

Hépatopathies chroniques: Méthodes de quantification en IRM à 1,5 T et 3,0 T pour le diagnostic et le suivi

--

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTER-DISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE

--

pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

--

Spécialité: Ingénierie biologique et médicale, Biotechnologie

--

soutenue publiquement le 10 Décembre 2012 par

M. Benjamin LEPORQ

--

La composition du Jury est la suivante:

Rapporteurs:	M. Christophe AUBE	<i>PU-PH</i>
	M. David BENDAHAN	<i>Directeur de recