 85 ± 1 (1%) | 755 ± 156 (21%) | 242 ± 9 (4%) | 9 ± 1 (13%) | 13 ± 1 (8%) |
| MCBI | 88 ± 1 (1%) | 565 ± 112 (20%) | 258 ± 5 (2%) | 6 ± 1 (15%) | 17 ± 0 (1%) |
| MCBII | 88 ± 1 (1%) | 466 ± 37 (8%) | 255 ± 5 (2%) | 6 ± 1 (14%) | 18 ± 1 (7%) |
| MCBIII | 86 ± 1 (1%) | 461 ± 59 (13%) | 247 ± 13 (5%) | 5 ± 1 (11%) | 19 ± 1 (5%) |
| MCBIV | 85 ± 3 (3%) | 512 ± 64 (12%) | 248 ± 18 (7%) | 6 ± 1 (13%) | 15 ± 0 (3%) |
| MCBV | 86 ± 2 (2%) | 445 ± 110 (25%) | 252 ± 10 (4%) | 7 ± 1 (20%) | 15 ± 1 (4%) |
| MCHI | 84 ± 1 (1%) | 591 ± 97 (16%) | 255 ± 7 (3%) | 7 ± 1 (11%) | 14 ± 0 (3%) |
| MCHII | 82 ± 1 (1%) | 644 ± 51 (8%) | 264 ± 12 (4%) | 7 ± 1 (7%) | 15 ± 1 (5%) |
| MCHIII | 83 ± 1 (2%) | 645 ± 65 (10%) | 261 ± 8 (3%) | 7 ± 1 (12%) | 16 ± 1 (5%) |
| MCHIV | 81 ± 1 (1%) | 706 ± 84 (12%) | 242 ± 9 (4%) | 6 ± 1 (10%) | 15 ± 1 (4%) |
| MCHV | 80 ± 1 (2%) | 668 ± 46 (7%) | 235 ± 6 (2%) | 6 ± 1 (10%) | 15 ± 0 (3%) |
| P1I | 83 ± 1 (2%) | 477 ± 68 (14%) | 266 ± 11 (4%) | 6 ± 0 (8%) | 17 ± 2 (13%) |
| P1II | 79 ± 2 (2%) | 570 ± 75 (13%) | 224 ± 31 (14%) | 6 ± 0 (6%) | 17 ± 2 (9%) |
| P1III | 81 ± 1 (1%) | 453 ± 60 (13%) | 228 ± 32 (14%) | 5 ± 1 (14%) | 17 ± 2 (12%) |
| P1IV | 81 ± 1 (1%) | 538 ± 43 (8%) | 244 ± 21 (8%) | 6 ± 0 (8%) | 16 ± 2 (10%) |
| P1V | 79 ± 1 (2%) | 567 ± 54 (9%) | 251 ± 19 (8%) | 5 ± 1 (15%) | 16 ± 1 (9%) |
| ALL | 83 ± 3 (4%) | 601 ± 139 (23%) | 246 ± 19 (8%) | 7 ± 2 (26%) | 15 ± 2 (14%) |

Table IV. 2-1 Multi-site mean ± standard deviation (coefficient of variation) value for each site and each biomarker for one 26-year-old volunteer over 6 repetitions. (R: distal Radius, U: distal Ulna, P: Pisiform, TQM: Triquetrum, L: Lunatum, S: Scaphoid, TPM: Trapezium, TPD: Trapezoid, C: Capitate, H: Hamatum, MCBI-V: Metacarpal base I-V, MCHI-V: Metacarpal head I-V, P1I-V: first phalanx I-V base, ALL: every VOI data without distinction).

| VOI | PDFF (%) | T _{1w} (ms) | T _{1f} (ms) | T _{2*_w} (ms) | T _{2*_F} (ms) |
|------------|--------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| R | 86 ± 2 (2%) | 483 ± 119 (25%) | 254 ± 16 (6%) | 4 ± 1 (20%) | 20 ± 2 (10%) |
| U | 87 ± 2 (3%) | 488 ± 113 (23%) | 249 ± 21 (9%) | 5 ± 1 (16%) | 19 ± 2 (10%) |
| P | 87 ± 3 (3%) | 447 ± 195 (44%) | 245 ± 19 (8%) | 7 ± 2 (23%) | 14 ± 2 (12%) |
| TQM | 87 ± 2 (3%) | 483 ± 128 (27%) | 234 ± 18 (8%) | 8 ± 2 (24%) | 14 ± 2 (14%) |
| L | 87 ± 2 (2%) | 469 ± 132 (28%) | 247 ± 11 (5%) | 7 ± 1 (17%) | 15 ± 1 (8%) |
| S | 87 ± 3 (3%) | 471 ± 154 (33%) | 235 ± 16 (7%) | 7 ± 1 (18%) | 15 ± 1 (6%) |
| TPM | 88 ± 2 (2%) | 461 ± 102 (22%) | 244 ± 14 (6%) | 6 ± 1 (16%) | 15 ± 1 (9%) |
| TPD | 88 ± 2 (2%) | 450 ± 122 (27%) | 250 ± 15 (6%) | 6 ± 2 (26%) | 14 ± 1 (10%) |
| C | 86 ± 2 (3%) | 466 ± 91 (20%) | 251 ± 15 (6%) | 6 ± 1 (16%) | 14 ± 1 (8%) |
| H | 87 ± 2 (2%) | 422 ± 93 (22%) | 248 ± 17 (7%) | 7 ± 2 (24%) | 15 ± 3 (16%) |
| MCBI | 87 ± 1 (1%) | 439 ± 85 (19%) | 250 ± 15 (6%) | 6 ± 1 (14%) | 16 ± 1 (7%) |
| MCBII | 86 ± 5 (5%) | 376 ± 67 (18%) | 258 ± 20 (8%) | 5 ± 1 (17%) | 17 ± 2 (14%) |
| MCBIII | 87 ± 2 (2%) | 388 ± 112 (29%) | 253 ± 19 (8%) | 6 ± 1 (20%) | 16 ± 2 (13%) |
| MCBIV | 88 ± 2 (2%) | 388 ± 94 (24%) | 246 ± 23 (9%) | 6 ± 1 (15%) | 16 ± 1 (8%) |
| MCBV | 88 ± 2 (2%) | 388 ± 105 (27%) | 246 ± 19 (8%) | 6 ± 2 (30%) | 17 ± 1 (8%) |
| MCHI | 86 ± 2 (2%) | 523 ± 106 (20%) | 245 ± 15 (6%) | 6 ± 1 (16%) | 16 ± 2 (12%) |
| MCHII | 85 ± 2 (3%) | 506 ± 90 (18%) | 243 ± 14 (6%) | 6 ± 1 (11%) | 15 ± 1 (6%) |
| MCHIII | 86 ± 2 (2%) | 461 ± 82 (18%) | 235 ± 20 (9%) | 7 ± 1 (19%) | 15 ± 1 (7%) |
| MCHIV | 85 ± 2 (2%) | 491 ± 122 (25%) | 240 ± 17 (7%) | 6 ± 1 (11%) | 16 ± 1 (6%) |
| MCHV | 86 ± 3 (3%) | 488 ± 122 (25%) | 242 ± 23 (10%) | 6 ± 1 (17%) | 16 ± 1 (9%) |
| P1I | 84 ± 2 (2%) | 415 ± 59 (14%) | 249 ± 18 (7%) | 6 ± 1 (18%) | 18 ± 5 (27%) |
| P1II | 84 ± 2 (3%) | 416 ± 81 (20%) | 236 ± 18 (8%) | 6 ± 1 (13%) | 17 ± 3 (18%) |
| P1III | 83 ± 2 (3%) | 385 ± 60 (16%) | 230 ± 20 (8%) | 6 ± 1 (19%) | 18 ± 3 (18%) |
| P1IV | 84 ± 4 (5%) | 399 ± 103 (26%) | 235 ± 17 (7%) | 5 ± 1 (13%) | 17 ± 3 (16%) |
| P1V | 84 ± 2 (3%) | 393 ± 84 (21%) | 244 ± 25 (10%) | 6 ± 1 (15%) | 17 ± 3 (18%) |
| ALL | 86 ± 3 (3%) | 444 ± 114 (26%) | 244 ± 19 (8%) | 6 ± 1 (22%) | 16 ± 3 (16%) |

Table IV.2-2 Volunteers multi-site mean ± standard deviation (coefficient of variation) value for each site and each biomarker. (R: distal Radius, U: distal Ulna, P: Pisiform, TQM: Triquetrum, L: Lunatum, S: Scaphoid, TPM: Trapezium, TPD: Trapezoid, C: Capitulatum, H: Hamatum, MCBI-V: Metacarpal base I-V, MCHI-V: Metacarpal head I-V, P1I-V: first phalanx I-V base, ALL: every VOI data without distinction).

Des ressources supplémentaires interactives pour cet article ; WAFDEV-Light.cdf, WAFDEV-stat_intra.cdf et WAFDEV-stat_inter ; sont disponibles au lien suivant :

https://uniren1-my.sharepoint.com/:u:/g/personal/louis_marage_univ-rennes1_fr/EZBESgkprwdDjV8tXHFMsxoBbJsNDergu1i1UqbAIX9PUw?e=f889k6

3 L'exploration de la moelle osseuse avec la séquence spirale VIBE UTE

3.1 Introduction

Nous avons vu dans la partie précédente qu'une cartographie voxel par voxel est réalisable lorsque le rapport signal sur bruit est suffisant, c'est notamment le cas en ostéo articulaire, où les antennes dédiées sont très efficaces. Par ailleurs, l'utilisation de séquences à temps d'écho ultracourt permet d'acquérir le signal de tissus à temps de relaxation transversale très court, ce qui a déjà été évoqué notamment dans la chapitre II concernant les poumons. Ce type de séquence serait particulièrement intéressant à utiliser pour l'étude de l'os trabéculaire. En effet, la moelle osseuse est nichée dans les os trabéculaires, particulièrement dans l'épiphyse des os longs et donc proche de la région d'intérêt qui est l'articulation.

Il serait donc intéressant d'établir un modèle permettant de quantifier la fraction d'os trabéculaire dans la moelle osseuse grâce à la mesure du signal à des temps d'écho très courts.

La fraction du volume occupé par les os trabéculaires est estimée entre 15 et 20 % que ce soit dans les vertèbres et dans l'épiphyse [101,154], sa mesure semble donc réalisable. Malgré tout, comme signalé précédemment, l'influence des os trabéculaires sur le signal est complexe [155–157], par ailleurs, la fraction du signal estimée des os trabéculaires provenant de la moelle ne correspondra pas nécessairement à la fraction de volume occupée. Néanmoins, une discrimination de cette composante osseuse dans le signal pourrait permettre de réduire le facteur confondant qu'est la présence des os trabéculaires lors des mesures de fraction lipidique et des temps de relaxation. *In fine*, une estimation plus proche de la réalité de ces paramètres pourrait être faite et ainsi permettre d'accéder à une estimation de la densité osseuse dans la moelle.

L'hypothèse précédente a récemment trouvé une confirmation partielle dans une étude *ex-vivo* de la moelle osseuse réalisé à l'aide d'une séquence 3D UTE CONES [158]. Ainsi un modèle à 3 compartiments, comprenant la fraction de graisse, la fraction d'eau interstitielle et

la fraction d'eau liée, a été créé, permettant également la quantification des T_2^* liés à ces différentes composantes ainsi que de mettre en évidence une corrélation négative avec la porosité osseuse calculée en micro-tomodensitométrie.

Nous proposons d'enrichir la modélisation à deux compartiments de l'eau et de la graisse utilisée au chapitre II en y ajoutant des séquences UTE afin de donner également accès à la mesure de la fraction d'eau liée. Ainsi, ces trois compartiments seraient caractérisés en fractions relatives, temps de relaxation T_1 et T_2^* .

Cette partie concernera donc l'étude de la quantification de la fraction de graisse FG , de la fraction d'eau lié F_{EL} , des temps de relaxation longitudinale de la graisse T_{1G} , de l'eau interstitielle T_{1EI} et d'eau liée T_{1EL} , ainsi que des temps de relaxation transversale apparent de la graisse T_{2G}^* , de l'eau interstitielle T_{2EI}^* et de l'eau liée T_{2EL}^* dans la moelle osseuse du poignet à l'aide de la séquence 3D UTE SPIRAL VIBE (3D-USV) et la limite de cette séquence pour la quantification.

3.2 Matériel et méthodes.

3.2.1 Imagerie

Les acquisitions IRM ont été effectuées sur un imageur 1,5T (MAGNETOM Aera, Siemens HealthCare, Germany) grâce à une antenne poignet 16 canaux. Pour chacun des deux angles de bascule (5° et 15°), avec un TR fixé de 13,9 ms, la séquence à cinq temps d'échos est répétée 3 fois en décalant légèrement le premier temps d'écho. Ainsi, les mesures sont effectuées aux temps d'échos théoriques suivants : 0,05/0,1/0,3 ; 3 x 2,39 ; 3 x 4,77 ; 3 x 7,16 ; 3 x 9,54 ms. Ces choix sont contraints par la durée minimum d'une acquisition spirale de 1,2 ms recommandée par le constructeur. Les séquences seront acquises avec une densité de spirales double afin de permettre une accélération spirale d'un facteur 3 et un mode de reconstruction NuFT (pour *Non-Uniform Fourier Transformation*). La résolution spatiale est isométrique de $0,85 \times 0,85 \times 0,85 \text{ mm}^3$. Le temps d'acquisition total est de 2 x 3 x 2 min 43 s soit 16 min 18 sec.

Le chronogramme de la séquence en WIP (*Work In Progress*) proposée par Siemens basée sur le remplissage 3D en piles de spirales est montré Figure IV.3-1 [8]. En plus du temps mis par une spirale pour atteindre les bords de l'espace- k (ici 1,2 ms), ce chronogramme met en évidence le problème potentiel de cette séquence dans des études quantitatives : le TE effectif n'est pas constant lors de l'encodage 3D du volume de Fourier mais minimum, comme déclaré sur la console, au centre du volume de Fourier pour s'allonger lorsque l'encodage progresse vers les bords. Ainsi, le TE effectif (TE_{eff}) est proche du TE initial (TE_i) pour les basses fréquences spatiales mais s'en éloigne pour les hautes fréquences spatiales. Une mesure

quantitative précise est donc *a priori* impossible mais une estimation de la variation du TE_{eff} en fonction de la fréquence spatiale peut être effectuée grâce à l'objet test proposé ci-après. De même la répercussion de cette variation sur la quantification du signal des os trabéculaires avec le modèle à 3 composantes peut ainsi être évaluée.

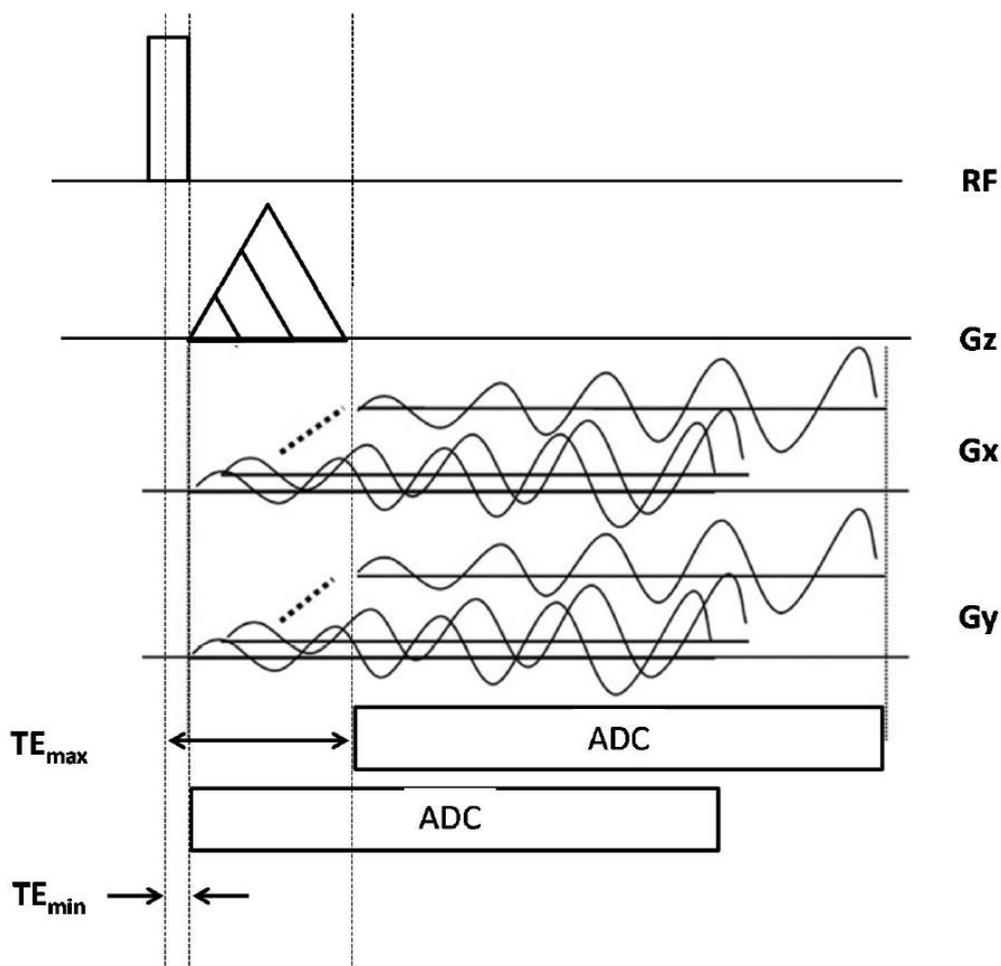


Figure IV.3-1 Chronogramme de la séquence 3D-USV. [159]

Afin d'évaluer l'influence de la résolution spatiale sur le TE_{eff} , un objet test a été réalisé. L'évaluation de cette influence a ensuite été effectuée *in vivo* avec le modèle à 3 composantes dans la moelle osseuse.

3.2.2 Etude *in vitro*.

L'influence du gradient d'encodage 3D sur le TE_{eff} qui dépend de la position dans l'espace- k , et donc de la fréquence spatiale de l'objet, a été explorée à l'aide d'un objet test créé à partir de pointes de pipettes largement utilisées en chimie. La forme conique de cet objet parfaitement calibré permet d'explorer une large gamme de fréquences spatiales.

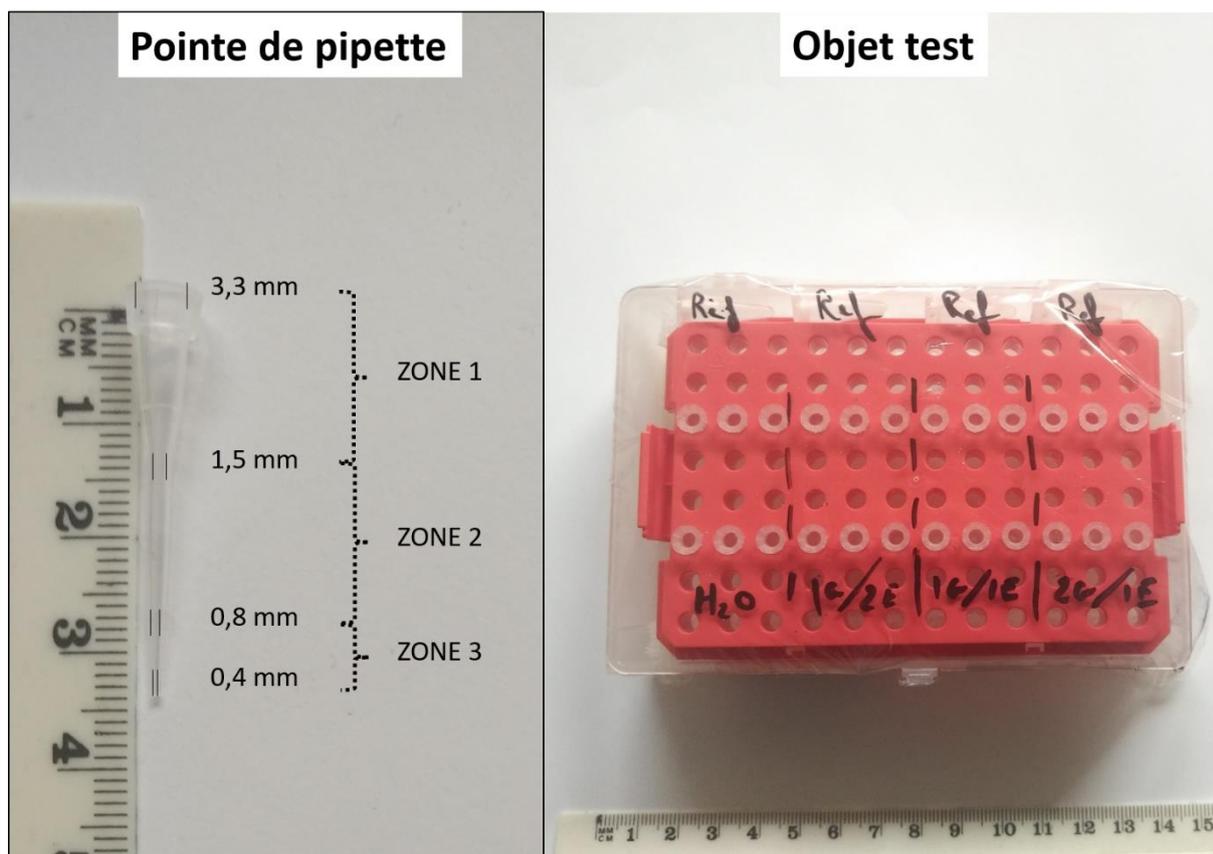


Figure IV.3-2 Objet test réalisé pour l'étude *in vitro*. Un zoom indiquant les cotes des pointes de pipettes est visible à droite. Les mesures des diamètres intérieurs ont été effectuées grâce à un pied à coulisse en sectionnant les extrémités des zones 1 et 2 et par soustraction du diamètre extérieur à l'épaisseur de la paroi pour la zone 3.

Descriptif de l'objet :

Pointe de pipette modèle 10 μL de StarLab de 34,5 mm de long. Séparée en 3 zones de mesure en fonction de leur largeur :

- Zone 1 : passant d'un diamètre intérieur de 3,3 mm à 1,5 mm sur une longueur de 13 mm
- Zone 2 : passant d'un diamètre intérieur de 1,3 mm à 0,8 mm sur une longueur de 14 mm
- Zone 3 : d'un diamètre intérieur \sim 0,4 mm sur 7,5 mm.

Deux rangées identiques de 4 x 3 cônes ont été remplis et placés dans l'ordre suivant (de gauche à droite sur la Figure IV.3-2) :

- Eau distillée pure.
- 2 volume d'eau distillée pure pour 1 volume de gadolinium (Dotarem 0,5 mmol.mL⁻¹) : 1G/2E.
- 1 volume d'eau distillée pure pour 1 volume de gadolinium : 1G/1E.
- 1 volume d'eau distillée pure pour 2 volume de gadolinium : 2G/1E.

3.2.3 Modèle à trois composantes

A partir du modèle à deux composantes précédemment établi [12], séparant la composante liée, comprenant uniquement la composante eau liée, et celle non liée, comprenant la partie eau interstitielle et la graisse, le modèle du signal peut être traduit par l'équation suivante :

$$S = S_0 \left\{ FEL S_{EL} + (1 - FEL) \left[(1 - FG) S_{EI} + FG S_G \sum_{p=1}^p A_p e^{j \left(\frac{2\pi TE}{t_{2\pi,p}} \right)} \right] \right\} \quad (3.40)$$

Avec

$$S_{EL} = \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1EL}}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1EL}} \cos \alpha}} e^{-\frac{TE}{T_{2EL}^*}} \sin \alpha$$

$$S_{EI} = \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1EI}}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1EI}} \cos \alpha}} e^{-\frac{TE}{T_{2EI}^*}} \sin \alpha$$

$$S_G = \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1G}}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1G}} \cos \alpha}} e^{-\frac{TE}{T_{2G}^*}} \sin \alpha$$

où A_p est l'abondance relative du $p^{\text{ème}}$ pic de graisse, $t_{2\pi,p}$ la différence entre la période du pic de l'eau et celle du $p^{\text{ème}}$ pic de graisse et FG la fraction de graisse. La légère différence de ce modèle avec celui de l'étude précédente est que la fraction de graisse et la fraction d'eau interstitielle dépendent uniquement de la fraction du signal qui n'est pas de l'eau liée. Cette dépendance permet d'établir une contrainte physique nécessaire enfin d'éviter que la fraction du signal de la graisse soit retirée de la fraction d'eau liée lors de la prise en compte de celle-ci dans le modèle comme on peut le voir dans l'étude de Jerban et al. [158].

3.2.4 Etude *in vivo*

Une étude sur un volontaire sain de 26 ans a été effectuée grâce au modèle à 3 composantes décrit précédemment.

Un modèle d'image qualitative en pondération eau liée (EL) est proposé en appliquant l'opération d'image suivante : $EL = IP_{\text{court}} - 2 \times IP_{\text{long}}$, où IP_{court} est l'image en phase au temps d'écho minimum accessible (ici 0,05 ms) et IP_{long} l'image à l'écho en phase (ici 4,77 ms). Ce dernier est appliqué 2 fois afin d'obtenir un meilleur contraste entre les tissus à temps d'écho très court (< 1 ms) et ceux en ayant des plus long.

Une comparaison qualitative avec un volontaire ostéoporotique de 62 ans a également été effectuée.

3.3 Résultats

Les mesures des T_2^* des solutions dans les seringues (le contenant disponible avec le plus grand diamètre et donc la fréquence spatiale la plus faible) ont servi de références avec des valeurs de $T_2^* = 0,88, 0,60$ et $0,33$ ms respectivement pour les solutions 1G/2E, 1G/1E et 2G/1E (Figure IV.3-3). La Figure IV.3-3 montre de façon qualitative avec les profils d'intensité parcourant les solutions à différents T_2^* l'impact de la fréquence spatiale sur l'intensité. L'effet de flou sur les solutions les plus concentrées, même pour la zone la plus grande à environ 2 mm de diamètre intérieur illustre l'impossibilité de la séquence à acquérir les hautes fréquences spatiales pour un objet hétérogène de T_2^* faible. Seul le centre du plan de Fourier est correctement acquis dans ce cas.

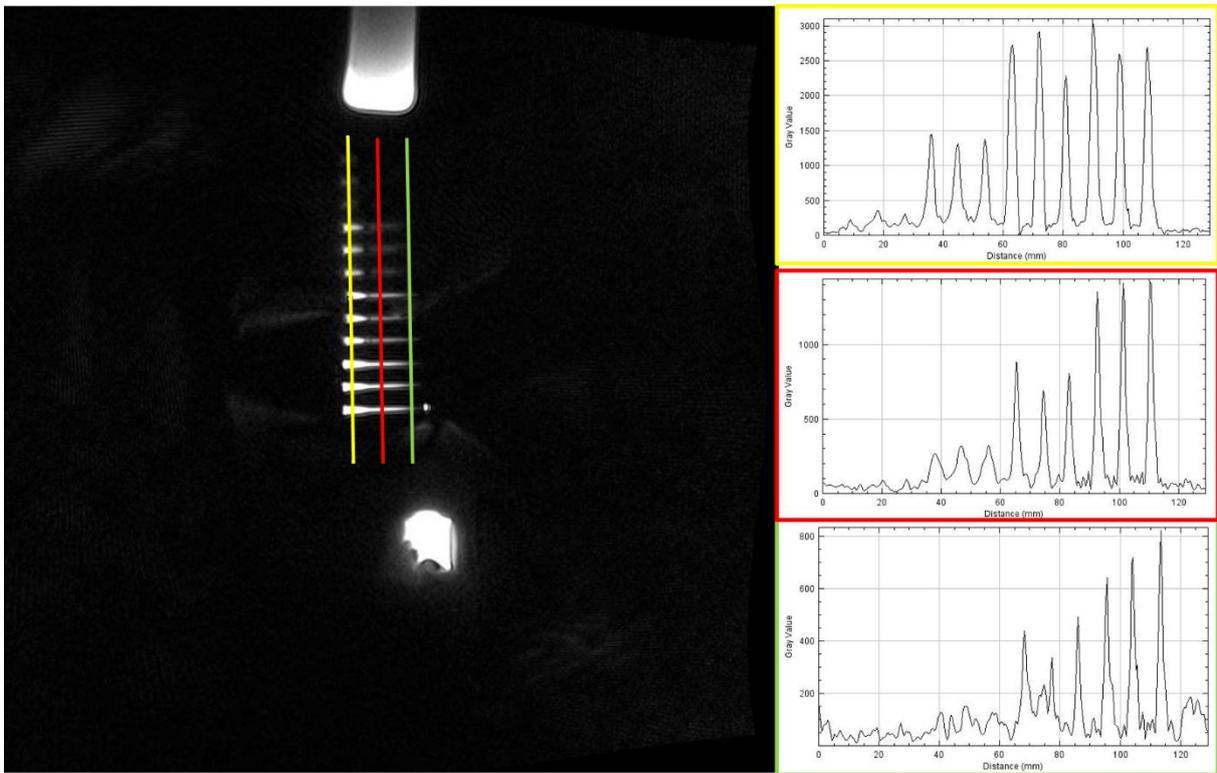


Figure IV.3-3 Profils d'intensité pour les 3 zones définies (jaune : Zone 1, rouge : Zone2 et vert : Zone 3) de la solution la plus concentrée en gadolinium à l'eau distillée pure.

L'estimation par ajustement du décalage du TE_{eff} par rapport au diamètre intérieur peut être réalisé. Néanmoins, il apparait que les estimations du décalage du TE réalisées ne respectent pas les contraintes physiques, c'est évident notamment pour $TE_{Z3} > \Delta TE$ comme le montre la Figure IV.3-5 qui synthétise les ajustements effectués à partir des données d'un cône contenant la solution 1G/2E avec comme référence la seringue contenant la même solution.

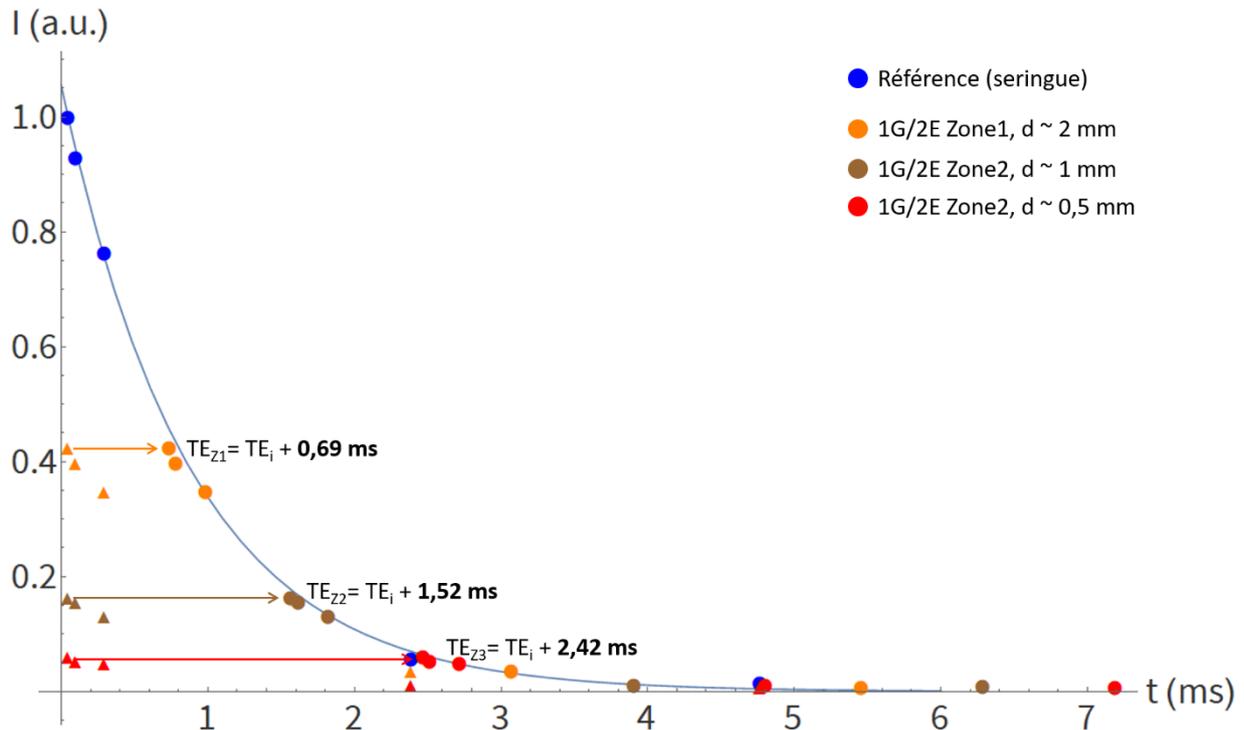


Figure IV.3-4 Mise en évidence du décalage du TE pour les différentes zones de mesure pour un cône contenant la solution 1G/2E par rapport à la seringue contenant la même solution. Les points avant correction de TE sont représentés avec des triangles et après correction avec des cercles remplis.

L'étude *in-vivo* avec le modèle à trois composantes dans la moelle osseuse (Capitatum) montre une contradiction avec le modèle simulé (Figure IV.3-5). Une augmentation du signal est en effet attendu à temps d'écho ultracourt avec la présence d'os trabéculaires qui sont pris en compte dans l'équation du signal, or l'inverse est observé. L'ajustement à 2 composantes effectué à partir des mesures à temps d'écho de 2,39 ms et plus, dans le capitatum a permis l'estimation des paramètres suivant : $FG = 65 \%$, $T_{1E} = 668 \text{ ms}$, $T_{1G} = 294 \text{ ms}$, $T_{2E}^* = 3 \text{ ms}$ et $T_{2G}^* = 9 \text{ ms}$. Alors que l'ajustement à 3 composantes à partir des mêmes données permet d'estimer : $FG = 80 \%$, $T_{1E} = 604 \text{ ms}$, $T_{1G} = 267 \text{ ms}$, $T_{2E}^* = 5,3 \text{ ms}$, $T_{2G}^* = 11,2 \text{ ms}$, $F_{EL} = 4 \%$, $T_{1EL} = 3 \text{ ms}$ et $T_{2EL}^* = 0,1 \text{ ms}$. Ce qui correspond à une perte du signal de 11% du fait que la fraction d'eau liée ne peut pas provenir de la fraction du signal des composantes de graisse et d'eau selon notre modèle.

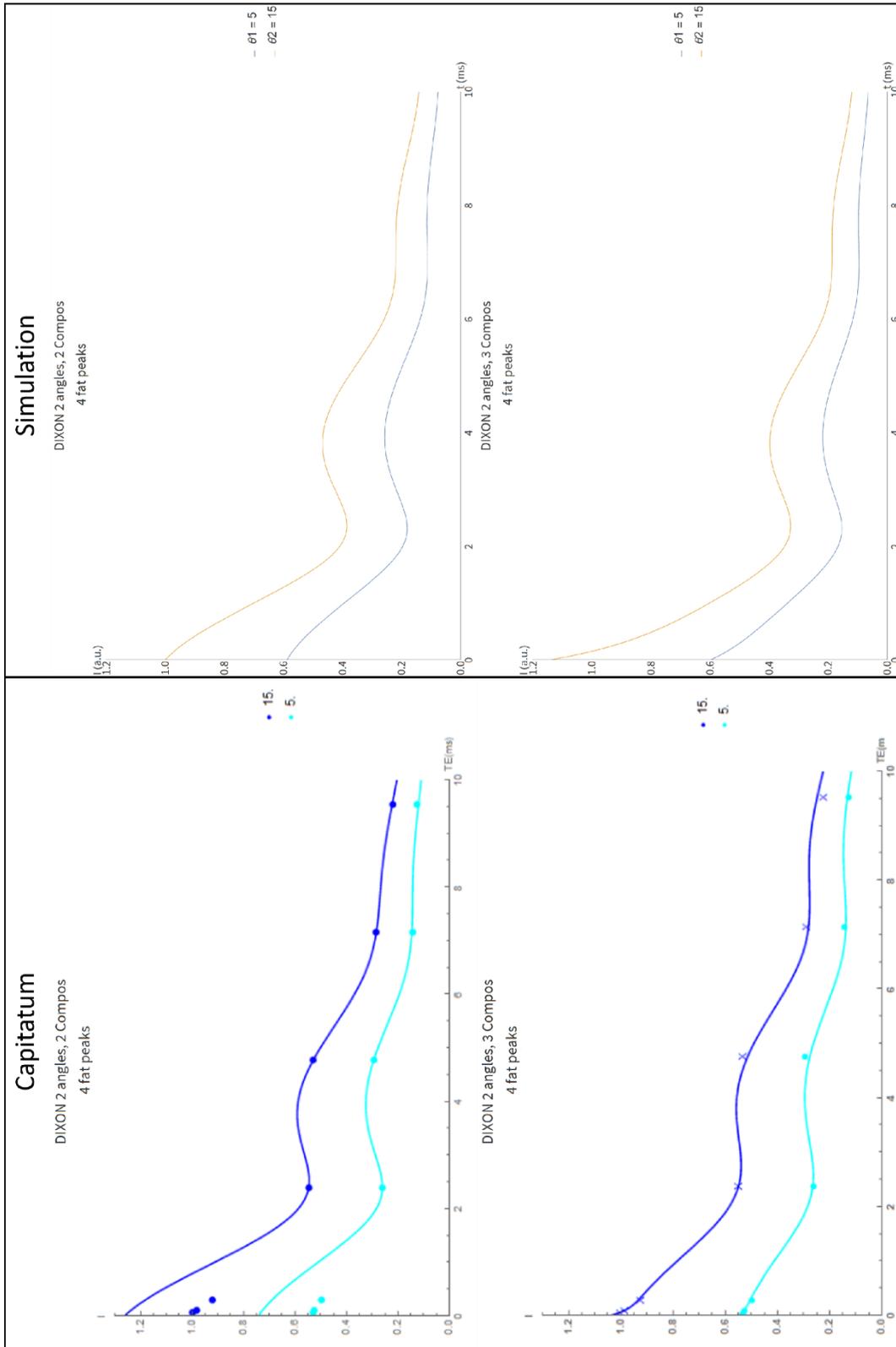


Figure IV.3-5 Ajustements effectués sur les données mesurées dans l'os carpien capitatum sur les images acquises avec la 3D-USV. En haut avec l'application du modèle à 2 composantes sans prendre en compte les 3 premiers échos et en bas l'application du modèle à 3 composantes en prenant en compte tous les échos. La simulation reprend les résultats de l'ajustement à 2 composantes ($FG = 65\%$, $T_{1E} = 668\text{ ms}$, $T_{1G} = 294\text{ ms}$, $T_{2E}^* = 3\text{ ms}$, $T_{2G}^* = 9\text{ ms}$) avec, pour le modèle à 3 composantes, les paramètres théoriques $F_{EL} = 15\%$, $T_{1EL}^* = 3\text{ ms}$, $T_{2EL}^* = 0,3\text{ ms}$.

Cette observation correspond à ce qui a été démontré *in vitro* avec l'augmentation de TE effectif pour les hautes fréquences spatiales. Il reste néanmoins qualitatif car l'estimation du TE effectif réel reste imprécise. D'autant plus que ce TE effectif est fonction de la fréquence spatiale observée.

Malgré la difficulté d'obtenir des marqueurs quantitatifs, le protocole permet malgré tout une visualisation qualitative la densité osseuse. En effet avec l'image pondérée Eau Liée (EL), les tissus les plus denses (dont la corticale osseuse) apparaissent en hypersignal (Figure IV.3-6). Une différence peut être observée entre le volontaire ostéoporotique et le volontaire sain surtout visible à l'épiphyse du radius. Le radius semble progressivement gagner en signal en allant vers son épiphyse chez le volontaire sain et cette progression semble être bien moins progressive et régulière chez le volontaire ostéoporotique.

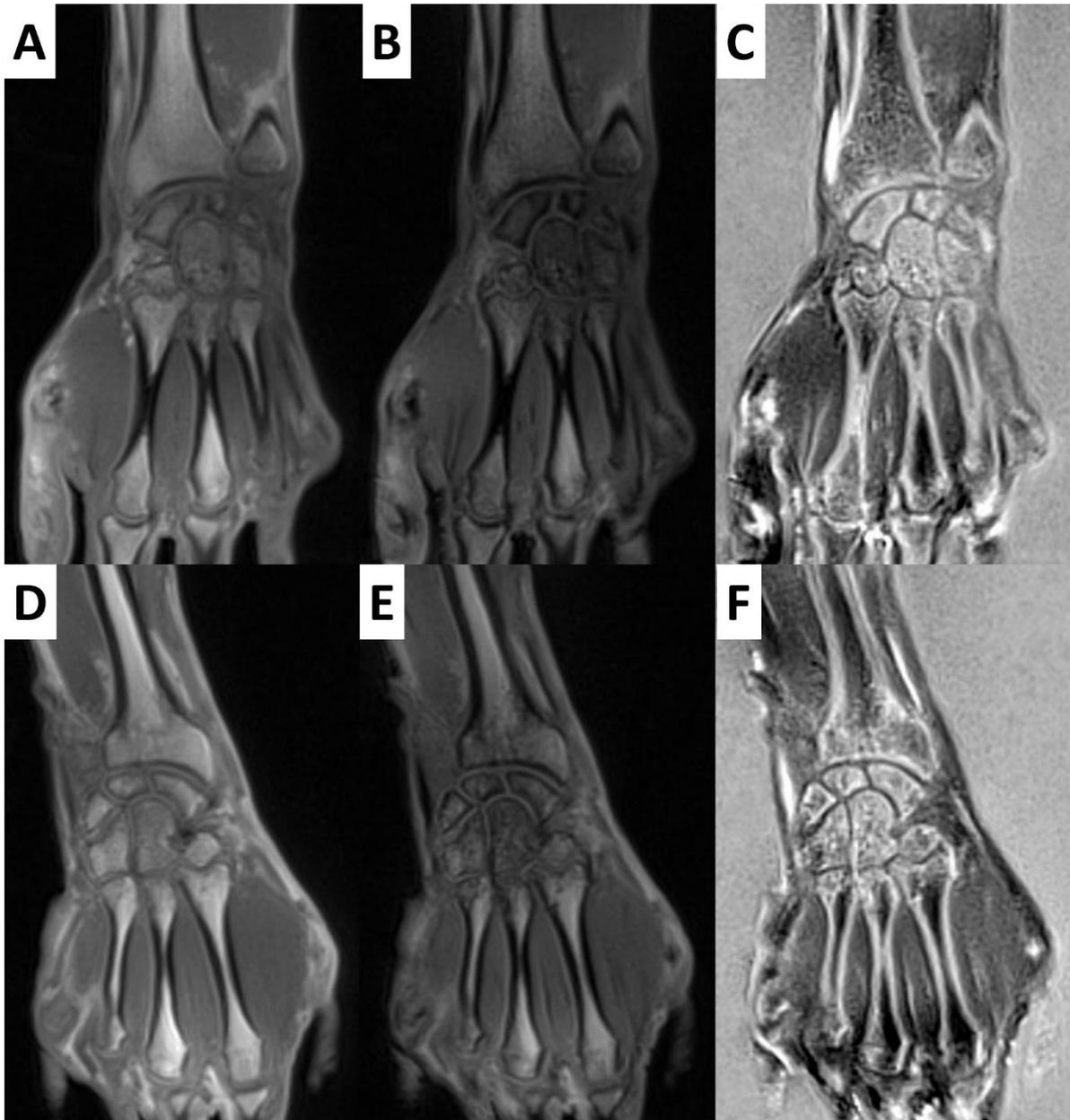


Figure IV.3-6 Coupes coronales de la séquence 3D-USV chez un volontaire sain de 26 ans (ABC) et un volontaire de 62 ans ostéoporotique (DEF). Les images en pondération Eau Liée (C et F) sont obtenues par double soustraction de l'écho En Phase (B et E) au Premier écho ultracourt (A et D).

3.4 Discussion

Nous avons proposé dans cette partie un modèle à 3 composantes de la moelle osseuse grâce à l'ajout des séquences à temps d'écho ultracourt au protocole Dixon à deux angles prenant en compte la présence d'os trabéculaire pour en calculer la fraction de signal et les temps de relaxation spécifiques. Ceci porte le nombre de biomarqueurs accessible avec cette méthode à 8 ceux-ci étant : la fraction de graisse FG , de la fraction d'eau lié F_{EL} , des temps de relaxation longitudinale de la graisse T_{1G} , de l'eau interstitielle T_{1EI} et de l'eau liée T_{1EL} , ainsi que des temps de relaxation transversale apparent de la graisse T_{2G}^* , de l'eau interstitielle T_{2EI}^* et de

l'eau liée T_{2EL}^* . La séquence 3D-USV mise à notre disposition a révélé un biais sur son TE intrinsèque à son encodage spatial en 3D. Ainsi l'impact du TE_{eff} sur un signal à haute résolution spatiale a été montré *in vitro* ainsi que sur le modèle à 3 composantes *in vivo* dans le poignet.

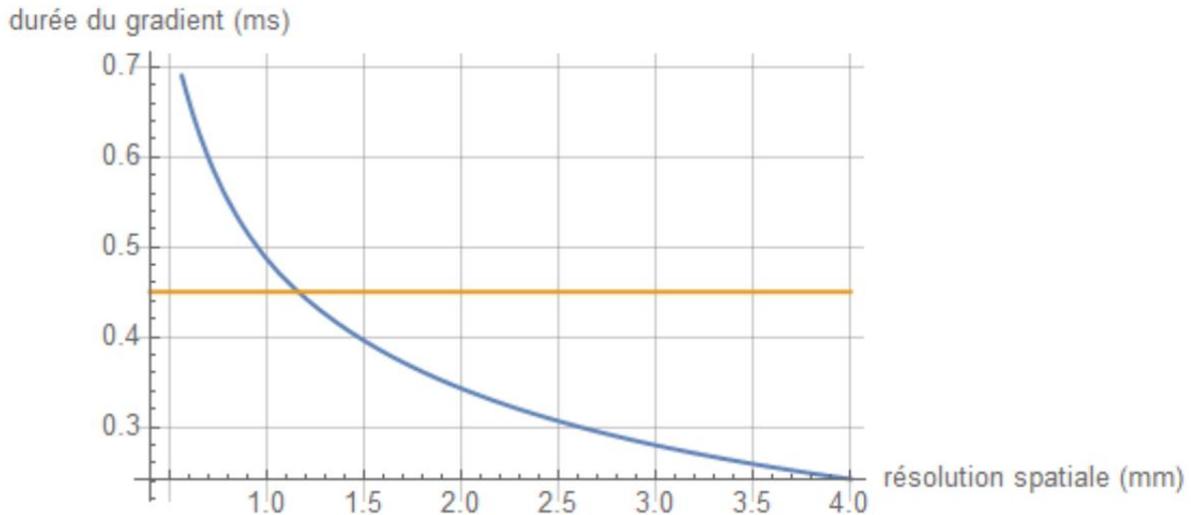


Figure IV.3-7 Simulation de la durée du lobe de gradient 3D ($G_{max} = 45 \text{ mT.m}^{-1}$ et vitesse de balayage = $200 \text{ mT.m}^{-1}.\text{ms}^{-1}$) en fonction de la résolution spatiale. La ligne jaune indique le passage en trapèze du lobe de gradient de lecture.

L'étude *in vitro* montre à la fois qualitativement et quantitativement l'impact de la fréquence spatiale sur le TE_{eff} en fonction du T_2^* . Qualitativement, l'effet de flou marqué pour les solutions les plus concentrées en gadolinium et donc avec le T_2^* le plus court montre une influence de la fréquence spatiale même à des épaisseurs de 2 mm. De ce fait les capsules de référence initialement prévues n'avaient pas une fréquence spatiale assez basse pour remplir leur fonction. La référence a dû être directement prise dans les seringues ayant servies à remplir les cônes. Les ajustements effectués sur la solution 1G/2E montrent un écart élevé avec le TE_i dès la fréquence spatiale la plus basse (2 mm de diamètre en zone 1) avec un $\delta TE = TE_{eff} - TE_i = 0,69 \text{ ms}$. Ce résultat semble élevé en considérant les caractéristiques des gradients de l'Aera sur laquelle les acquisitions ont été effectuées. Il est en effet maximum à 45 mT.m^{-1} et possède une vitesse de balayage de $200 \text{ mT.m}^{-1}.\text{ms}^{-1}$ ce qui correspond à un TE_{eff} maximum de 0,35 ms pour une résolution de 2 mm (Figure IV.3-7). Il est fortement probable que ces résultats soient biaisés par la différence de susceptibilité importante entre l'air et l'eau qui diminuerait encore le signal comparé à un modèle réaliste avec des os qui dont la différence de susceptibilité est plus faible ($\Delta\chi$ (air, eau) $\sim 9,4 \text{ ppm}$, $\Delta\chi$ (os, eau) $\sim 0,2 \text{ ppm}$ [37]). Comme déjà évoqué dans la partie résultats, ceci est flagrant surtout lorsque le δTE dépasse le ΔTE le temps inter-écho pour la fréquence spatiale la plus haute. A cette fréquence, en plus de la différence de susceptibilité, la limite de résolution doit jouer également.

Ces résultats *in vitro* se confirment *in vivo*, où la tendance reste la même. Ceci amène à une évaluation de la fraction d'eau liée inévitablement bien inférieure à celle attendue (4% dans notre exemple Figure IV.3-6 contre ~15 – 20 % dans la littérature [101,154]). Une sous-évaluation de la densité était attendue car une fraction de signal RMN d'un composant dans un volume n'est pas forcément équivalent la fraction de volume de ce composant, mais pas autant et surtout pas avec un signal qui est réduit dès les premiers TE. Malgré les aléas de la séquence la méthode proposée ici à 3 composantes reste valide.

La séquence était intéressante de prime abord car permettait d'acquérir 5 échos dont 1 ultracourt en 1 acquisition. Cela rendait le temps d'acquisition bien plus praticable *in vivo* (8 min 9 sec pour 15 points de mesures) que la séquence utilisée par Jorgen et al. (35 min pour 20 points de mesures). La séquence pourrait garder un intérêt qualitatif en double écho comme le montre la Figure IV.3-7 avec les images pondérées en eau liée. De plus si l'on ne garde que les 2 échos (l'ultracourt à 0,05 et celui en phase à 4,77 ms) avec le TR minimum, le temps d'acquisition se retrouve réduit à 1 minute 27 secondes.

En conclusion, le modèle à 3 composante dans la moelle osseuse avec double écho pour la quantification simultanée de 8 biomarqueurs n'a pas pu être validée avec l'utilisation de la séquence 3D-USV. L'étude montre un impact significatif du biais sur le TE dû à la séquence. La méthode devra trouver sa validation avec un autre séquence UTE, qui serait dans l'idéal toute aussi avantageuse en temps d'acquisition que la 3D-USV mais sans présenter ce biais.

4 Mesure des paramètres IRM IVIM et cartographie de diffusion dans la moelle osseuse du poignet utilisant la séquence RESOLVE

Cette partie est présentée sous forme de note technique dans l'objectif d'une soumission après traduction dans la revue *Magnetic Resonance in Medicine*. Elle porte sur le potentiel clinique de la séquence RESOLVE comparée à la SS-EPI pour la mesure des paramètres IVIM dans la moelle osseuse du poignet en prenant en compte la présence d'une forte fraction de graisse.

4.1 Introduction

L'IRM est une modalité privilégiée dans la détection précoce de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) [125,126], en particulier dans la détection des symptômes osseux et changements physiologiques tels que l'érosion, les œdèmes de la moelle osseuse et la synovite [127–132]. L'OMERACT (pour *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*), regroupant des recommandations diagnostiques en rhumatologie et issu d'une collaboration internationale,

recommande un système d'évaluation appelé RAMRIS (pour Rhumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score) pour l'évaluation de la PR en IRM [114]. Une des possibilités d'amélioration de cette métrique souhaitée par l'OMERACT est d'y inclure de nouvelles séquences et méthode quantitatives adaptées à la pratique clinique, sans agent de contraste, notamment à l'aide de séquences en pondération de diffusion et en utilisant le modèle IVIM (pour *IntraVoxel Incoherent Motion*) [17].

A ce jour, l'imagerie en pondération de diffusion, n'a été que peu utilisée sur le poignet pour l'évaluation de la PR [160–164], dont une seule fois avec la quantification des paramètres IVIM [164]. L'imagerie en pondération de diffusion de la moelle osseuse jaune du poignet est en effet un challenge à cause sa proportion élevée en adipocytes (~ 80 % dans le poignet [117]). Ce signal est supprimé ne laissant qu'une faible fraction de signal utile pour de la quantification. De plus la fraction de graisse est un facteur confondant pour la mesure de la perfusion [165].

Les séquences pondérées en diffusion sont généralement acquises avec la méthode d'imagerie écho planaire en simple shot (SS-EPI pour *Single Shot Echo Planar Imaging*) les rendant très sensibles aux hétérogénéité de champ et entraînant *in fine* des distorsions géométriques dégradant l'image. Une solution a été proposée avec la séquence écho planaire segmentée multi-shot RESOLVE (pour REadout Segmentation Of Long Variable Echo train) qui permet, avec la contrepartie d'un temps d'acquisition plus élevé, de réduire nettement les distorsions géométriques tout en améliorant le signal [19].

Le but de cette étude est de montrer, en utilisant la séquence RESOLVE et des méthodes d'ajustement IVIM adaptées, qu'une mesure des paramètres IVIM et une cartographie de la diffusion sont possibles dans le poignet.

4.2 Matériels et Méthodes

4.2.1 Imagerie

Les acquisitions IRM ont été effectuées sur un imageur 1,5 T (MAGNETOM Aera, Siemens HealthCare, Germany) grâce à une antenne poignet 16 canaux. Les paramètres des séquences SS-EPI et RESOLVE sont décrits dans la Table IV.4-1. Il faut noter que les mesures effectuées pour chaque valeur de b pour la SS-EPI ont été triplées afin de garder un temps d'acquisition comparable entre les deux séquences : 4 min 41 sec et 4 min 46 sec pour la RESOLVE et la SS-EPI respectivement.

Les acquisitions incluent la suppression de graisse SPAIR (pour *Spectral Adiabatic Inversion Recovery*) qui s'est révélée être la plus appropriée pour la mesure des paramètres IVIM avec la séquence RESOLVE selon une étude précédente [92]. La séquence SS-EPI n'a été utilisée

que sur les objets tests et un seul volontaire sain à titre de comparaison. La séquence RESOLVE a été effectuée sur l'ensemble des acquisitions.

| | RESOLVE | SS-EPI |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| TR / TE (ms) | 2400 / 58 | 2400 / 58 |
| Matrice | 188 x 188 | 188 x 188 |
| Coupes | 10 | 10 |
| Épaisseur de coupe (mm) | 4 | 4 |
| BP (Hz/px) | 1330 | 1330 |
| Orientation | Coronale | Coronale |
| Champ de vue (mm x mm) | 376 x 376 | 376 x 376 |
| Accélération | 3 | 3 |
| Segments dans le sens de lecture | 3 | 1 |
| Temps d'acquisition (min:sec) | 4:41 | 4:46 |
| Nombre de mesures | 2 | 6 |
| Valeur de b (s.mm ⁻²) | 0, 50, 100, 150, 400, 800, 1000 | 0, 50, 100, 150, 400, 800, 1000 |

Table IV.4-1 Paramètres d'acquisition des séquences RESOLVE et SS-EPI.

Pour acquérir une cartographie de diffusion plus en phase avec les recommandations de l'OMERACT, une variante de la séquence RESOLVE à 3 valeurs de b avec 2 mm d'épaisseur de coupe (amenant à une résolution isométrique de 2 x 2 x 2 mm³) a également été effectuée sur un volontaire à des fins illustratives. Le temps d'acquisition pour ces séquences acquises avec 3 valeurs de b au lieu de 7 fut réduit à 1 min 48 sec.

4.2.2 Ajustement

Le signal modélisé avec modèle IVIM suit une loi bi-exponentielle en fonction des valeurs de b tel que

$$S = S_0 (f e^{-D^* b} + (1 - f) e^{-D b}) \quad (4.41)$$

, f étant la fraction de perfusion, D^* la pseudo-diffusion (ou diffusion rapide) et D la diffusion libre (ou lente).

Les ajustements des paramètres IVIM ont été effectués en suivant la méthode TrustRegion avec contraintes ($D < D^*$) adaptée en cas de signal faible [98]. L'ajustement a également été fait en deux étapes en fixant au préalable la valeur de diffusion D , ajusté suivant le modèle mono-exponentiel $S = S_0 e^{-bD}$ ne prenant en compte que les 3 dernières valeurs de b (400, 800 et 1000 s.mm⁻²). Les cartographies de diffusion effectuées sur la séquence RESOLVE à 2 mm d'épaisseur de coupe ont été produites avec l'application d'un filtre médian de 1 voxel de rayon au préalable. L'ajustement mono-exponentiel voxel par voxel a été effectué avec 2 jeux de 3 valeurs de b , le premier avec 400, 800 et 1000 s.mm⁻² et le second 0, 50 et 800 s.mm⁻² à des fins de comparaison avec les cartographies ADC des études précédentes [160,162,163].

Les résultats ont été produits grâce à un algorithme « fait maison » sous Mathematica Wolfram Research, Champaign, IL, USA). Les résultats de la mesure pour chaque volontaire ainsi que la localisation de cette mesure peuvent être trouvés en matériels supplémentaires.

4.2.3 Objets tests

Une première comparaison des séquences RESOLVE et SS-EPI a été effectuée sur des solutions test versées dans six tubes FALCON® de 15 ml. Trois des tubes contenaient du gel d'agar-agar dopé au gadolinium (0,5 mmol/mL) à une concentration de 1 mL/ L d'eau et les trois autres contenaient une solution de PolyEthylène Glycol (PEG) à concentration de 0,25 L/L d'eau. Ces premières acquisitions sur des objets dépourvus d'une composante de perfusion ont permis de s'assurer que les ajustements sur les images de la séquence RESOLVE n'apportent pas d'artéfact dans la mesure IVIM, notamment aucune composante bi-exponentielle inopportune par rapport à la séquence SS-EPI. La totalité des mesures se trouve dans le fichier IVIM_TUBE.pdf dans les matériels supplémentaires (https://uniren1-my.sharepoint.com/:u:/g/personal/louis_marage_univ-rennes1_fr/EZBESgkprwdDjV8tXHFMsxoBbJsNDergu1i1UqbAIX9PUw?e=f889k6).

De même, des acquisitions répétées deux fois à la suite sur ces objets tests pour les séquences RESOLVE et SS-EPI ont permis de comparer le rapport signal sur bruit des deux séquences malgré l'utilisation de l'imagerie parallèle :

$$SNR = \frac{\mu}{\sigma} \sqrt{2} \quad (4.42)$$

, où μ est la moyenne du signal mesuré sur la double acquisition et σ l'écart type mesuré sur la différence de la double acquisition [166,167].

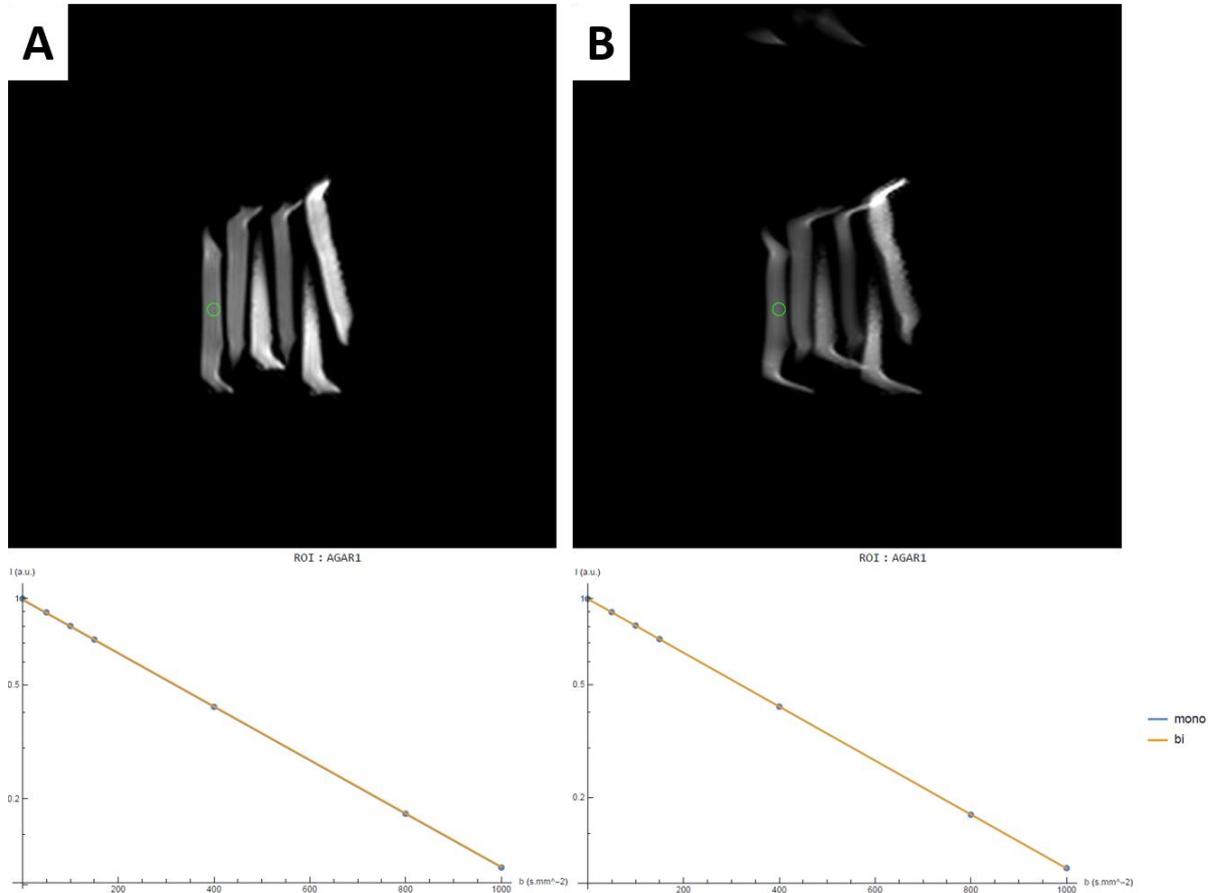


Figure IV.4-1 Comparaison des séquences RESOLVE (A) et SS-EPI (B) sur objets tests et l'ajustement mono et bi-exponentiel sous leur image respective pour la région d'intérêt (cercle vert) du premier tube d'AGAR. Les paramètres IVIM issus de l'ajustement furent : $f = 0,5 \%$ et $D = 2,2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour la RESOLVE et de $f = 0,8 \%$ et $D = 2,2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour la SS-EPI.

Les 6 tubes ont été placés en rang dans l'antenne afin de créer des hétérogénéités de champ et la température de la pièce était de 23°C.

4.2.4 Volontaires sains

Les mesures *in vivo* ont été effectuées sur 8 volontaires sains (24 ± 4 ans, 5 hommes et 3 femmes) ayant tous signé un formulaire de consentement dans le cadre de l'étude d'optimisation de séquences IRM OSS-IRM approuvée par le comité d'éthique local. Des Régions d'Intérêt (RI) d'une aire de 13 voxels ont été dessinées dans l'épiphyse distale du radius. L'acquisition a été répétée 4 fois sur un volontaire de 26 ans avec un délai d'au moins 1 semaine entre chaque acquisition afin d'étudier la répétabilité de la mesure des paramètres IVM avec la RESOLVE.

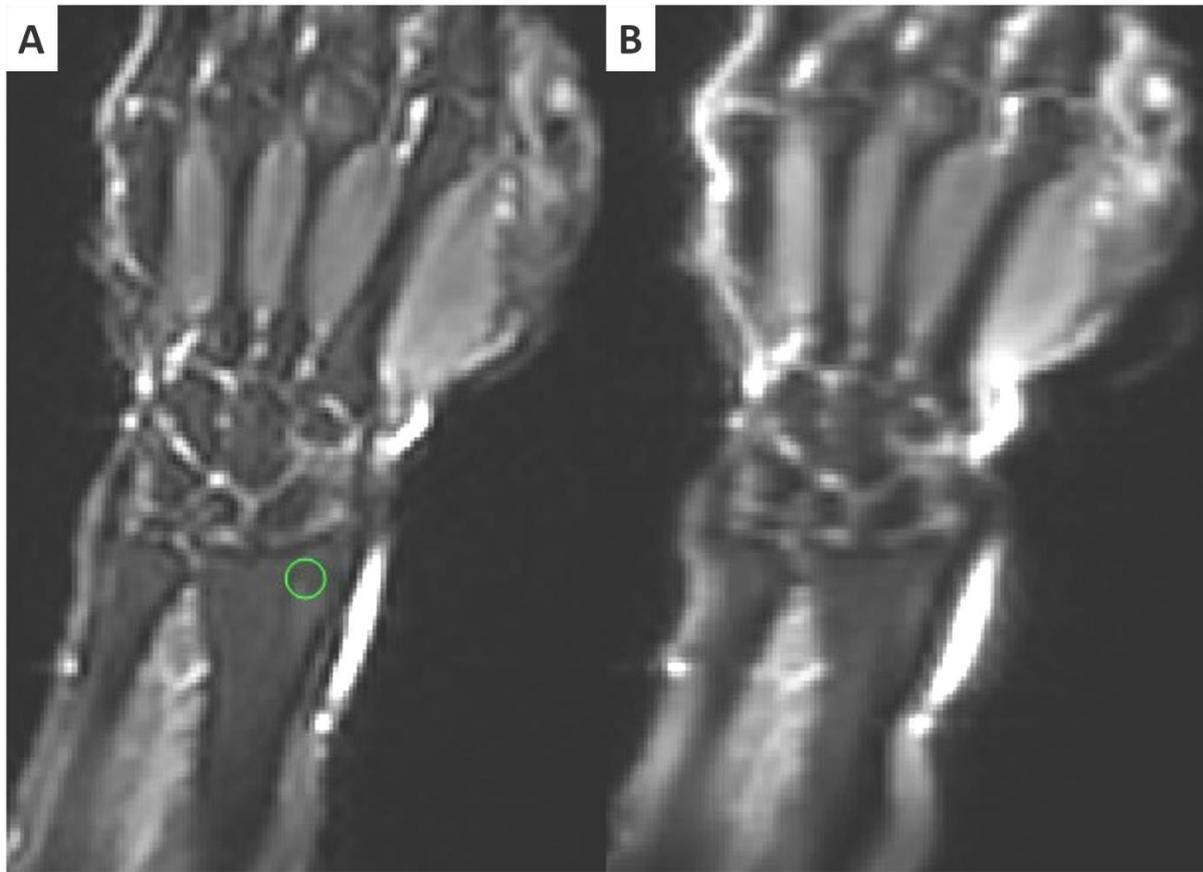


Figure IV.4-2 Images coronales des séquences RESOLVE (A) et SS-EPI (B) à $b = 50 \text{ s.mm}^{-2}$ chez un volontaire sain de 26 ans. La région d'intérêt où sont effectuées les mesures est visible dans l'épiphyse du radius (cercle vert).

4.3 Résultats

La comparaison visuelle des séquences SS-EPI et RESOLVE montre une réduction notable des distorsions géométriques que ce soit sur objets tests (Figure IV.4-1) ou sur volontaire sain (Figure IV.4-2) dans le cas de la séquence RESOLVE. Les mesures de signal sur bruit dans les tubes d'agar-agar et de PEG montrent une augmentation d'un facteur 2 pour la RESOLVE par rapport à la SS-EPI dans le gel agar et d'un facteur 1,4 dans les solutions de PEG (agar-agar : 419 ± 99 et 297 ± 120 pour la RESOLVE et pour la SS-EPI respectivement ; PEG : 604 ± 65 et 291 ± 65 pour la RESOLVE et pour la SS-EPI respectivement). Les tracés en échelle logarithmique des signaux à la Figure IV.4-1 montrent également qu'il n'y a pas de composante bi-exponentielle parasite introduite avec aucune des deux séquences. L'ensemble des mesures pour les tubes de PEG et d'eau dopée sont disponibles en matériels supplémentaires.

Les mesures IVIM avec la RESOLVE *in vivo* dans l'épiphyse distale du radius ont révélé des variations entre les volontaires sains notamment pour la perfusion comme le montre la Figure IV.4-3. En moyenne sur les volontaires, les paramètres IVIM furent de $10 \pm 3 \%$ (30 %), $0,20 \pm 0,07$ (35 %) $10^{-3} \text{ mm}^2.\text{s}^{-1}$ et 9 ± 3 (33 %) $10^{-3} \text{ mm}^2.\text{s}^{-1}$ respectivement pour f , D et D^* . Les

mesures des paramètres IVIM pour l'étude de répétabilité sont de : $14 \pm 3 \%$ (19 %), $0,30 \pm 0,07$ (24 %) $10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ et 9 ± 3 (33 %) $10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ respectivement pour f , D et D^* .

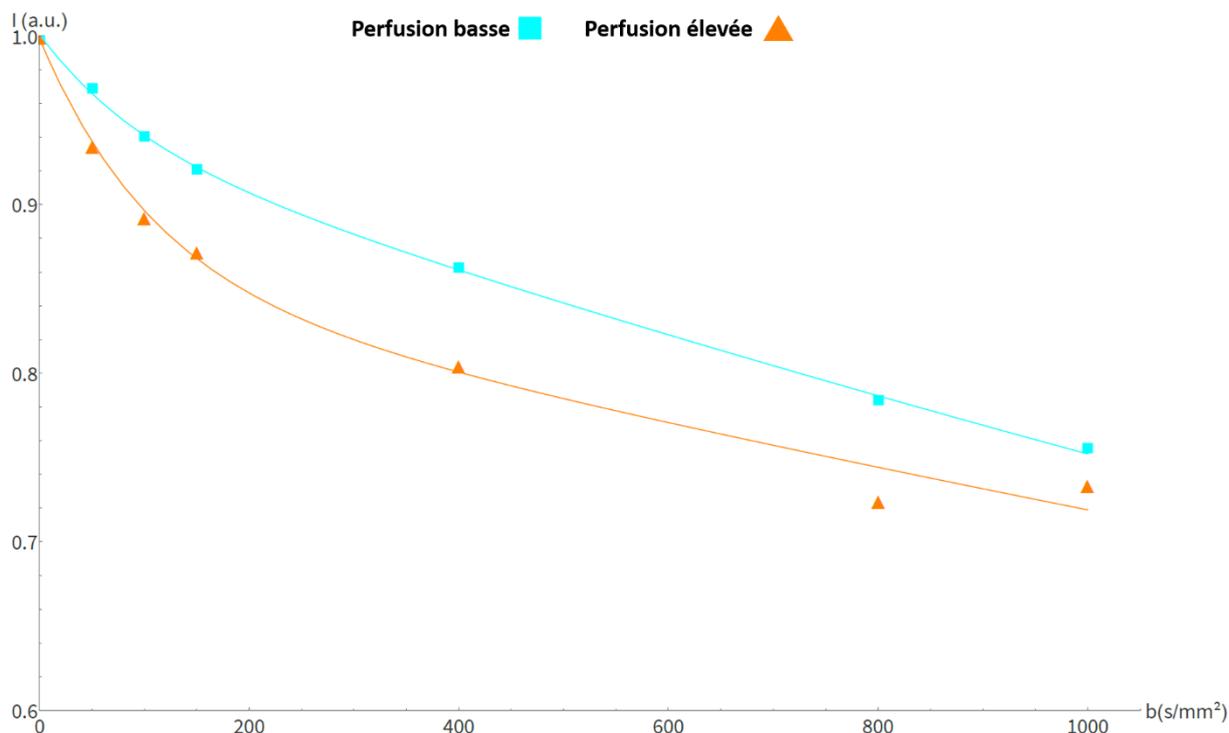


Figure IV.4-3 Graphe de l'intensité normalisée du signal en fonction des valeurs de b . Les données proviennent des RI telles que présentées dans la Figure IV.4-2 chez deux volontaires sains. L'ajustement bi-exponentiel des paramètres IVIM révèle une perfusion plus élevée chez l'un ($f = 15 \%$, triangles, orange) que chez l'autre ($f = 5 \%$, carré, cyan).

Les cartographies de diffusion réalisées à partir de la séquence RESOLVE isométrique $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ calculées avec le modèle mono-exponentiel montrent un rehaussement général attendu de la diffusion lorsque les valeurs de b faibles (Figures IV.4-4, C : 0, 50 et $800 \text{ s} \cdot \text{mm}^{-2}$) sont prises en compte. La cartographie calculée avec uniquement les valeurs de b élevées (Figures IV.4-4, B : 400, 800 et $1000 \text{ s} \cdot \text{mm}^{-2}$) est également moins sensible aux effets de perfusion, liés notamment aux vaisseaux sanguins, dont un représentant est visible par exemple à gauche du radius en hypersignal sur l'image de la RESOLVE à $b = 0 \text{ s} \cdot \text{mm}^{-2}$.

4.4 Discussion

La démonstration de la faisabilité de la mesure des paramètres IVIM avec la séquence multi-shot écho planaire RESOLVE a été effectuée dans cette étude. Dans un premier temps les performances comparées de la séquence RESOLVE et de la SS-EPI, ont été évaluées grâce à une étude *in vitro* sans influence de la perfusion. Puis, après un comparatif semblable *in vivo*, une étude intra et inter volontaire a été effectuée pour attester de la robustesse de la méthode d'ajustement associée à la RESOLVE pour la mesure des paramètres IVIM. Une cartographie de diffusion de résolution isométrique $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ n'utilisant que 3 valeurs de b et pouvant donc être acquise plus rapidement a également été proposée. Une comparaison

de cette cartographie avec un équivalent des cartographies ADC, calculée avec des valeurs de b plus couramment utilisées dans la littérature, a finalement été effectuée.

Les mesures effectuées in-vitro dans les tubes d'agar-agar et de PEG donnent des résultats similaires (voir dans les matériels supplémentaires IVIM_TUBE.pdf) à l'étude effectuée par Marchand et al. : $D \sim 2,1 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour l'eau (dont la diffusion est la même que dans le gel agar-agar) et $D \sim 1,2 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour le PEG à la même concentration que dans la présente étude avec la méthode des moindres carrés non négatifs (NNLS pour *Non Negative Last Square*) [73]. Ceci montre une bonne concordance des résultats obtenus avec la même séquence mais avec deux méthodes d'ajustements différentes dans un cas dépourvu de perfusion.

Que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, la réduction des distorsions géométriques est notable avec la RESOLVE comparée à la SS-EPI, bien qu'il en subsiste notamment en bords de champ de vue. A cela s'ajoute un gain significatif de signal permettant des mesures quantitatives dans la moelle osseuse malgré la suppression de graisse. Concernant cette suppression de graisse, bien que sa proportion dans la moelle ne soit pas calculée dans cette étude, il faut garder en tête qu'elle affecte la valeur réelle de la fraction de perfusion ce qui est crucial à considérer dans les études longitudinales [165], en particulier si la fraction de graisse est importante.

Une comparaison avec la littérature pour la mesure des paramètres IVIM spécifiquement dans la moelle osseuse du poignet est délicate car encore jamais effectuée. Fujimori et al. a uniquement exploré les effusions articulaires et la prolifération synoviale dans le poignet. Néanmoins, Khurra et al. ont effectué des mesures de l'ADC (pour *Apparent Diffusion Coefficient*), dont la valeur se rapproche de D , chez des patients atteints d'œdème de la moelle osseuse. Ainsi, pour les patients dont l'œdème est le moins sévère (rang 0 sur l'échelle de RAMRIS) : $ADC = 0,26 \pm 0,11 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ce qui est proche de la valeur trouvée dans cette étude $D = 0,20 \pm 0,07 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour la mesure inter volontaire. En s'éloignant du poignet, des études précédentes sur la moelle osseuse du rachis ont permis la mesure des paramètres IVIM avec la même séquence RESOLVE [92,165]. La comparaison des résultats de ces deux études avec des études antérieures sur les paramètres IVIM dans la moelle osseuse vertébrale a été également effectuée sur des volontaires sains ou porteurs de lésions bénignes [73–75]. La compilation de ces 4 études donne la moyenne pour les paramètres IVIM : $12 \pm 2 \%$, $0,48 \pm 0,08 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ et $24 \pm 4 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour f , D et D^* respectivement. Toutes les valeurs des paramètres IVIM semblent donc diminuer dans le poignet où la moelle osseuse est jaune comparativement à la moelle osseuse vertébrale qui est rouge et donc plus riche en cellules hématopoïétiques [117].

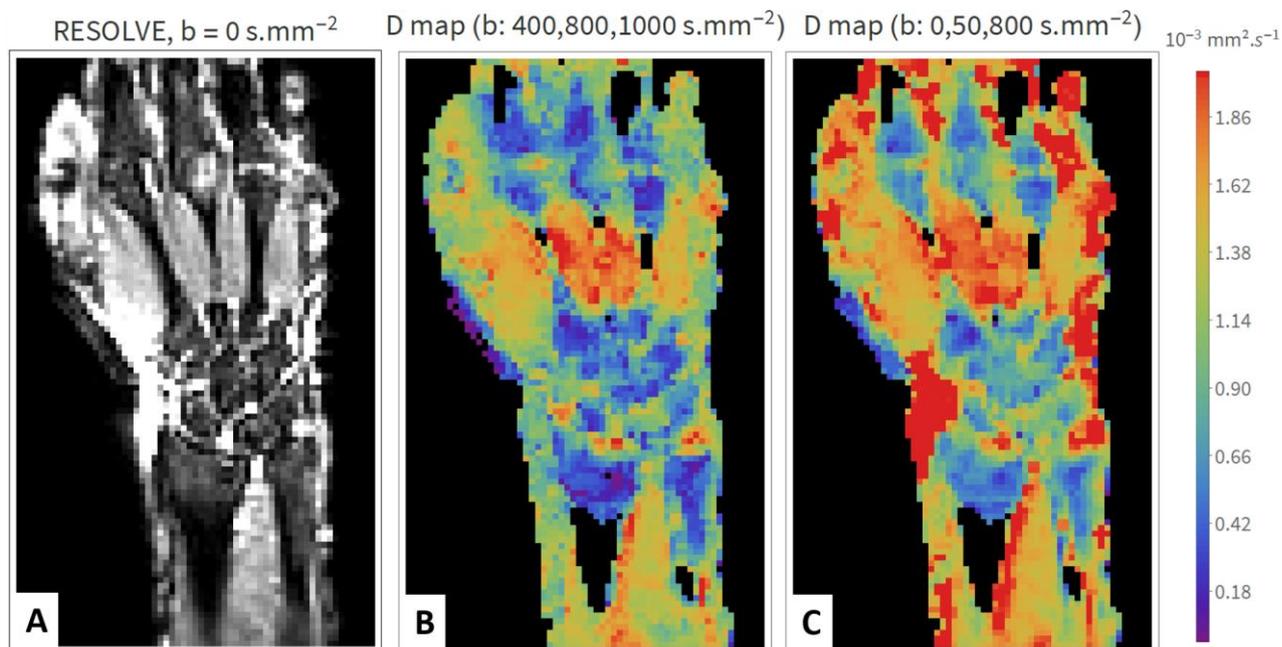


Figure IV.4-4 Image de la séquence RESOLVE de 2 mm d'épaisseur de coupe à $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$ (A) et cartographies de diffusion (B et C) qui sont issues des acquisitions coronales chez un volontaire sain.

Les cartographies isométriques $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ effectuées avec 3 valeurs de b bénéficient d'un temps d'acquisition réduit à 1 min 48 sec contre 4 min 41 sec à 7 b ce qui faciliterait leur utilisation en pratique clinique tout en étant plus en phase avec les recommandations de l'OMERACT en terme de résolution spatiale [114]. Le choix de l'ajustement avec de grandes valeurs de b ou incluant la valeur $b = 0 \text{ s.mm}^{-2}$ dépend de l'information que l'on souhaite mettre en évidence, exempte de l'influence de la perfusion ou non. Les ajustements effectués de ces deux manières pourraient se révéler complémentaires pour fournir une estimation rapide et non quantitative de l'effet de la perfusion dans les tissus. Enfin, malgré les gains en signal sur bruit réalisés, notamment grâce à l'antenne poignet, une cartographie voxel par voxel de la fraction de perfusion et de la pseudo-diffusion, n'est pas encore réalisable.

Pour conclure, cette étude de la mesure des paramètres IVIM dans le poignet serait intéressante à utiliser pour évaluer la PR, en substitution potentielle à l'injection de gadolinium. La mesure des paramètres IVIM profite également des avantages apportés par les séquences écho planaire multi-segments telles que la RESOLVE tant pour la réduction des distorsions géométriques que pour le gain de signal par rapport aux séquences SS-EPI. Ces améliorations permettent un temps d'acquisition plus compatible avec la pratique clinique pour la quantification des paramètres IVIM ainsi que pour des cartographies de diffusion lente de haute résolution.

5 Conclusion

Ce chapitre a permis de montrer les possibilités, mais également les limites dans l'exploration de la moelle osseuse avec nos méthodes quantitatives par IRM.

Une nette amélioration par l'adaptation du protocole d'IRM quantitative sur le poignet a pu être constatée. En effet, nous avons démontré qu'une cartographie rapide et simultanée de cinq biomarqueurs peut être effectuée grâce à la méthode Dixon à deux angle intégrée dans le logiciel WAFDEV, développé lors de cette thèse. Ce logiciel a pour ambition de faciliter le traitement de la quantité importante d'images (environ 600 images incluant les cartographies pour une acquisition du poignet avec le protocole d'acquisition cité) afin de démocratiser l'IRM quantitative auprès des cliniciens.

Une exploration plus approfondie rendue possible grâce à une séquence à temps d'écho ultracourt a également été menée grâce à un modèle de quantification à trois composantes incluant l'eau, la graisse et les os trabéculaires. Elle a montré les limites auxquelles pouvaient se heurter les séquences de ce type tout en laissant des perspectives intéressantes pour ce modèle dans la caractérisation de la moelle osseuse.

L'étude portant sur les séquences pondérées en diffusion a montré qu'une quantification des paramètres IVIM était possible dans la moelle osseuse. Elle a montré l'amélioration notable apportée par la séquence RESOLVE comparée aux séquences SS-EPI et la possibilité d'une cartographie de diffusion plus résolue dans le poignet.

Que ce soit pour la méthode Dixon à deux angles ou le paramètre de diffusion, les cartographies permettent de nous projeter au-delà même de la moelle osseuse et envisager de nombreuses autres localisations d'application, se rapprochant du domaine ostéo-articulaire ou non. Une prochaine étape serait d'estimer l'impact diagnostique de ce protocole quantitatif, incluant la méthode Dixon à deux angles et IVIM, chez des patients souffrants de PR. Et ce, pas uniquement pour la détection précoce des œdèmes osseux mais également l'évaluation de l'érosion et de la synovite.

Conclusion

L'objectif de ce travail de thèse était de proposer des méthodes de quantification, compatibles avec les contraintes cliniques, de biomarqueurs accessibles en IRM. Ce travail a également débouché sur un outil permettant de faciliter une partie de ces quantifications.

L'IRM quantitative est un challenge dans les localisations anatomiques à fortes contraintes comme le thorax. Les mouvements cardiaques et respiratoires doivent, en effet, être pris en compte lors des acquisitions, rendant difficile une imagerie quantitative rapide. Un protocole quantitatif exploratoire a ainsi été développé pour étudier les ganglions médiastinaux dans le contexte de la sarcoïdose. Ce protocole a été construit en utilisant les séquences et traitements des données en ligne fournis pour le constructeur afin d'en simplifier l'utilisation et la diffusion. Ce protocole a permis de balayer un large éventail de biomarqueurs : fraction de graisse, T_1 , T_2^* , T_2^* , transfert d'aimantation et ADC. L'étude des ganglions se traduit par des contraintes supplémentaires qui sont 1) leur taille réduite et 2) leurs calcifications fréquentes chez les patients souffrant de sarcoïdose. Néanmoins des résultats préliminaires concernant la détection de l'activité de la maladie ont pu être tirés de cette étude à la limite des possibilités permises actuellement dans cette localisation. Ces travaux sont à poursuivre, notamment pour la mesure de l'ADC qui a produit des résultats encourageants.

Concernant le poumon en lui-même, une quantification du volume pulmonaire en dynamique a été réalisée à l'aide d'une séquence 3D en écho de gradient optimisée pour acquérir un volume thoracique complet en une seconde. Cette séquence est accessible sur la plupart des machines cliniques. Moins disponible car encore au stade de développement, la séquence 3D-USV en double écho comprenant un temps d'écho ultracourt était initialement sélectionnée pour fournir une estimation du T_2^* du parenchyme pulmonaire. Cette quantification se révélait déjà être un challenge sur une machine à 3T, le T_2^* étant bien plus court à ce haut champ qu'à 1,5T. De plus, la séquence elle-même s'est révélée inadaptée pour une quantification fiable des temps de relaxation T_2^* de structures anatomiques de petites tailles. La séquence a cependant eu un intérêt qualitatif en permettant une détection de lésions de bas contraste grâce à ses deux échos. Un intérêt qualitatif que l'on retrouve pour la visualisation des os trabéculaires dans la moelle osseuse.

La moelle osseuse a été le principal sujet d'étude de cette thèse. Une première localisation au niveau du rachis lombaire a, certes, requis une gestion de la respiration mais la quantification multiparamétrique dans ce site fut bien moins contraignante que la localisation thoracique.

Bénéficiant des travaux antérieurs de l'équipe sur l'optimisation de mesures quantitatives appliquées à la moelle osseuse, un protocole de quantification de 8 biomarqueurs IRM (fraction de graisse, temps de relaxation longitudinale et transversale de l'eau et de la graisse, la perfusion et les paramètres de diffusion) a été proposé. Ce protocole fut amélioré grâce à l'inclusion d'une cartographie d'angle de basculement atténuant le biais sur la quantification des temps de relaxation longitudinale. Un neuvième biomarqueur, étant la fraction de perfusion corrigée par la mesure de la fraction de graisse fut également inclus réduisant encore les facteurs confondants présents lors de la mesure multiparamétrique et permettant de proposer un protocole rapide et certainement d'intérêt dans les études longitudinales de la moelle osseuse.

La diminution des contraintes anatomiques dans le cas du poignet ainsi la qualité du signal nous ont permis d'accéder au Graal de la quantification : la cartographie 3D voxel par voxel isométrique. Ces cartographies ont été obtenues avec un protocole de moins de 4 minutes pour les 5 paramètres quantifiés avec la méthode Dixon à deux angles : la fraction de graisse et les temps de relaxation longitudinale et transversale de l'eau et de la graisse. Elles ont été mises en place en parallèle du développement du logiciel WAFDEV permettant la visualisation des données brutes et des cartographies ainsi que l'estimation des 5 biomarqueurs dans un volume d'intérêt arbitraire. Ce logiciel inclut la correction d'angle de basculement ainsi qu'un algorithme l'inversion eau/graisse. L'objectif de ce logiciel est de rendre accessible, en pratique clinique, la méthode de quantification Dixon à deux angles. La cartographie voxel par voxel n'a pas été possible dans le poignet pour l'ensemble des paramètres IVIM. Cependant, la mesure de ces paramètres dans le poignet n'avait pas encore été effectuée avec la séquence RESOLVE qui a permis des gains qualitatifs et quantitatifs en comparaison à la SS-EPI pour cette localisation notamment.

Une méthode de quantification à trois composantes dérivée de la méthode Dixon à deux angles a été proposée. Elle permet, en plus des 5 biomarqueurs, la quantification de la fraction d'eau liée (correspondant aux os trabéculaires dans la moelle osseuse) ainsi que des temps de relaxations longitudinale et transverse de cette composante. Cependant, l'application de ce modèle n'a pas pu aboutir avec la séquence 3D-USV actuellement disponible.

Ces travaux ouvrent de nombreuses perspectives pour la suite. Ces perspectives sont méthodologiques avec l'inclusion de séquences permettant la quantification du transfert d'aimantation et du T_2 dans les protocoles présentés pour la caractérisation de la moelle osseuse. Elles sont également techniques avec l'introduction attendue de séquences UTE multi-écho moins dépendantes de la fréquence spatiale et avec l'arrivée de séquences IRM rapides basées sur le « *Compressed Sensing* » laissant entrevoir une imagerie quantitative

encore plus adaptée à la pratique clinique. La perspective primordiale est cependant l'application des méthodes et outils de quantification en IRM multiparamétrique développés lors de ce travail sur des patients afin d'en évaluer l'impact en pratique clinique.



Références

- [1] Emsley J, Emsley SWRCDJ. *The Elements*. Clarendon Press; 1998.
- [2] Bloch F. Nuclear Induction. *Phys Rev* 1946;70:460–74. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.460>.
- [3] Brown RW, Cheng Y-CN, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R, editors. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118633953>.
- [4] Ljunggren S. A simple graphical representation of fourier-based imaging methods. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1983;54:338–43. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(83\)90060-4](https://doi.org/10.1016/0022-2364(83)90060-4).
- [5] Robson MD, Gatehouse PD, Bydder M, Bydder GM. Magnetic Resonance: An Introduction to Ultrashort TE (UTE) Imaging: *Journal of Computer Assisted Tomography* 2003;27:825–46. <https://doi.org/10.1097/00004728-200311000-00001>.
- [6] Wild JM, Marshall H, Bock M, Schad LR, Jakob PM, Puderbach M, et al. MRI of the lung (1/3): methods. *Insights into Imaging* 2012;3:345–53. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0176-x>.
- [7] Bae K, Jeon KN, Hwang MJ, Lee JS, Ha JY, Ryu KH, et al. Comparison of lung imaging using three-dimensional ultrashort echo time and zero echo time sequences: preliminary study. *Eur Radiol* 2019;29:2253–62. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5889-x>.
- [8] Qian Y, Boada FE. Acquisition-weighted stack of spirals for fast high-resolution three-dimensional ultra-short echo time MR imaging. *Magn Reson Med* 2008;60:135–45. <https://doi.org/10.1002/mrm.21620>.
- [9] Lustig M, Pauly JM. SPIRiT: Iterative self-consistent parallel imaging reconstruction from arbitrary k -space: SPIRiT MR Reconstruction. *Magn Reson Med* 2010;64:457–71. <https://doi.org/10.1002/mrm.22428>.
- [10] Dixon, W. Thomas. “Simple proton spectroscopic imaging.” *Radiology* 153.1 (1984): 189-194. n.d.
- [11] Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, Cruite I, Schroeder ME, Sirlin CB, et al. In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR Biomed* 2011;24:784–90. <https://doi.org/10.1002/nbm.1622>.
- [12] Le Ster C, Gambarota G, Lasbleiz J, Guillin R, Decaux O, Saint-Jalmes H. Breath-hold MR measurements of fat fraction, T_1 , and T_2^* of water and fat in vertebral bone marrow: Bone Marrow Fat Fraction, T_1 and T_2^* . *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2016;44:549–55. <https://doi.org/10.1002/jmri.25205>.
- [13] Bydder GM, Pennock JM, Steiner RE, Khenia S, Payne JA, Young IR. The short TI inversion recovery sequence—An approach to MR imaging of the abdomen. *Magnetic Resonance Imaging* 1985;3:251–4. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(85\)90354-6](https://doi.org/10.1016/0730-725X(85)90354-6).
- [14] Haase A, Frahm J, Hanicke W, Matthaei D. ^1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys Med Biol* 1985;30:341–4. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/30/4/008>.
- [15] Torrey HC. Bloch Equations with Diffusion Terms. *Phys Rev* 1956;104:563–5. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.104.563>.
- [16] Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* 1965;42:288–92. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>.

-
- [17] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497–505.
- [18] Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B₀ field variations. *Magnetic Resonance in Medicine* 1995;34:65–73.
- [19] Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;62:468–75. <https://doi.org/10.1002/mrm.22024>.
- [20] Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183:573–81. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0865CI>.
- [21] Flory V, Chardin D, Occelli A, Benois A, Brunner P, Cucchi J-M, et al. La sarcoïdose pour les nuls... et plus si affinités ! *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2020;3:36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2019.11.001>.
- [22] Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:56s–68s n.d.
- [23] Keijsers RGM, van den Heuvel DAF, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2013;41:743–51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00088612>.
- [24] Mendelson DS, Gray CE, Teirstein AS. Magnetic resonance findings in sarcoidosis of the thorax. *Magnetic Resonance Imaging* 1992;10:523–9. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(92\)90003-I](https://doi.org/10.1016/0730-725X(92)90003-I).
- [25] Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT, Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *American Heart Journal* 2009;157:9–21. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.09.009>.
- [26] Silva M, Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of Sarcoidosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2015;49:45–53. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8478-7>.
- [27] Chung JH, Cox CW, Forssen AV, Biederer J, Puderbach M, Lynch DA. The dark lymph node sign on magnetic resonance imaging: a novel finding in patients with sarcoidosis. *Journal of Thoracic Imaging* 2014;29:125–129.
- [28] Kellman P, Herzka DA, Hansen MS. Adiabatic inversion pulses for myocardial T1 mapping: Adiabatic Inversion Design. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71:1428–34. <https://doi.org/10.1002/mrm.24793>.
- [29] Giri S, Chung Y-C, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2009;11:56. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-56>.
- [30] Henkelman RM, Huang X, Xiang Q-S, Stanisz GJ, Swanson SD, Bronskill MJ. Quantitative interpretation of magnetization transfer. *Magnetic Resonance in Medicine* 1993;29:759–766.
- [31] Ustabasioglu F, Samanci C, Alis D, Samanci N, Kula O, Olgun D. Apparent Diffusion Coefficient Measurement in Mediastinal Lymphadenopathies: Differentiation between Benign and Malignant Lesions. *Journal of Clinical Imaging Science* 2017;7:12. https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS_84_16.
- [32] Nakayama J, Miyasaka K, Omatsu T, Onodera Y, Terae S, Matsuno Y, et al. Metastases in Mediastinal and Hilar Lymph Nodes in Patients With NonYSmall Cell Lung Cancer: Quantitative Assessment With Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Apparent Diffusion Coefficient. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:8.
- [33] Qi L-P, Yan W-P, Chen K-N, Zhong Z, Li X-T, Cai K, et al. Discrimination of Malignant versus Benign Mediastinal Lymph Nodes Using Diffusion MRI with an IVIM Model. *European Radiology* 2018;28:1301–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5049-8>.

- [34] Dooms, G. C., Hricak, H., Moseley, M. E., Bottles, K., Fisher, M., & Higgins, C. B. (1985). Characterization of lymphadenopathy by magnetic resonance relaxation times: preliminary results. *Radiology*, 155(3), 691–697. doi:10.1148/radiology.155.3.4001371 n.d.
- [35] Glazer, G. M., Orringer, M. B., Chenevert, T. L., Borrello, J. A., Penner, M. W., Quint, L. E., ... Aisen, A. M. (1988). Mediastinal lymph nodes: relaxation time/pathologic correlation and implications in staging of lung cancer with MR imaging. *Radiology*, 168(2), 429–431. doi:10.1148/radiology.168.2.3393661 n.d.
- [36] Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, et al. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine* 2005;54:507–12. <https://doi.org/10.1002/mrm.20605>.
- [37] Schenck JF. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Medical Physics* 1996;23:815–50. <https://doi.org/10.1118/1.597854>.
- [38] Dournes G, Yazbek J, Benhassen W, Benlala I, Blanchard E, Truchetet M-E, et al. 3D ultrashort echo time MRI of the lung using stack-of-spirals and spherical k -Space coverages: Evaluation in healthy volunteers and parenchymal diseases: Lung MRI With 3D UTE Spiral VIBE Sequence. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2018. <https://doi.org/10.1002/jmri.26212>.
- [39] Lederlin M, Crémillieux Y. Three-dimensional assessment of lung tissue density using a clinical ultrashort echo time at 3 tesla: A feasibility study in healthy subjects: 3D Lung UTE MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2014;40:839–47. <https://doi.org/10.1002/jmri.24429>.
- [40] Wade OL. Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration*. *The Journal of Physiology* 1954;124:193–212. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005099>.
- [41] Gierada, D. S., Curtin, J. J., Erickson, S. J., Prost, R. W., Strandt, J. A., & Goodman, L. R. (1995). Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects. *Radiology*, 194(3), 879–884. doi:10.1148/radiology.194.3.7862995 n.d.
- [42] Harris RS, Giovannetti M, Kim BK. Normal ventilatory movement of the right hemidiaphragm studied by ultrasonography and pneumotachography. *Radiology* 1983;146:141–4. <https://doi.org/10.1148/radiology.146.1.6849035>.
- [43] Etlik O, Sakarya ME, Uzun K, Harman M, Temizoz O, Durmus A. Demonstrating the effect of theophylline treatment on diaphragmatic movement in chronic obstructive pulmonary disease patients by MR-fluoroscopy. *European Journal of Radiology* 2004;51:150–4. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(03\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(03)00210-9).
- [44] Lee D, Kim S, Palta J, Lewis B, Keall P, Kim T. A retrospective 4D- MRI based on 2D diaphragm profiles for lung cancer patients. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63:360–9. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12877>.
- [45] Dass C, Dako F, Simpson S, Marchetti N, Steiner R, Criner G. Sonographic Evaluation of Diaphragmatic Dysfunction: Technique, Interpretation, and Clinical Applications. *Journal of Thoracic Imaging* 2019;34:W131–40. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000436>.
- [46] Gerard-Castaing N, Perrin T, Ohlmann C, Mainguy C, Coutier L, Buchs C, et al. Diaphragmatic paralysis in young children: A literature review. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1367–73. <https://doi.org/10.1002/ppul.24383>.
- [47] Won YH, Cho YS, Joo SY, Seo CH. The Effect of a Pulmonary Rehabilitation on Lung Function and Exercise Capacity in Patients with Burn: A Prospective Randomized Single-Blind Study. *JCM* 2020;9:2250. <https://doi.org/10.3390/jcm9072250>.
- [48] Carr HY. Steady-state free precession in nuclear magnetic resonance. *Physical Review* 1958;112:1693.

-
- [49] Bieri O. Ultra-fast steady state free precession and its application to in vivo ¹H morphological and functional lung imaging at 1.5 tesla. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;70:657–663.
- [50] Tong Y, Udupa JK, Wileyto EP, Wu C, McDonough JM, Capraro A, et al. Quantitative dynamic MRI (QdMRI) volumetric analysis of pediatric patients with thoracic insufficiency syndrome. In: Gimi B, Krol A, editors. *Medical Imaging 2018: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*, Houston, United States: SPIE; 2018, p. 5. <https://doi.org/10.1117/12.2294048>.
- [51] Chassagnon G, Martin C, Ben Hassen W, Freche G, Bennani S, Morel B, et al. High-resolution lung MRI with Ultrashort-TE: 1.5 or 3 Tesla? *Magnetic Resonance Imaging* 2019;61:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.04.015>.
- [52] Delattre BMA, Boudabbous S, Hansen C, Neroladaki A, Hachulla A-L, Vargas MI. Compressed sensing MRI of different organs: ready for clinical daily practice? *Eur Radiol* 2020;30:308–19. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06319-0>.
- [53] Feng L, Coppo S, Piccini D, Yerly J, Lim RP, Masci PG, et al. 5D whole-heart sparse MRI: 5D Whole-Heart Sparse MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2018;79:826–38. <https://doi.org/10.1002/mrm.26745>.
- [54] Feng L, Delacoste J, Smith D, Weissbrot J, Flagg E, Moore WH, et al. Simultaneous Evaluation of Lung Anatomy and Ventilation Using 4D Respiratory-Motion-Resolved Ultrashort Echo Time Sparse MRI: 4D Motion-Resolved Sparse Lung MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2018. <https://doi.org/10.1002/jmri.26245>.
- [55] Boucneau T, Fernandez B, Larson P, Darrasse L, Maître X. 3D Magnetic Resonance Spirometry. *Sci Rep* 2020;10:9649. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66202-7>.
- [56] Kugel H, Jung C, Schulte O, Heindel W. Age- and sex-specific differences in the ¹H-spectrum of vertebral bone marrow n.d.:6.
- [57] Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Müller R, Link TM, et al. Sex Differences of Human Trabecular Bone Microstructure in Aging Are Site-Dependent. *J Bone Miner Res* 2007;22:817–24. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070301>.
- [58] Griffith JF, Yeung DKW, Ma HT, Leung JCS, Kwok TCY, Leung PC. Bone marrow fat content in the elderly: A reversal of sex difference seen in younger subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012;36:225–30. <https://doi.org/10.1002/jmri.23619>.
- [59] Baum T, Rohrmeier A, Syväri J, Diefenbach MN, Franz D, Dieckmeyer M, et al. Anatomical Variation of Age-Related Changes in Vertebral Bone Marrow Composition Using Chemical Shift Encoding-Based Water–Fat Magnetic Resonance Imaging. *Front Endocrinol* 2018;9:141. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00141>.
- [60] Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiology* 1998;27:471–83. <https://doi.org/10.1007/s002560050423>.
- [61] Bianco P. Bone and the hematopoietic niche: a tale of two stem cells. *Blood* 2011;117:5281–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-315069>.
- [62] Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow: Quantitative MR of Bone Marrow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2018;47:332–53. <https://doi.org/10.1002/jmri.25769>.
- [63] Schraml C, Schmid M, Gatidis S, Schmidt H, la Fougère C, Nikolaou K, et al. Multiparametric analysis of bone marrow in cancer patients using simultaneous PET/MR imaging: Correlation of fat fraction, diffusivity, metabolic activity, and anthropometric data: Multiparametric Analysis of Bone Marrow. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1048–56. <https://doi.org/10.1002/jmri.24865>.

- [64] Messiou C, Giles S, Collins DJ, West S, Davies FE, Morgan GJ, et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *BJR* 2012;85:e1198–203. <https://doi.org/10.1259/bjr/52759767>.
- [65] Takasu M, Kaichi Y, Tani C, Date S, Akiyama Y, Kuroda Y, et al. Iterative Decomposition of Water and Fat with Echo Asymmetry and Least-Squares Estimation (IDEAL) Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker for Symptomatic Multiple Myeloma. *PLOS ONE* 2015;10:e0116842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116842>.
- [66] Li X, Kuo D, Schafer AL, Porzig A, Link TM, Black D, et al. Quantification of vertebral bone marrow fat content using 3 tesla MR spectroscopy: Reproducibility, vertebral variation, and applications in osteoporosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;33:974–9. <https://doi.org/10.1002/jmri.22489>.
- [67] Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and Bone Interactions. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:235–42. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0199-y>.
- [68] Fathi Kazerooni A, Pozo JM, McCloskey EV, Saligheh Rad H, Frangi AF. Diffusion MRI for Assessment of Bone Quality; A Review of Findings in Healthy Aging and Osteoporosis. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:975–92. <https://doi.org/10.1002/jmri.26973>.
- [69] Yeung DKW, Griffith JF, Antonio GE, Lee FKH, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: A proton MR spectroscopy study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2005;22:279–85. <https://doi.org/10.1002/jmri.20367>.
- [70] Le Ster C. Exploration de la moelle osseuse en Imagerie par Résonance Magnétique : quantification de biomarqueurs. Rennes 1, 2017.
- [71] Le Ster C, Lasbleiz J, Kannengiesser S, Guillin R, Gambarota G, Saint-Jalmes H. A fast method for the quantification of fat fraction and relaxation times: Comparison of five sites of bone marrow. *Magnetic Resonance Imaging* 2017;39:157–61. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.03.001>.
- [72] Aparisi Gómez MP, Ayuso Benavent C, Simoni P, Aparisi F, Guglielmi G, Bazzocchi A. Fat and bone: the multiperspective analysis of a close relationship. *Quant Imaging Med Surg* 2020;10:1614–35. <https://doi.org/10.21037/qims.2020.01.11>.
- [73] Marchand AJ, Hitti E, Monge F, Saint-Jalmes H, Guillin R, Duvauferrier R, et al. MRI quantification of diffusion and perfusion in bone marrow by intravoxel incoherent motion (IVIM) and non-negative least square (NNLS) analysis. *Magnetic Resonance Imaging* 2014;32:1091–6. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.07.009>.
- [74] Bourillon C, Rahmouni A, Lin C, Belhadj K, Beaussart P, Vignaud A, et al. Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-weighted Imaging of Multiple Myeloma Lesions: Correlation with Whole-Body Dynamic Contrast Agent-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015;277:773–83. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141728>.
- [75] Baik JS, Jung J-Y, Jee W-H, Chun C-W, Kim SK, Shin SH, et al. Differentiation of focal indeterminate marrow abnormalities with multiparametric MRI: MRI for Focal Bone Marrow Abnormalities. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;46:49–60. <https://doi.org/10.1002/jmri.25536>.
- [76] Dietrich O, Geith T, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Diffusion imaging of the vertebral bone marrow: DIFFUSION IMAGING OF THE VERTEBRAL BONE MARROW. *NMR in Biomedicine* 2017;30:e3333. <https://doi.org/10.1002/nbm.3333>.
- [77] Nouh MR, Eid AF. Magnetic resonance imaging of the spinal marrow: Basic understanding of the normal marrow pattern and its variant. *World Journal of Radiology* 2015;7:448. <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i12.448>.

-
- [78] Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, et al. Whole-Body MRI Versus Whole-Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma. *American Journal of Roentgenology* 2008;190:1097–104. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2635>.
- [79] Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, McHugh J, O’Connell MJ, O’Gorman PJ, et al. Whole-Body MRI Versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity. *American Journal of Roentgenology* 2009;192:980–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1633>.
- [80] Jiang X-X, Yan Z-X, Song Y-Y, Zhao W-L. A pooled analysis of MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with malignant lymphoma. *Clinical Radiology* 2013;68:e143–53. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.11.002>.
- [81] Latifoltojar A, Hall-Craggs M, Bainbridge A, Rabin N, Popat R, Rismani A, et al. Whole-body MRI quantitative biomarkers are associated significantly with treatment response in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma following bortezomib induction. *Eur Radiol* 2017;27:5325–36. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4907-8>.
- [82] Ergen FB, Gulal G, Yildiz AE, Celik A, Karakaya J, Aydingoz U. Fat Fraction Estimation of the Vertebrae in Females Using the T2*-IDEAL Technique in Detection of Reduced Bone Mineralization Level: Comparison With Bone Mineral Densitometry. *J Comput Assist Tomogr* 2014;38:5.
- [83] Chen B-B, Hsu C-Y, Yu C-W, Hou H-A, Liu C-Y, Wei S-Y, et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Measurement of Vertebral Bone Marrow Perfusion May Be Indicator of Outcome of Acute Myeloid Leukemia Patients in Remission. *Radiology* 2011;258:821–31. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100995>.
- [84] Niu J, Li W, Wang H, Wu W, Gong T, Huang N, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of bone marrow in patients with acute myeloid leukemia: a pilot study of prognostic value: IVIM Parameters in Evaluating Prognosis in AML Patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;46:476–82. <https://doi.org/10.1002/jmri.25600>.
- [85] Lin C, Luciani A, Belhadj K, Deux J-F, Kuhnowski F, Maatouk M, et al. Multiple Myeloma Treatment Response Assessment with Whole-Body Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *MUSCULOSKELETAL IMAGING* 2010;254:11.
- [86] Carmona R, Pritz J, Bydder M, Gulaya S, Zhu H, Williamson CW, et al. Fat Composition Changes in Bone Marrow During Chemotherapy and Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2014;90:155–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.041>.
- [87] Fenchel M, Konaktchieva M, Weisel K, Kraus S, Claussen CD, Horger M. Response Assessment in Patients with Multiple Myeloma during Antiangiogenic Therapy using Arterial Spin Labeling and Diffusion-Weighted Imaging. *Academic Radiology* 2010;17:1326–33. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2010.08.002>.
- [88] Dutoit JC, Claus E, Offner F, Noens L, Delanghe J, Verstraete KL. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. *European Journal of Radiology* 2016;85:373–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.040>.
- [89] Barber QM, Yahya A. Aspects of spinal bone marrow fat to water quantification with magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Biomed Phys Eng Express* 2015;1:047001. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/1/4/047001>.
- [90] Leitão HS, Doblaz S, d’Assignies G, Garteiser P, Daire J-L, Paradis V, et al. Fat deposition decreases diffusion parameters at MRI: a study in phantoms and patients with liver steatosis. *Eur Radiol* 2013;23:461–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2626-8>.

- [91] Hansmann J, Hernando D, Reeder SB. Fat confounds the observed apparent diffusion coefficient in patients with hepatic steatosis. *Magn Reson Med* 2013;69:545–52. <https://doi.org/10.1002/mrm.24535>.
- [92] Lasbleiz J, Le Ster C, Guillin R, Saint-Jalmes H, Gambarota G. Measurements of Diffusion and Perfusion in Vertebral Bone Marrow Using Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) With Multishot, Readout-Segmented (RESOLVE) Echo-Planar Imaging: IVIM-MRI of Bone Marrow With RESOLVE. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2018. <https://doi.org/10.1002/jmri.26270>.
- [93] Bydder M, Yokoo T, Hamilton G, Middleton MS, Chavez AD, Schwimmer JB, et al. Relaxation effects in the quantification of fat using gradient echo imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 2008;26:347–59. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.08.012>.
- [94] Lee EYP, Perucho JAU, Vardhanabhuti V, He J, Siu SWK, Ngu SF, et al. Intravoxel incoherent motion MRI assessment of chemoradiation-induced pelvic bone marrow changes in cervical cancer and correlation with hematological toxicity: IVIM Marrow Changes After Chemoradiation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;46:1491–8. <https://doi.org/10.1002/jmri.25680>.
- [95] Park S, Kwack K-S, Chung N-S, Hwang J, Lee HY, Kim JH. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging of focal vertebral bone marrow lesions: initial experience of the differentiation of nodular hyperplastic hematopoietic bone marrow from malignant lesions. *Skeletal Radiology* 2017;46:675–83. <https://doi.org/10.1007/s00256-017-2603-z>.
- [96] Yoon MA, Hong S-J, Lee CH, Kang CH, Ahn K-S, Kim BH. Intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis of vertebral bone marrow changes after radiation exposure from diagnostic imaging and interventional procedures. *Acta Radiologica* 2017;58:1260–8. <https://doi.org/10.1177/0284185116688380>.
- [97] van Schie JJN, Lavini C, van Vliet LJ, Vos FM. Feasibility of a fast method for B1-inhomogeneity correction for FSPGR sequences. *Magnetic Resonance Imaging* 2015;33:312–8. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.10.008>.
- [98] Barbieri S, Donati OF, Froehlich JM, Thoeny HC. Impact of the calculation algorithm on biexponential fitting of diffusion-weighted MRI in upper abdominal organs: Impact of the Calculation Algorithm on IVIM Parameters in Upper Abdominal Organs. *Magnetic Resonance in Medicine* 2016;75:2175–84. <https://doi.org/10.1002/mrm.25765>.
- [99] Ricci C, Cova M, Zerhouni E et al. Normal Age-related Patterns of Cellular and Fatty Bone Marrow Distribution in the Axial Skeleton: MR Imaging Study. *Radiology*. 1990;177:83-88. doi:10.1148/radiology.177.1.2399343. n.d.
- [100] Chen H, Shoumura S, Emura S, Bunai Y. Regional variations of vertebral trabecular bone microstructure with age and gender. *Osteoporosis International* 2008;19:1473–83. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0593-3>.
- [101] Banse X, Devogelaer JP, Munting E, Delloye C, Cornu O, Grynepas M. Inhomogeneity of human vertebral cancellous bone: systematic density and structure patterns inside the vertebral body. *Bone* 2001;28:563–71. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(01\)00425-2](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(01)00425-2).
- [102] Evan K. Fram. Rapid calculation of T1 using variable flip angle gradient refocused imaging 1987.
- [103] Hu HH, Nayak KS. Change in the proton T_1 of fat and water in mixture. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;63:494–501. <https://doi.org/10.1002/mrm.22205>.
- [104] Träber F, Block W, Layer G, Bräucker G, Gieseke J, Kretzer S, et al. Determination of H relaxation times of water in human bone marrow by fat-suppressed turbo spin echo in comparison to MR spectroscopic methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1996;6:541–8. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880060318>.

-
- [105] Biffar A, Baur-Melnyk A, Schmidt GP, Reiser MF, Dietrich O. Quantitative Analysis of the Diffusion-Weighted Steady-State Free Precession Signal in Vertebral Bone Marrow Lesions: Investigative Radiology 2011;46:601–9. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31821e637d>.
- [106] Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388:1545–602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
- [107] Weiss KE, Rodner CM. Osteoarthritis of the Wrist n.d.:22.
- [108] Grassi W, Angelis RD, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* 1998;7.
- [109] Bugatti S, Manzo A, Caporali R, Montecucco C. Inflammatory lesions in the bone marrow of rheumatoid arthritis patients: a morphological perspective. *Arthritis Res Ther* 2012;14:229. <https://doi.org/10.1186/ar4115>.
- [110] Finnilä MAJ, Thevenot J, Aho O-M, Tiitu V, Rautiainen J, Kauppinen S, et al. Association between subchondral bone structure and osteoarthritis histopathological grade: SUBCHONDRAL BONE STRUCTURE AND OSTEOARTHRITIS HISTOPATHOLOGICAL GRADE. *J Orthop Res* 2017;35:785–92. <https://doi.org/10.1002/jor.23312>.
- [111] Madry H, van Dijk CN, Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:419–33. <https://doi.org/10.1007/s00167-010-1054-z>.
- [112] Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. n.d.:3.
- [113] Ostrowska M, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Nieciecki M, Sudoł-Szopińska I. Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis. *R* 2018;56:111–20. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.75523>.
- [114] Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, Gandjbakhch F, Glinatsi D, Eshed I, et al. The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated Recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group. *J Rheumatol* 2017;44:1706–12. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161433>.
- [115] Cristy M. Active bone marrow distribution as a function of age in humans. *Phys Med Biol* 1981;26:389–400. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/26/3/003>.
- [116] Kricun ME. Red-yellow marrow conversion: Its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal Radiol* 1985;14:10–9. <https://doi.org/10.1007/BF00361188>.
- [117] Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tipton IH. Report of the Task Group on Reference Man n.d.:16.
- [118] Bermeo S, Gunaratnam K, Duque G. Fat and Bone Interactions. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:235–42. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0199-y>.
- [119] Schick F. Bone marrow NMR in vivo. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 1996;29:169–227. [https://doi.org/10.1016/S0079-6565\(96\)01030-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6565(96)01030-8).
- [120] Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow: Quantitative MR of Bone Marrow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2018;47:332–53. <https://doi.org/10.1002/jmri.25769>.
- [121] Takasu M, Kaichi Y, Tani C, Date S, Akiyama Y, Kuroda Y, et al. Iterative Decomposition of Water and Fat with Echo Asymmetry and Least-Squares Estimation (IDEAL) Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker for Symptomatic Multiple

- Myeloma. PLOS ONE 2015;10:e0116842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116842>.
- [122] Yoo HJ, Hong SH, Kim DH, Choi J-Y, Chae HD, Jeong BM, et al. Measurement of fat content in vertebral marrow using a modified dixon sequence to differentiate benign from malignant processes: Measuring Fat Content in Vertebral Marrow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;45:1534–44. <https://doi.org/10.1002/jmri.25496>.
- [123] Carmona R, Pritz J, Bydder M, Gulaya S, Zhu H, Williamson CW, et al. Fat Composition Changes in Bone Marrow During Chemotherapy and Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2014;90:155–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.041>.
- [124] Kühn J-P, Hernando D, Meffert PJ, Reeder S, Hosten N, Laqua R, et al. Proton-density fat fraction and simultaneous R2* estimation as an MRI tool for assessment of osteoporosis. *European Radiology* 2013;23:3432–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2950-7>.
- [125] Guerhazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;08:269–85. <https://doi.org/10.1055/s-2004-861575>.
- [126] Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22:1019–44. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.014>.
- [127] Bøyesen P, Haavardsholm EA, Østergaard M, van der Heijde D, Sesseng S, Kvien TK. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:428–33. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123950>.
- [128] Li X, Yu A, Virayavanich W, Noworolski SM, Link TM, Imboden J. Quantitative characterization of bone marrow edema pattern in rheumatoid arthritis using 3 tesla MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:211–7. <https://doi.org/10.1002/jmri.22803>.
- [129] Nieuwenhuis WP, van Steenberg HW, Stomp W, Stijnen T, Huizinga TWJ, Bloem JL, et al. The course of bone marrow edema in early undifferentiated and rheumatoid arthritis; a longitudinal MRI study on bone level. *Arthritis & Rheumatology* 2015;n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/art.39550>.
- [130] Lim W, Saifuddin A. Review article: the differential diagnosis of bone marrow edema on wrist MRI. *Skeletal Radiol* 2019;48:1525–39. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03204-1>.
- [131] Matthijssen XME, Wouters F, Boeters DM, Boer AC, Dakkak YJ, Niemantsverdriet E, et al. A search to the target tissue in which RA-specific inflammation starts: a detailed MRI study to improve identification of RA-specific features in the phase of clinically suspect arthralgia. *Arthritis Res Ther* 2019;21:249. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2002-z>.
- [132] Shimizu T, Cruz A, Tanaka M, Mamoto K, Pedoia V, Burghardt AJ, et al. Structural Changes over a Short Period Are Associated with Functional Assessments in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2019;46:676–84. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180496>.
- [133] Conaghan PG, Østergaard M, Troum O, Bowes MA, Guillard G, Wilkinson B, et al. Very early MRI responses to therapy as a predictor of later radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:214. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2000-1>.

-
- [134] Barber QM, Yahya A. Aspects of spinal bone marrow fat to water quantification with magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Biomed Phys Eng Express* 2015;1:047001. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/1/4/047001>.
- [135] Evan K. Fram. Rapid calculation of T1 using variable flip angle gradient refocused imaging 1987.
- [136] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984;153:189–194. n.d.
- [137] van Vucht N, Santiago R, Lottmann B, Pressney I, Harder D, Sheikh A, et al. The Dixon technique for MRI of the bone marrow. *Skeletal Radiol* 2019;48:1861–74. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03271-4>.
- [138] Le Ster C, Gambarota G, Lasbleiz J, Guillin R, Decaux O, Saint-Jalmes H. Breath-hold MR measurements of fat fraction, T_1 , and T_2^* of water and fat in vertebral bone marrow: Bone Marrow Fat Fraction, T_1 and T_2^* . *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2016;44:549–55. <https://doi.org/10.1002/jmri.25205>.
- [139] Liu C-Y, McKenzie CA, Yu H, Brittain JH, Reeder SB. Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: Correction of bias from T1 and noise. *Magn Reson Med* 2007;58:354–64. <https://doi.org/10.1002/mrm.21301>.
- [140] Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, Cruite I, Schroeder ME, Sirlin CB, et al. In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR Biomed* 2011;24:784–90. <https://doi.org/10.1002/nbm.1622>.
- [141] van Schie JJN, Lavini C, van Vliet LJ, Vos FM. Feasibility of a fast method for B1-inhomogeneity correction for FSPGR sequences. *Magnetic Resonance Imaging* 2015;33:312–8. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.10.008>.
- [142] Baudrexel S, Nöth U, Schüre J-R, Deichmann R. T_1 mapping with the variable flip angle technique: A simple correction for insufficient spoiling of transverse magnetization: Correction for Insufficient Spoiling of Transverse Magnetization. *Magnetic Resonance in Medicine* 2017. <https://doi.org/10.1002/mrm.26979>.
- [143] Wang X, Hernando D, Reeder SB. Sensitivity of chemical shift-encoded fat quantification to calibration of fat MR spectrum: Sensitivity of CSE-MRI to the Choice of Spectral Model of Fat. *Magn Reson Med* 2016;75:845–51. <https://doi.org/10.1002/mrm.25681>.
- [144] Hernando D, Kramer JH, Reeder SB. Multiplex fat-corrected complex R2* relaxometry: Theory, optimization, and clinical validation: R2* Relaxometry Using Complex Reconstruction. *Magn Reson Med* 2013;70:1319–31. <https://doi.org/10.1002/mrm.24593>.
- [145] Majumdar S, Thomasson D, Shimakawa A, Genant HK. Quantitation of the susceptibility difference between trabecular bone and bone marrow: Experimental studies. *Magn Reson Med* 1991;22:111–27. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910220112>.
- [146] Hwang SN. Editorial for “Practical Approaches to Bone Marrow Fat Fraction Quantification Across Magnetic Resonance Imaging Platforms.” *J Magn Reson Imaging* 2020;jmri.27177. <https://doi.org/10.1002/jmri.27177>.
- [147] Vordenbäumen S, Schleich C, Lögters T, Sewerin P, Bleck E, Pauly T, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of metacarpophalangeal joints reflects histological signs of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:452. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0452-x>.
- [148] Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg BJ, Boesen M, Hetland ML, Christensen R, et al. Impact of a magnetic resonance imaging-guided treat-to-target strategy on disease activity and progression in patients with rheumatoid arthritis (the IMAGINE-RA trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:178. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0693-2>.

- [149] Liu J, Pedoia V, Heilmeyer U, Ku E, Su F, Khanna S, et al. High-temporospatial-resolution dynamic contrast-enhanced (DCE) wrist MRI with variable-density pseudo-random circular Cartesian undersampling (CIRCUS) acquisition: evaluation of perfusion in rheumatoid arthritis patients: High Temporospatial Resolution DCE Wrist MRI. *NMR Biomed* 2016;29:15–23. <https://doi.org/10.1002/nbm.3443>.
- [150] Waterton JC, Ho M, Nordenmark LH, Jenkins M, DiCarlo J, Guillard G, et al. Repeatability and response to therapy of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in rheumatoid arthritis in a large multicentre trial setting. *Eur Radiol* 2017;27:3662–8. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4736-9>.
- [151] Lugauer F, Nickel D, Wetzl J, Kiefer B, Hornegger J, Maier A. Accelerating multi-echo water-fat MRI with a joint locally low-rank and spatial sparsity-promoting reconstruction. *Magn Reson Mater Phy* 2017;30:189–202. <https://doi.org/10.1007/s10334-016-0595-7>.
- [152] Delattre BMA, Boudabbous S, Hansen C, Neroladaki A, Hachulla A-L, Vargas MI. Compressed sensing MRI of different organs: ready for clinical daily practice? *Eur Radiol* 2020;30:308–19. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06319-0>.
- [153] Morgan EM, Munro JE, Horonjeff J, Horgan B, Shea B, Feldman BM, et al. Establishing an Updated Core Domain Set for Studies in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Report from the OMERACT 2018 JIA Workshop. *J Rheumatol* 2019;46:1006–13. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181088>.
- [154] Morris WZ, Liu RW, Chen E, Kim HK. Analysis of Trabecular Microstructure and Vascular Distribution of Capital Femoral Epiphysis Relevant to Legg–Calve–Perthes Disease. *J Orthop Res* 2019;37:1784–9. <https://doi.org/10.1002/jor.24311>.
- [155] Majumdar S, Genant HK. In vivo relationship between marrow T2* and trabecular bone density determined with a chemical shift—selective asymmetric spin-echo sequence. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1992;2:209–19. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880020215>.
- [156] Karampinos DC, Melkus G, Baum T, Bauer JS, Rummeny EJ, Krug R. Bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone: Initial comparison between water-fat imaging and single-voxel MRS: Bone Marrow Fat Quantification. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71:1158–65. <https://doi.org/10.1002/mrm.24775>.
- [157] Sprinkhuizen SM, Ackerman JL, Song Y-Q. Influence of bone marrow composition on measurements of trabecular microstructure using decay due to diffusion in the internal field MRI: Simulations and clinical studies: Bone Marrow Composition Influences DDIF MRI Measurements of Trabecular Microstructure. *Magn Reson Med* 2014;72:1499–508. <https://doi.org/10.1002/mrm.25061>.
- [158] Jerban S, Lu X, Dorthe EW, Alenezi S, Ma Y, Kakos L, et al. Correlations of cortical bone microstructural and mechanical properties with water proton fractions obtained from ultrashort echo time (UTE) MRI tricomponent T2* model. *NMR in Biomedicine* 2020;33. <https://doi.org/10.1002/nbm.4233>.
- [159] Qian Y, Boada FE. Acquisition-weighted stack of spirals for fast high-resolution three-dimensional ultra-short echo time MR imaging. *Magn Reson Med* 2008;60:135–45. <https://doi.org/10.1002/mrm.21620>.
- [160] Li X, Liu X, Du X, Ye Z. Diffusion-weighted MR imaging for assessing synovitis of wrist and hand in patients with rheumatoid arthritis: A feasibility study. *Magnetic Resonance Imaging* 2014;32:350–3. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.12.008>.
- [161] Khurram M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of wrist and hands in patients with rheumatoid arthritis – reproducibility and correlation with conventional MRI. *European Congress of Radiology* 2015. <https://doi.org/10.1594/ecr2015/c-1228>.

-
- [162] Qu J, Lei X, Zhan Y, Li H, Zhang Y. Assessing Synovitis and Bone Erosion With Apparent Diffusion Coefficient in Early Stage of Rheumatoid Arthritis: Journal of Computer Assisted Tomography 2017;41:833–8. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000609>.
- [163] Tanaka Y, Fujimori M, Murakami K, Sugimori H, Oki N, Aoki T, et al. Computed diffusion-weighted imaging for differentiating synovial proliferation from joint effusion in hand arthritis. *Rheumatol Int* 2019;39:2111–8. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04425-2>.
- [164] Fujimori M, Murakami K, Sugimori H, Lu Y, Sutherland K, Oki N, et al. Intravoxel incoherent motion MRI for discrimination of synovial proliferation in the hand arthritis: A prospective proof-of-concept study. *J Magn Reson Imaging* 2019;50:1199–206. <https://doi.org/10.1002/jmri.26660>.
- [165] Marage L, Gambarota G, Lasbleiz J, Lederlin M, Saint-Jalmes H. Confounding factors in multi-parametric q-MRI protocol: A study of bone marrow biomarkers at 1.5 T. *Magnetic Resonance Imaging* 2020;74:96–104. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2020.08.011>.
- [166] Firbank MJ, Coulthard A, Harrison RM, Williams ED. A comparison of two methods for measuring the signal to noise ratio on MR images. *Phys Med Biol* 1999;44:N261–4. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/12/403>.
- [167] Murphy BW, Carson PL, Ellis JH, Zhang YT, Hyde RJ, Chenevert TL. Signal-to-noise measures for magnetic resonance imagers. *Magnetic Resonance Imaging* 1993;11:425–8. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(93\)90076-P](https://doi.org/10.1016/0730-725X(93)90076-P).
- [168] Largent A, Marage L, Gicquiau I, Nunes J-C, Reynaert N, Castelli J, et al. Head-and-Neck MRI-only radiotherapy treatment planning: From acquisition in treatment position to pseudo-CT generation. *Cancer/Radiothérapie* 2020;24:288–97. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.01.008>.

Annexes

1 Contributions scientifiques

Publications :

Marage L, Gambarota G, Lasbleiz J, Lederlin M, Saint-Jalmes H. Confounding factors in multi-parametric q-MRI protocol: A study of bone marrow biomarkers at 1.5 T. *Magnetic Resonance Imaging* 2020;74:96–104. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2020.08.011>. [165]

Accepté sous réserve de révision mineure. Marage L, Lasbleiz J, Fondin M, Lederlin, M Gambarota G, Saint-Jalmes H. Voxel-based mapping of five MR biomarkers in the wrist bone marrow. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*.

Communications :

Louis Marage, Jérémy Lasbleiz, Mathieu Lederlin, Hervé Saint-Jalmes, Giulio Gambarota. Regional differences of IVIM-measured perfusion fraction in vertebral bone marrow at 1.5 T [abstract]. D-poster presented in the 27th ISMRM Annual Meeting; 2019 May 11-16; Montréal, QC, Canada. Abstract no. 1934.

Louis Marage, Jérémy Lasbleiz, Mathieu Lederlin, Giulio Gambarota, Hervé Saint-Jalmes. Correlation between Fat Fraction and MR relaxation times in the vertebral bone marrow at 1.5 T. [abstract]. D-poster presented in the 27th ISMRM Annual Meeting; 2019 May 11-16; Montréal, QC, Canada. Abstract no. 4969.

Louis Marage, Jérémy Lasbleiz, Mathieu Lederlin, Hervé Saint-Jalmes, Giulio Gambarota. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI in wrist bone marrow using the Multishot Readout-Segmented (RESOLVE) echo planar imaging sequence [abstract]. D-poster presented in the 36th ESMRMB Annual Scientific Meeting; 2019 October 3-5; Rotterdam, Netherlands. Abstract no. A-1360.

Louis Marage, Jérémy Lasbleiz, Mathieu Lederlin, Giulio Gambarota, Hervé Saint-Jalmes. MRI of wrist bone marrow: isotropic mapping of fat fraction, water and fat T1 and T2*relaxation times [abstract]. D-poster presented in the 36th ESMRMB Annual Scientific Meeting; 2019 October 3-5; Rotterdam, Netherlands. Abstract no. A-1202.

L. Marage, L. Jérémy, H. Saint-Jalmes. IRM quantitative de la moelle osseuse. Poster pédagogique présenté au congrès virtuel des Journées Francophones de Radiologie; 2-5 Octobre 2020.

L. Marage, L. Jérémy, H. Saint-Jalmes. WAFDEV (Water And Fat Dixon Extended Viewer): outil générateur de cartographies de biomarqueurs en IRM. Communication orale accepté congrès virtuel des Journées Francophones de Radiologie, 2-5 Octobre 2020. Présentation retardée et prévue dans le cadre des JFR 365.

Collaboration hors sujet de thèse :

Largent A, Marage L, Gicquiau I, Nunes J-C, Reynaert N, Castelli J, et al. Head-and-Neck MRI-only radiotherapy treatment planning: From acquisition in treatment position to pseudo-CT generation. *Cancer/Radiothérapie* 2020;24:288–97. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.01.008>. [168]

2 WAFDEV mémoire technique

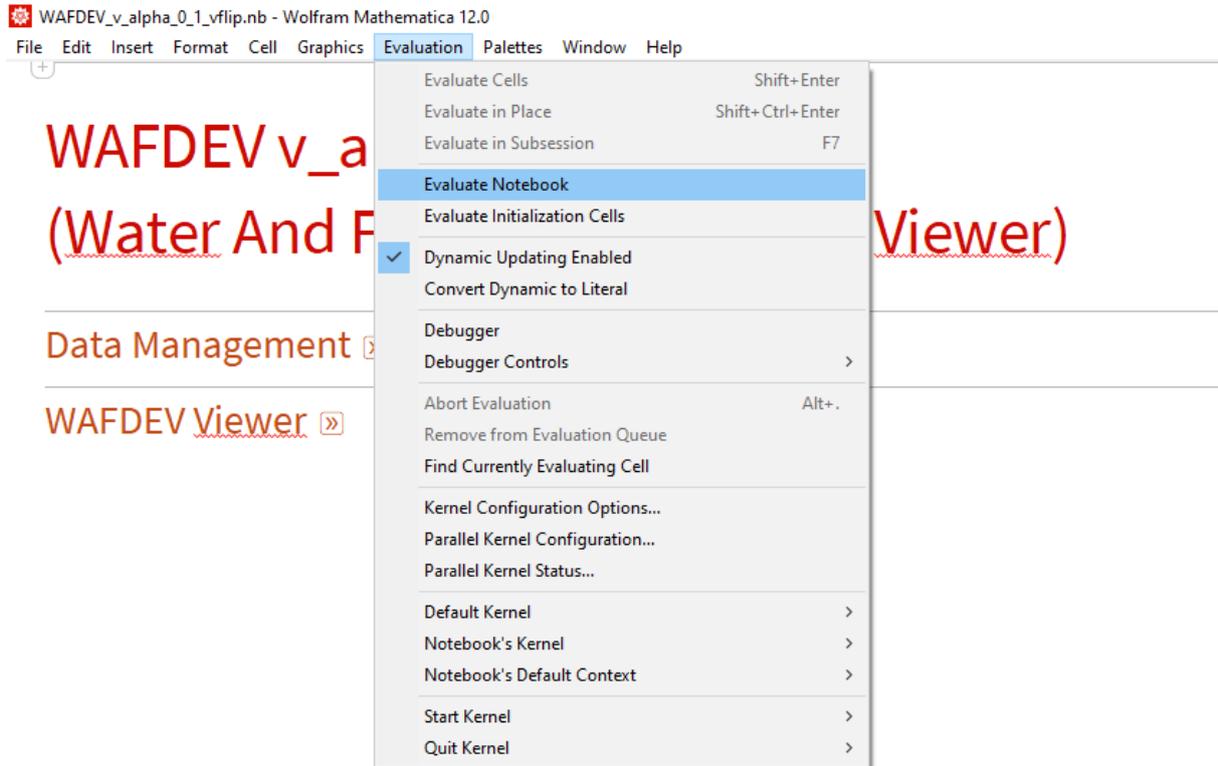
IDDN.FR.001.280006.000.S.P.2020.000.31230

2.1 Présentation générale :

Le logiciel WAFDEV codé sous Mathematica (Wolfram Research, Champaign, IL, USA), permet la quantification et la visualisation dynamique en 3D de 5 biomarqueurs mesurables grâce à un protocole IRM dédié comportant deux séquences 3D en écho de gradient à deux angles de bascule et quatre temps d'écho.

Les cinq biomarqueurs extraits de ces séquences par des ajustements non linéaires sont la fraction de graisse (PDFF) et les temps de relaxation longitudinale et transverse de l'eau et de la graisse (T_{1W} , T_{1F} , T_{2W}^* , T_{2F}^*) et sont calculés voxel par voxel afin de créer des cartographies quantitatives 3D. En plus de ce mode de visualisation, le logiciel permet la visualisation sur les trois plans orthogonaux de l'ensemble des images sources ainsi que le calcul par volume d'intérêt. Des histogrammes de la distribution des valeurs des différents biomarqueurs extraits du volume d'intérêt peuvent être visualisés. Toutes les données de ce volume peuvent être sauvegardées et exportées dans un fichier Excel (.xlsx) avec l'ensemble des données nécessaires au calcul, afin de faciliter le suivi patient et les traitements statistiques.

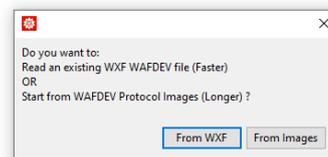
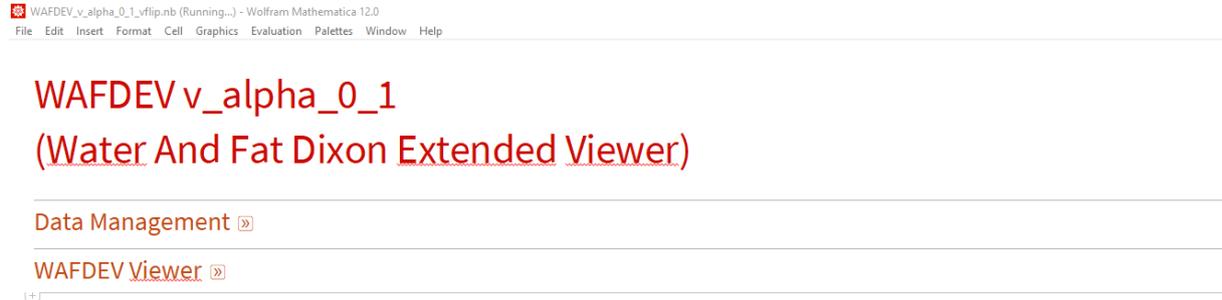
2.2 Ouverture et execution



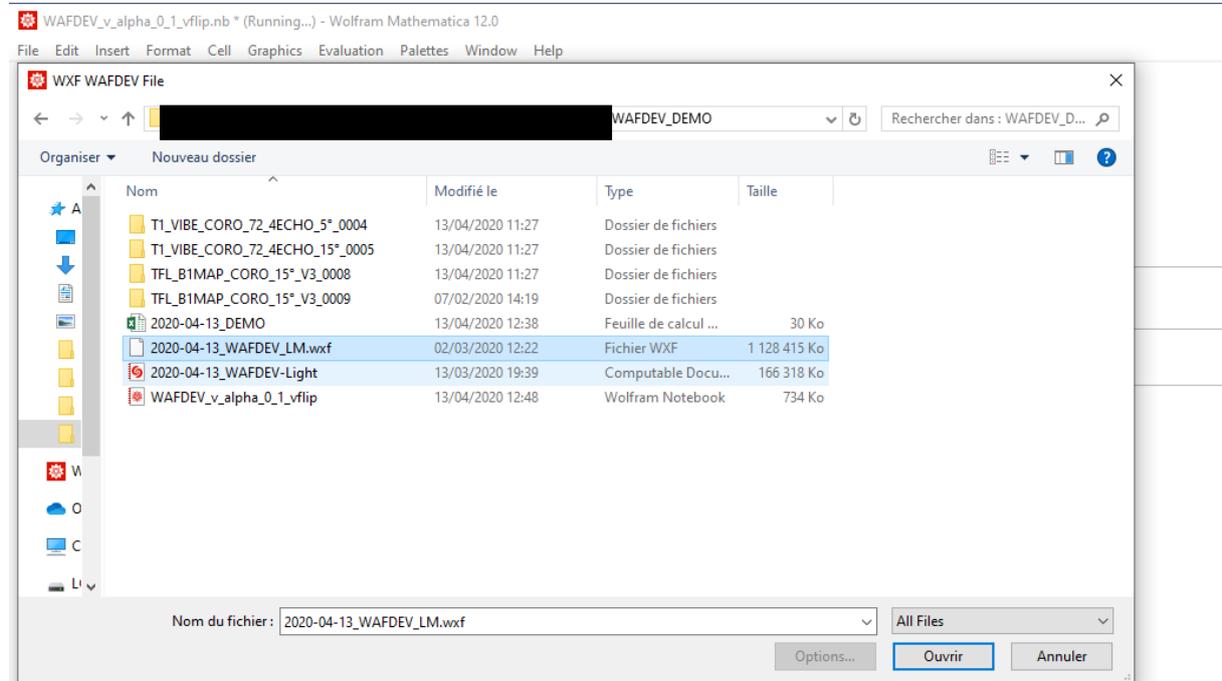
2.3 Data Management

2.3.1 À partir d'un fichier WAFDEV (.wxf) enregistré.

Cliquer sur « From WXF ».



Ouvrir le fichier approprié (ici 2020-04-13_WAFDEV_LM.wxf).

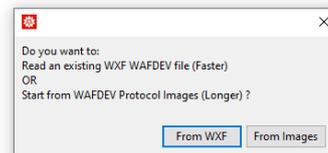
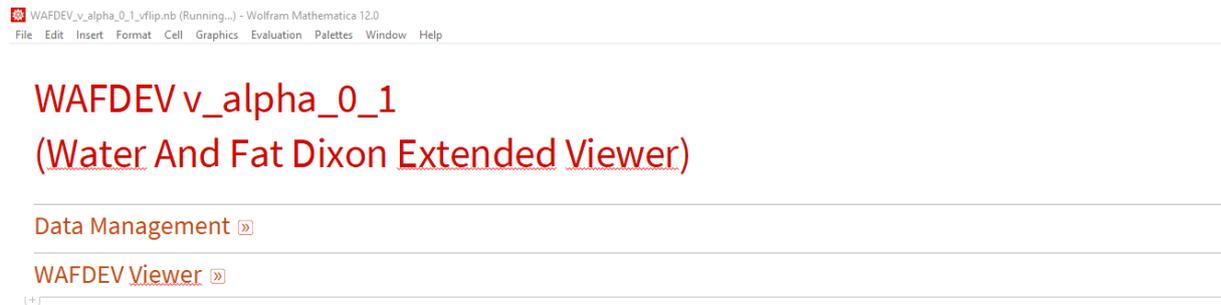


Continuer au point 3 une fois le chargement terminé.

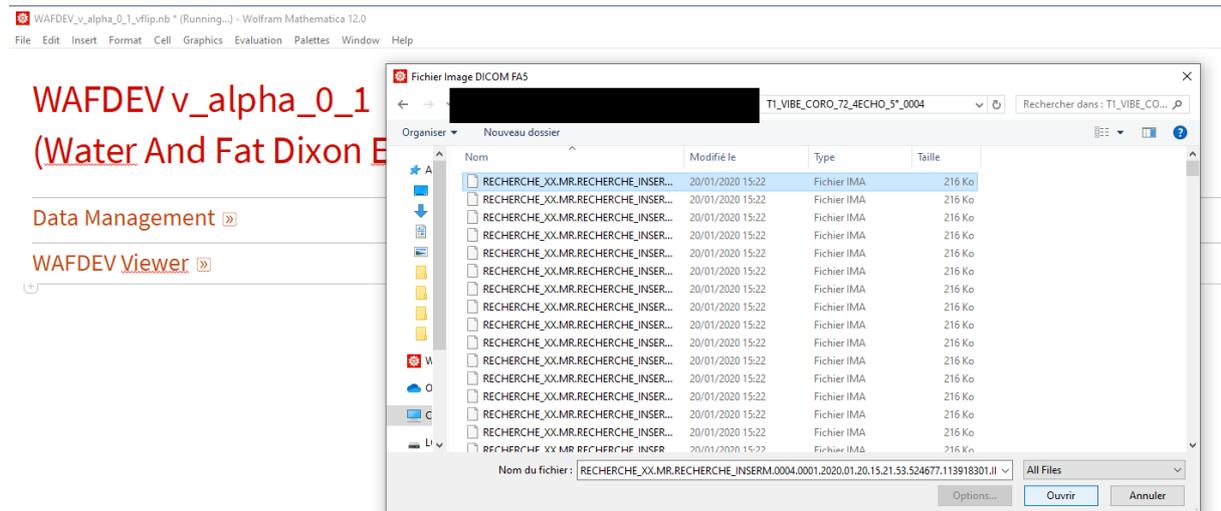
2.3.2 A partir de protocole d'imagerie

Création des cartographie et d'un fichier WAFDEV (.wxf) lié.

Cliquer sur « From Images »

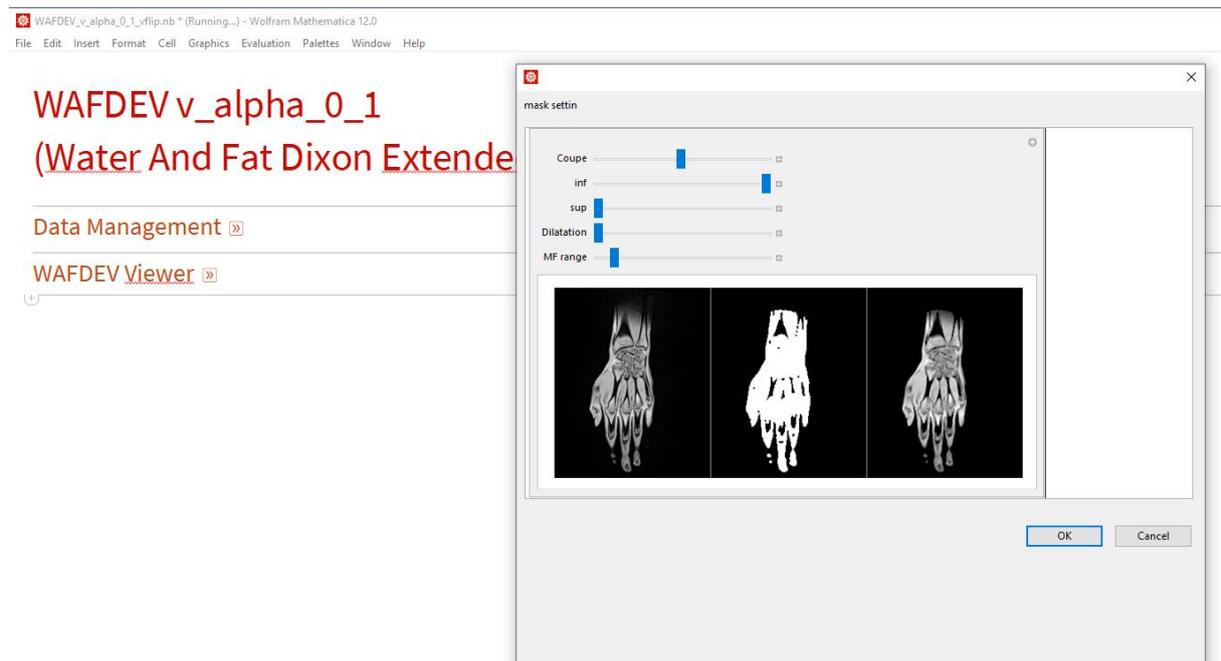


Dans le dossier d'acquisition des images à partir de la séquence multi-écho de gradient brouillé à l'angle de bascule à 5°, sélectionner une des images.

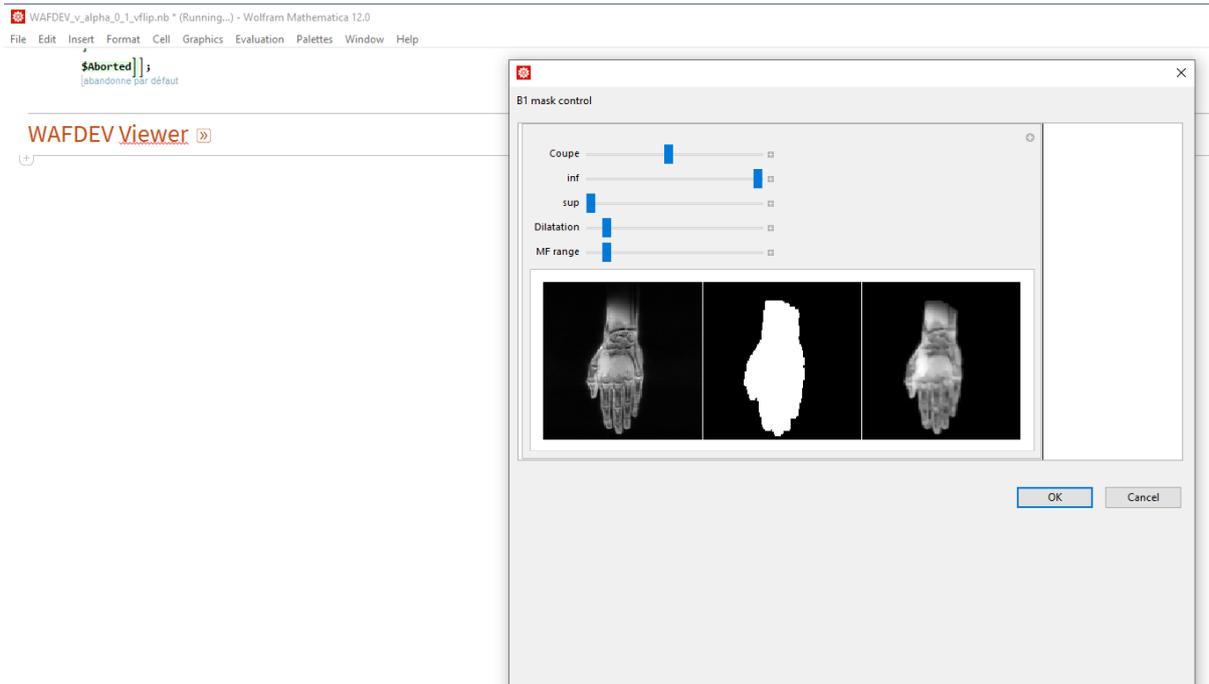


Reproduire l'opération 3 fois supplémentaires dans le dossier à l'angle de bascule à 15° , pour les images brutes de la séquence de cartographie B1, et la cartographie B1 calculée et liée à ces images.

Une fenêtre d'assistant de création de masque s'ouvre automatiquement. Régler les paramètres pour obtenir la base de calcul des données qui convient. Réglages possibles : borne de tolérance d'intensité inférieure et supérieure (« inf » et « sup », normalisée entre 0 et 1), la dilatation du masque (rayon en pixel) et rayon du filtre médian (« MF range », rayon en pixel).



Même procédé que précédemment pour la création de masque sur les acquisitions de cartographie B₁. Le logiciel calcule une fonction 3D de correction d'angle uniquement à partir des données masquées de la cartographie B₁. L'angle corrigé est ensuite extrapolé à partir de cette fonction pour chaque voxel non nul correspondant au point 2.2.3.



Le logiciel calcule ensuite les cartographies de biomarqueurs sur la base des données masquées normalisées. Cela peut prendre un certain temps selon la configuration de la machine utilisée. Compter ~10 ms de calcul par voxel non nul. Une fois terminé, une boîte de dialogue apparaît. Cliquer sur « Yes » vous permettra d'enregistrer l'ensemble des opérations effectuées en un unique fichier de données .WXF *interprétable* par ce même logiciel comme indiqué au point 2.1. Cliquer sur « No » vous permettra d'utiliser les données calculées en cache au point 3. Mais celles-ci seront écrasées une fois le logiciel fermé.

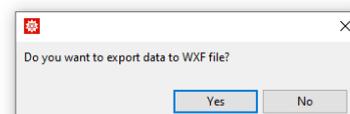
WAFDEV v_alpha_0_1 vflip.nb * (Running...) - Wolfram Mathematica 12.0
File Edit Insert Format Cell Graphics Evaluation Palettes Window Help

WAFDEV v_alpha_0_1

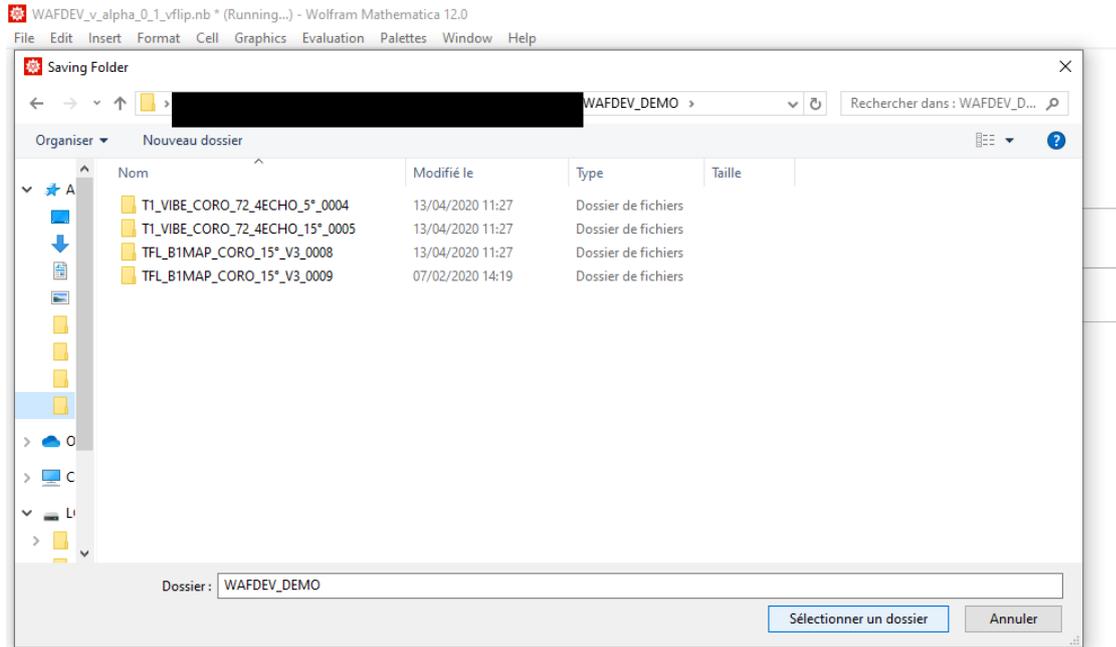
(Water And Fat Dixon Extended Viewer)

Data Management

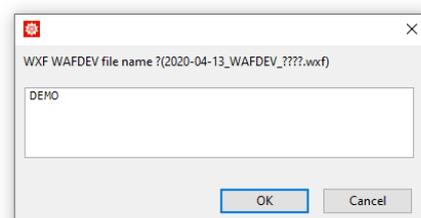
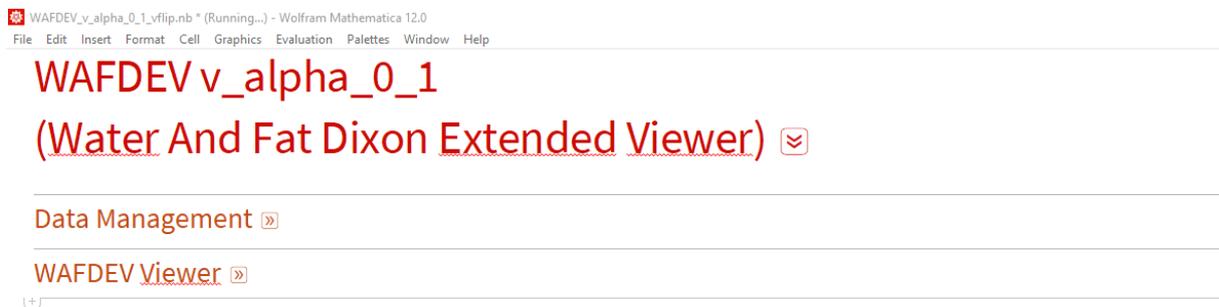
WAFDEV Viewer



Si vous avez cliqué sur « Yes » précédemment, une première fenêtre s'ouvre. Renseigner le dossier de destination du fichier .WXF.



Renseigner ensuite le nom du fichier. Ce nom est pré-formaté sous la forme [année-mois-jour]_WAFDEV_[Objet_entré_dans_la_boîte_de_dialogue].wxf .



2.4 Outil de visualisation paramétrique WAFDEV

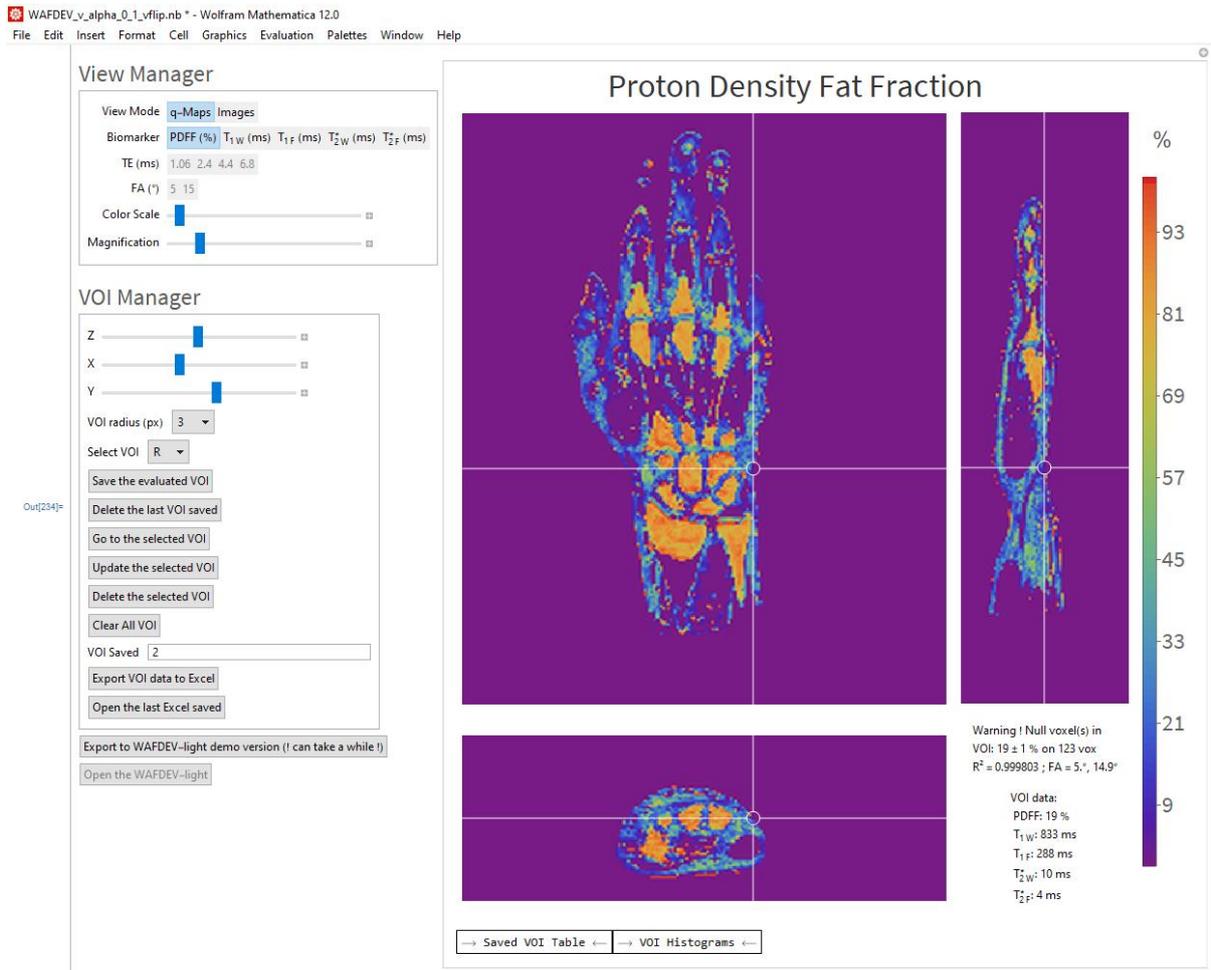
2.4.1 Bloc de visualisation

L'outil de visualisation WAFDEV est entièrement interactif.

La partie commune de visualisation, à gauche des contrôles « View Manager » (voir 3.2) et « VOI Manager » (voir 3.3), comporte 3 plans : la coupe native d'acquisition au centre, la reconstruction horizontale en dessous et la reconstruction verticale sur la gauche ; respectivement appelées Z, X et Y. Ces plans servent aussi de navigation dans l'espace par simple « clic » sur la zone d'intérêt.

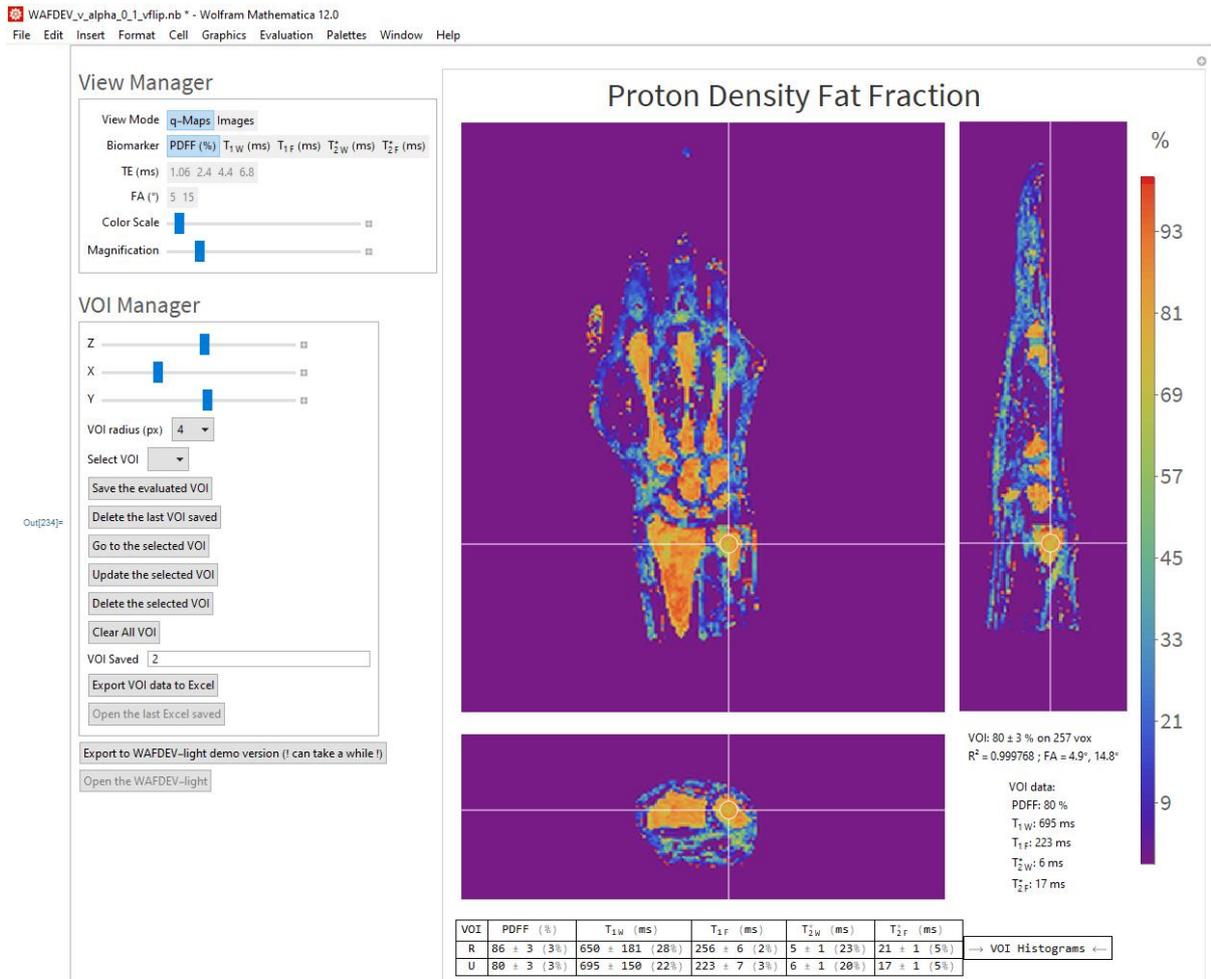
Le mode de visualisation actuel est visible au-dessus de ces plans.

Un résumé de la quantification en temps réel par région d'intérêt (voir 3.2) est visible en bas à droite des 3 plans avec : le détail du paramètre sélectionné avec son incertitude de mesure, le nombre de voxel compris dans la région en cours d'évaluation, le coefficient de détermination R^2 de l'ajustement du modèle, les angles de bascule (FA) corrigés et un résumé des valeurs calculées pour les 5 biomarqueurs (PDFF, T_{1W} , T_{1F} , T_{2^*W} , T_{2^*F}) dans la région d'intérêt. C'est aussi ici qu'est indiqué si un voxel nul se trouve dans la région évalué (voir ci-dessous).



En dessous du plan YZ, les menus déroulant « Saved VOI Table » et « VOI Histograms » sont visibles.

« Saved VOI Table » permet la visualisation d'un tableau des valeurs calculées dans les régions d'intérêt sauvegardées. Les valeurs sont exprimées sous la forme moyenne \pm erreur (coefficient de variation).



« VOI Histograms » permet la visualisation des histogrammes de la distribution des valeurs des voxels dans la région d'intérêt en cours d'évaluation pour chaque biomarqueur.

WAFDEV_v_alpha_0_1_vflip.nb * - Wolfram Mathematica 12.0

File Edit Insert Format Cell Graphics Evaluation Palettes Window Help

Go to the selected VOI

Update the selected VOI

Delete the selected VOI

Clear All VOI

VOI Saved

Export VOI data to Excel

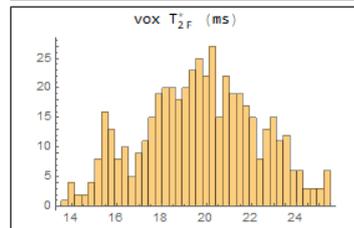
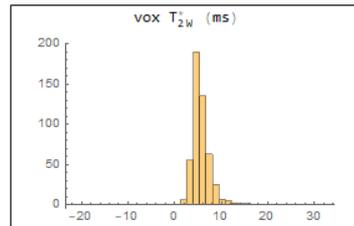
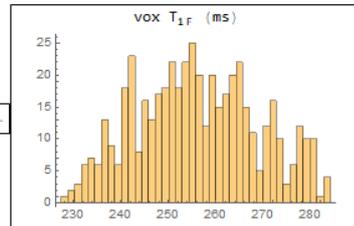
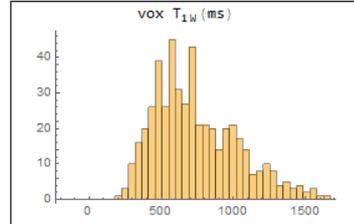
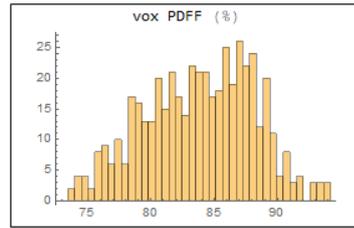
Open the last Excel saved

Out[234]=

Export to WAFDEV-light demo version (! can take a while !)

Open the WAFDEV-light

→ Saved VOI Table ←



2.4.2 « View Manager »

2.4.2.1 Mode « Images », sélectionné dans « View Mode »

WAFDEV_v_alpha_0_1_vflip.nb * - Wolfram Mathematica 12.0
File Edit Insert Format Cell Graphics Evaluation Palettes Window Help

View Manager

View Mode: q-Maps **Images**

Biomarker: PDFF (%) T_{1W} (ms) T_{1F} (ms) T_{2W} (ms) T_{2F} (ms)

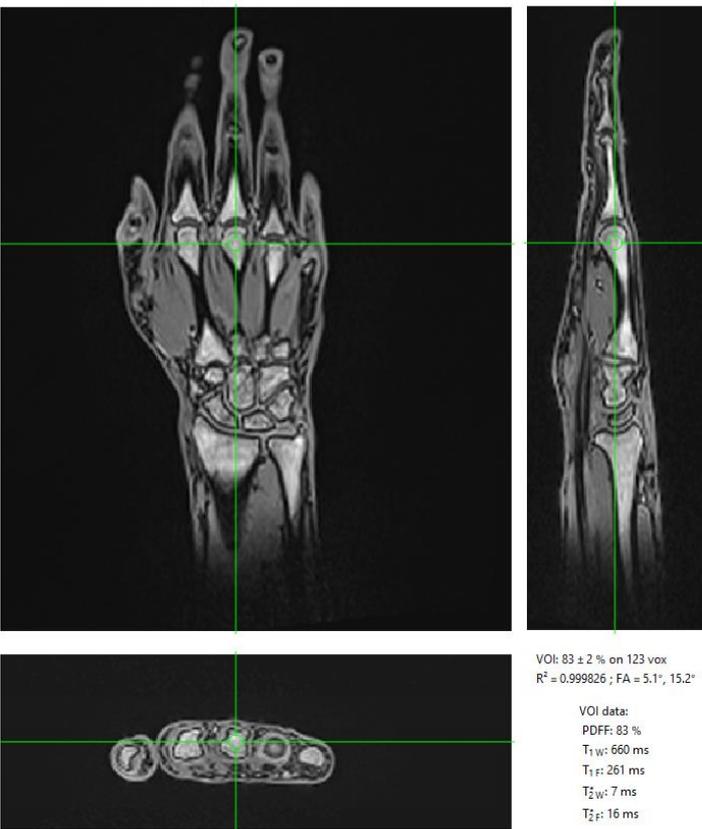
TE (ms): 1.06 2.4 4.4 6.8

FA (°): 5 15

Color Scale:

Magnification:

Images TE = 2.4 ms, FA = 15 °



VOI: $83 \pm 2\%$ on 123 vox
 $R^2 = 0.999826$; FA = 5.1°, 15.2°

VOI data:
PDFF: 83 %
 T_{1W} : 660 ms
 T_{1F} : 261 ms
 T_{2W} : 7 ms
 T_{2F} : 16 ms

→ Saved VOI Table ← → VOI Histograms ←

VOI Manager

Z: X: Y:

VOI radius (px): 3

Select VOI: R

Save the evaluated VOI

Delete the last VOI saved

Go to the selected VOI

Update the selected VOI

Delete the selected VOI

Clear All VOI

VOI Saved: 2

Export VOI data to Excel

Open the last Excel saved

Export to WAFDEV-light demo version (it can take a while !)

Open the WAFDEV-light

« Biomarker » permet d'afficher la valeur détaillée et l'incertitude sur la mesure du biomarqueur sélectionné (cartouche en bas à droite).

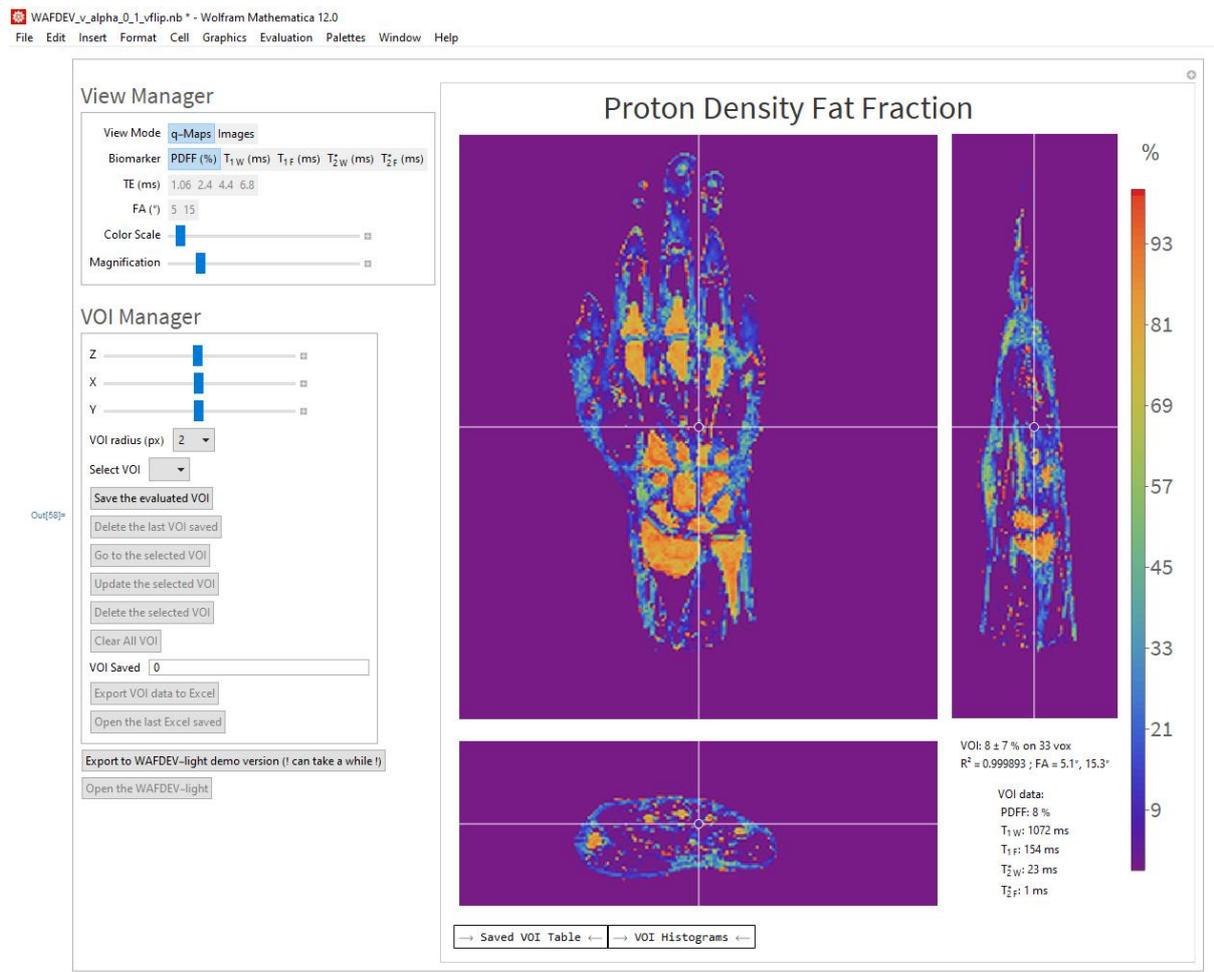
« TE » permet de changer le contraste en fonction du temps d'écho. Le protocole habituel à 1,5 T, 4 points Dixon, comporte un contraste TE minimum (1,06 ms), un contraste en phase (4,4 ms) et deux contrastes en opposition de phase (2,4 et 6,8 ms) en fonction du déphasage eau/graisse.

« FA » permet de changer le contraste en fonction de l'angle de bascule entre 5° (faible contraste muscle/moelle) et 15° (fort contraste muscle/moelle).

« Color Scale » est désactivé dans ce mode.

« Magnification » permet de changer la taille intrinsèque des éléments de visualisation.

2.4.2.2 Mode « q-Maps »



« Biomarker » permet de changer la cartographie générée affichée (PDFF, T_{1W} , T_{1F} , T_{2W}^* , T_{2F}^*), la barre de légende de couleur associée à droite de la visualisation, ainsi que la valeur détaillée et permet de voir l'incertitude du biomarqueur sélectionné.

« TE » et « FA » sont désactivés dans ce mode.

« Color Scale » permet de changer l'échelle de couleur de la cartographie et de la barre de légende de couleur associée.

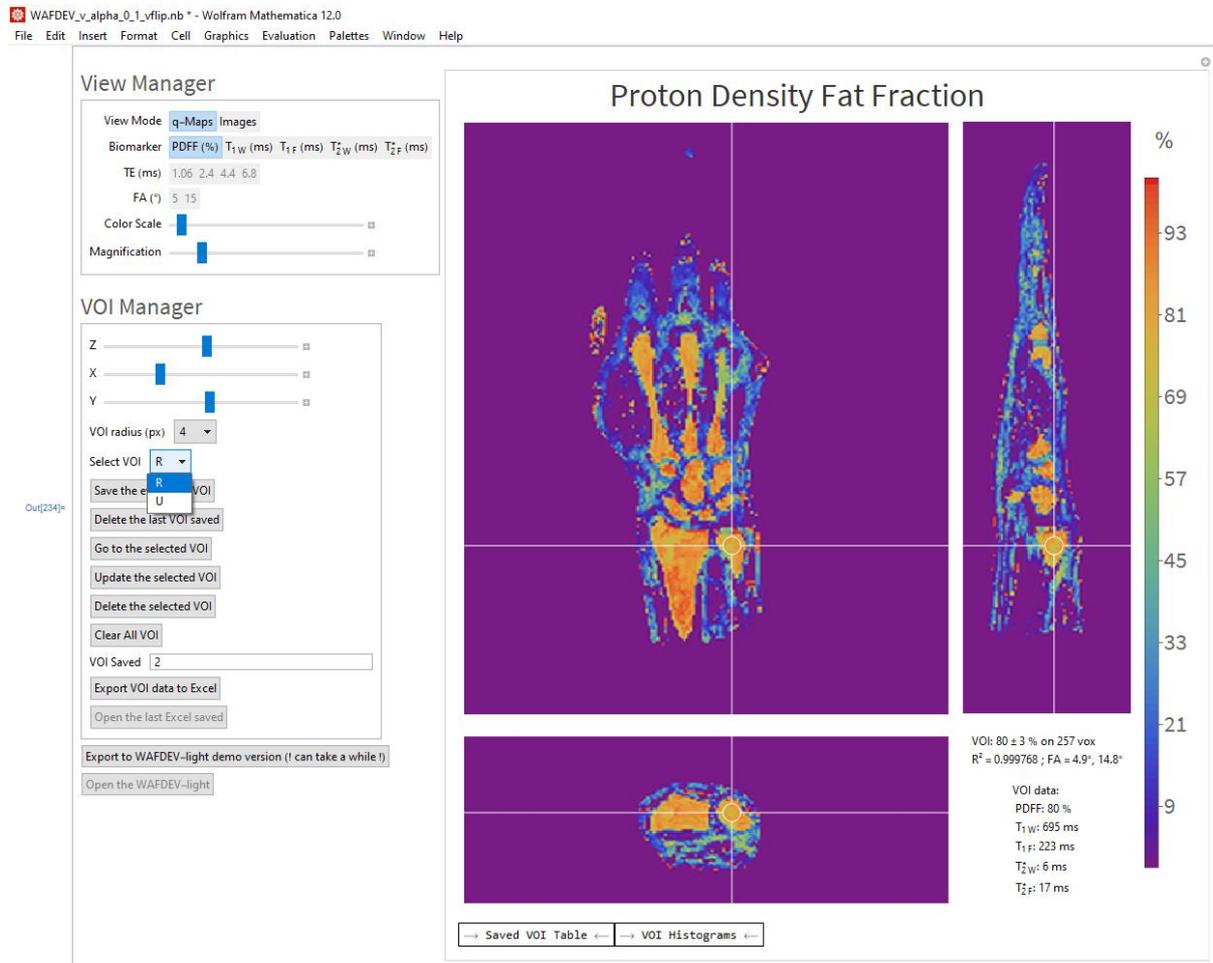
« Magnification » permet de changer la taille intrinsèque des éléments de visualisation.

2.4.3 « VOI Manager »

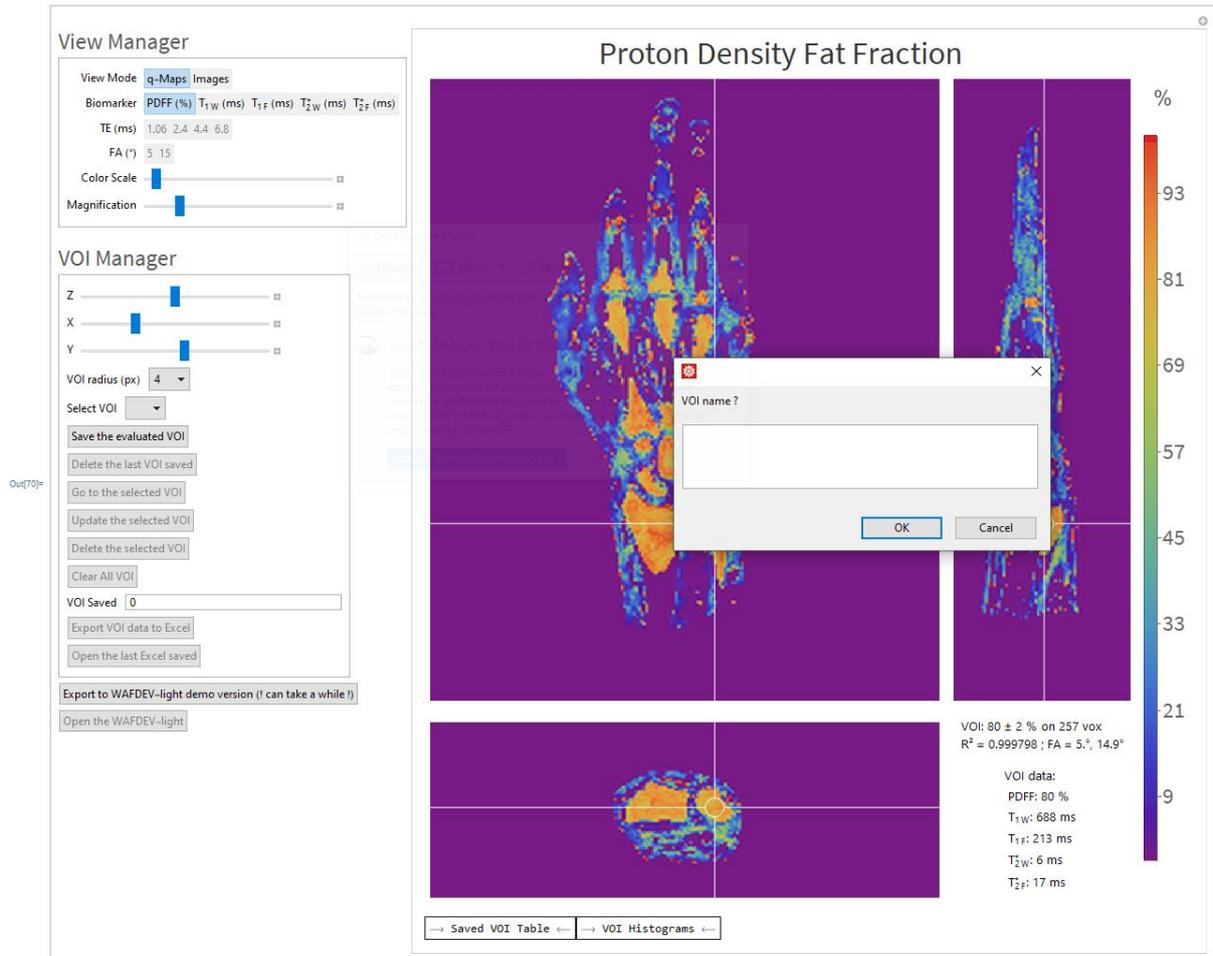
« Z », « X », « Y » sont les coordonnées en pixel de la position du centre du volume d'intérêt. Ces valeurs s'actualisent automatiquement en cliquant sur les différents plans ou peuvent être ajustées individuellement via les curseurs.

« VOI radius » change le rayon en pixel de la région d'intérêt à évaluer.

« Select VOI » permet de sélectionner une région d'intérêt enregistrée.



« Save the evaluated VOI » permet d'enregistrer la région d'intérêt en cours d'évaluation. Une fenêtre s'affiche pour lui attribuer un nom.



Note : les boutons suivants sont désactivés si aucune région d'intérêt n'a été enregistrée.

« Delete the last VOI saved » permet de supprimer la dernière région d'intérêt enregistrée.

« Go to the selected VOI » permet de se déplacer à l'emplacement de la région d'intérêt enregistrée. Le rayon de la région est également pris en compte.

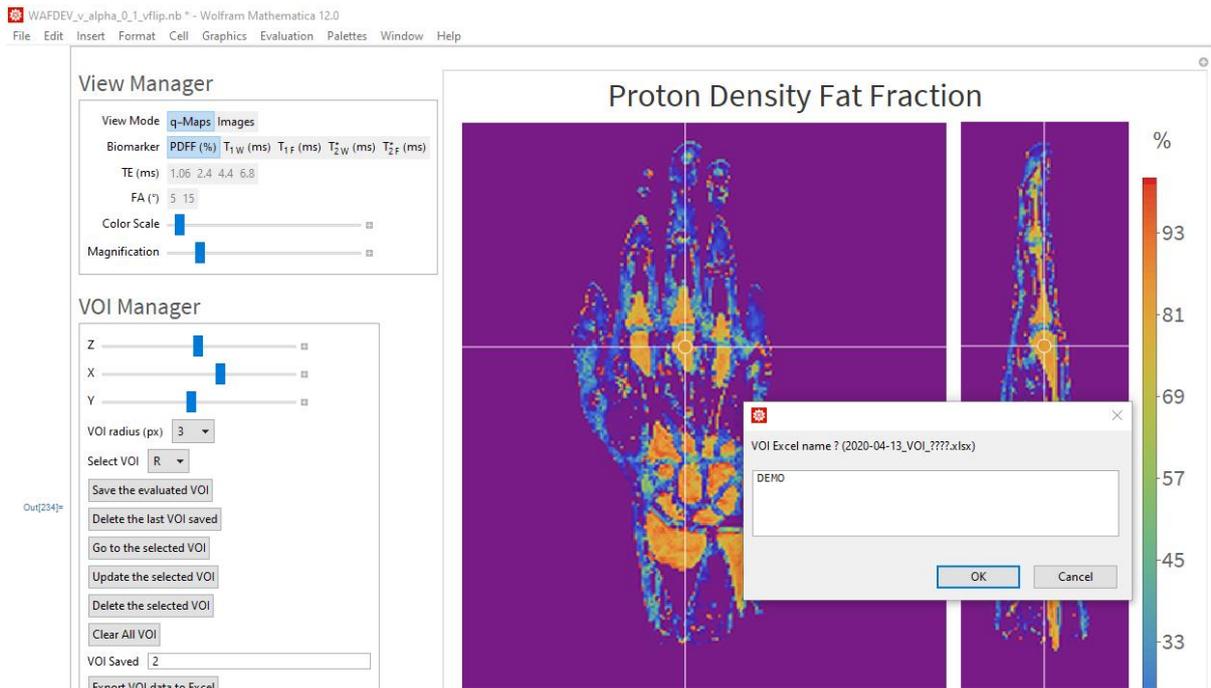
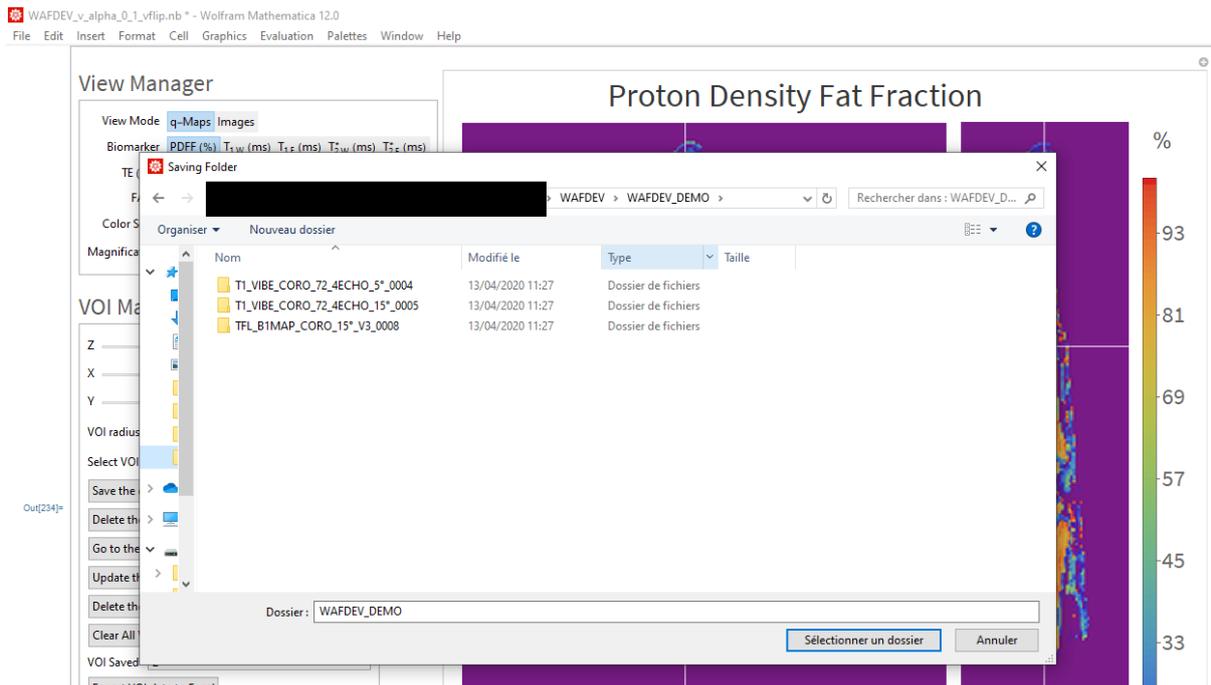
« Update the selected VOI » met à jour la région d'intérêt sélectionnée avec celle cours d'évaluation. Un nouveau nom est demandé.

« Delete the selected VOI » supprime la région d'intérêt sélectionnée.

« Clear All VOI » supprime toutes les régions d'intérêt enregistrées.

« VOI Saved » décompte toutes les régions enregistrées.

« Export VOI data to Excel » permet l'exportation des informations détaillées de toutes les régions d'intérêt enregistrées dans un fichier Excel. Un dossier de destination et un nom pré-formaté sous la forme [année-mois-jour]_VOI_[Objet_entré_dans_la_boîte_de_dialogue].xlsx sont demandés.



« Open the last Excel saved » permet d'ouvrir le dernier fichier Excel enregistré. Il se présente comme ci-dessous.

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P |
|----|---|--|-----------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | VOI | U | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | VOI Coordinates | {39, 115, 73} | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | VOI Radius | 4 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Nbr of Voxels | 257 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Method: | Constrain 1 - FA5IP/FA15IP > 0.2927 - 7.4291 (4.94542Pi/180 - Pi/36) | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Number of Fat Peak | 4 | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | TR | 8,21 | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | TE | {1.06, 2.4, 4.4, 6.8} | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Formatted data [fa5_te1->n,fa15_te1->n] | {0.5830422865851763, 0.3891850199427006, 0.48566826938961905, 0.24677745933192646, 1., 0.7303291419099763, 0.7878994244026861, 0.47389334908636244} | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | R ² | 0,999768 | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | With flip angle correction, FAc = | {4.945419296329342, 14.836257888988037} | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | | Mean | Std Error | Confidence Interval | | | | | | | | | | | | |
| 14 | PDF (%) | 79,66844 | 2,586596 | {68.53922191229938, 90.79766735739784} | | | | | | | | | | | | |
| 15 | T1w (ms) | 694,5871 | 150,1014 | {48.753063938460514, 1340.4212031634488} | | | | | | | | | | | | |
| 16 | T1f (ms) | 223,1781 | 7,273421 | {191.88306434492705, 254.47307124823635} | | | | | | | | | | | | |
| 17 | T2*W (ms) | 6,060628 | 1,232492 | {0.7576421297515603, 11.363612920621115} | | | | | | | | | | | | |
| 18 | T2*F (ms) | 17,12536 | 0,863695 | {13.409182729523149, 20.841546198673253} | | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | Voxels histograms data | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | PDF (%) | {67.76513824301693, 77.68740163969443, 86.2406687937857, 88.52058399761644, 71.368636914169, 80.16756379259627, 85.96005216388394, 88.72195693397754, | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | T1w (ms) | {924.4412558314231, 713.5628608979229, 297.62128856696194, 413.0386576783724, 788.1231933117471, 744.6100160760989, 357.83857305544734, 400.0995124375, | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | T1f (ms) | {164.42339329465887, 172.69210512178978, 204.5153876540684, 200.5112343039915, 169.2571814528059, 187.33409034511698, 198.08987609082217, 204.48720423, | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | T2*W (ms) | {4.8468218767662306, 6.021624626476812, 5.998192409638872, 7.511773928576755, 5.238090703648394, 7.284191033648901, 6.144367220195514, 28.066519775182, | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | T2*F (ms) | {17.108146530817223, 17.912299993948781, 18.03183516918591, 15.292529716581004, 16.857105405831238, 18.054187462081156, 16.164800226745665, 18.86690745, | | | | | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | | | | | | | |

Chaque onglet correspond à une région.

« Export to WAFDEV-light demo version » permet d'exporter l'outil de visualisation WAFDEV sous une forme de démonstration en format .CDF. L'ensemble des données y sera encapsulé, y compris les volumes d'intérêt enregistrés. Ce format de démonstration garde ses fonctionnalités interactives mais se retrouve privé de toute capacité d'édition ou de création.

Il est possible de lire ce format grâce à la licence gratuite de Wolfram Player : <https://www.wolfram.com/player/>

« Open the WAFDEV-light » ouvre le WAFDEV-light généré.

2020-03-13_WAFDEV-Light_Paper.cdf - Wolfram CDF Player
File Edit Window Help

WOLFRAM CDF Player Find 100%

View Manager

View Mode: q-Maps Images

| Biomarker | PDF (%) | T _{1w} (ms) | T _{1f} (ms) | T _{2w} (ms) | T _{2f} (ms) |
|-----------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| TE (ms) | 1.06 | 2.4 | 4.4 | 6.8 | |
| FA (°) | 5 | 15 | | | |

Color Scale

Magnification

VOI Manager

Z

X

Y

VOI radius (px): 2

Select VOI: P1V

Save the evaluated VOI

Delete the last VOI saved

Go to the selected VOI

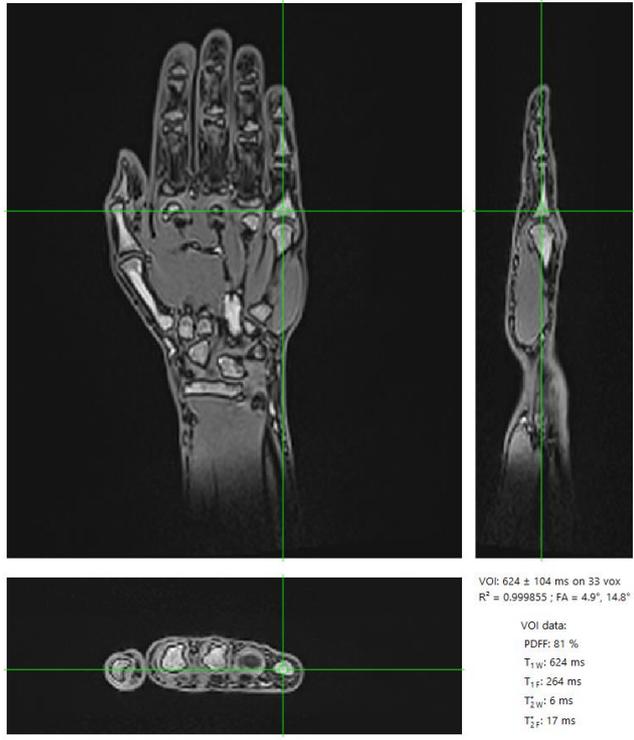
Update the selected VOI

Delete the selected VOI

Clear All VOI

VOI Saved: 26

Images TE = 2.4 ms, FA = 15 °



VOI: 624 ± 104 ms on 33 vox
R² = 0.999855 ; FA = 4.9°, 14.8°

VOI data:

| | |
|-------------------|--------|
| PDF: | 81 % |
| T _{1w} : | 624 ms |
| T _{1f} : | 264 ms |
| T _{2w} : | 6 ms |
| T _{2f} : | 17 ms |

→ Saved VOI Table ← → VOI Histograms ←

Résumé

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une application majeure de la physique quantique accessible à l'échelle macroscopique. Elle permet, dans le cadre de son utilisation en santé, d'imager les organes internes d'un patient en fournissant des contrastes paramétrables en fonction de la localisation et/ou de la pathologie étudiée. Il est possible de passer de ces images résolues et contrastées à une imagerie quantitative, et donc à une caractérisation tissulaire précise.

Dans la pratique clinique néanmoins, l'IRM quantitative, n'est que marginalement utilisée. Cela vient principalement du fait que ces méthodes de caractérisation tissulaire prennent un temps précieux à la fois lors de l'acquisition, mais également pour le post-traitement nécessaire à l'extraction des paramètres quantitatifs. Néanmoins, l'information plus riche et synthétique extraite fera, à terme, gagner un temps précieux au praticien.

L'objectif de ces travaux de thèse est donc de proposer une mise en œuvre de méthodes de quantification qui ne nécessitent pas le recours à des agents de contrastes dont l'utilisation peut être contre-indiquée. Ces méthodes comprennent notamment la quantification des temps de relaxation caractéristiques des tissus, de leurs différentes composantes comme la fraction de graisse, mais également de leurs paramètres de diffusion et de perfusion. Les méthodes de quantification proposées dans ce travail de thèse seront confrontées aux contraintes cliniques et des outils permettant une extraction plus simple et rapide des biomarqueurs quantifiés sont proposés. Ces méthodes sont illustrées ici dans des localisations anatomiques de la plus à la moins contraignante, allant de l'imagerie thoracique à celle du poignet en passant par le rachis lombaire.

Abstract

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a core application of quantum physics available at the macroscopic scale. This modality, in its field of medical application, is used to image the internal organs of a patient by acquiring different customizable contrasts depending on the localization and/or the pathology of interest. From these spatially resolved and contrasted images, it is possible to access quantitative imaging and therefore precise tissue characterization.

In clinical routine, however, quantitative MRI is hardly used. This fact is mainly due to the time required for, on the one hand, longer data acquisition and, on the other hand, the post-processing necessary to extract the quantitative parameters of these acquisitions. However, the additional, complete and synthetic information from quantitative MRI could ultimately save physicians time.

The aim of this PhD work was to propose an implementation of quantification methods that do not require the use of contrast agents, their use being sometimes contraindicated. The methods presented allow the quantification of the relaxation times of tissues, as well as their other characteristics such as the proton density fat fraction, their diffusion and perfusion parameters. The quantification methods proposed in this thesis took into account the clinical constraints and tools allowing a simpler and faster extraction of quantified biomarkers were developed. These methods have been applied in anatomical locations ranging from the most to the least demanding, namely in thoracic, lumbar and wrist imaging.

Titre : Imagerie multi-paramétrique par résonance magnétique : outils et méthodes non-invasives pour la pratique clinique.

Mots clés : IRM ; Quantitative ; Radiologie ; Thorax ; Moelle osseuse

Résumé : L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une application majeure de la physique quantique accessible à l'échelle macroscopique. Elle permet, dans le cadre de son utilisation en santé, d'imager les organes internes d'un patient en fournissant des contrastes paramétrables en fonction de la localisation et/ou de la pathologie étudiée. Il est possible de passer de ces images résolues et contrastées à une imagerie quantitative, et donc à une caractérisation tissulaire précise.

Dans la pratique clinique néanmoins, l'IRM quantitative, n'est que marginalement utilisée. Cela vient principalement du fait que ces méthodes de caractérisation tissulaire prennent un temps précieux à la fois lors de l'acquisition, mais également pour le post-traitement nécessaire à l'extraction des paramètres quantitatifs. Néanmoins, l'information plus riche et synthétique extraite fera, à terme, gagner un temps précieux au praticien.

L'objectif de ces travaux de thèse est donc de proposer une mise en oeuvre de méthodes de quantification qui ne nécessitent pas le recours à des agents de contrastes dont l'utilisation peut être contre-indiquée. Ces méthodes comprennent notamment la quantification des temps de relaxation caractéristiques des tissus, de leurs différentes composantes comme la fraction de graisse, mais également de leurs paramètres de diffusion et de perfusion. Les méthodes de quantification proposées dans ce travail de thèse seront confrontées aux contraintes cliniques et des outils permettant une extraction plus simple et rapide des biomarqueurs quantifiés sont proposés. Ces méthodes sont illustrées ici dans des localisations anatomiques de la plus à la moins contraignante, allant de l'imagerie thoracique à celle du poignet en passant par le rachis lombaire.

Title : Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging: non-invasive methods and tools for clinical practice.

Keywords : MRI; Quantitative; Radiology; Thorax; Bone Marrow

Abstract : Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a core application of quantum physics available at the macroscopic scale. This modality, in its field of medical application, is used to image the internal organs of a patient by acquiring different customizable contrasts depending on the localization and/or the pathology of interest. From these spatially resolved and contrasted images, it is possible to access quantitative imaging and therefore precise tissue characterization.

In clinical routine, however, quantitative MRI is hardly used. This fact is mainly due to the time required for, on the one hand, longer data acquisition and, on the other hand, the post-processing necessary to extract the quantitative parameters of these acquisitions. However, the additional, complete and synthetic information from quantitative MRI could ultimately save physicians time.

The aim of this PhD work was to propose an implementation of quantification methods that do not require the use of contrast agents, their use being sometimes contraindicated. The methods presented allow the quantification of the relaxation times of tissues, as well as their other characteristics such as the proton density fat fraction, their diffusion and perfusion parameters. The quantification methods proposed in this thesis took into account the clinical constraints and tools allowing a simpler and faster extraction of quantified biomarkers were developed. These methods have been applied in anatomical locations ranging from the most to the least demanding, namely in thoracic, lumbar and wrist imaging.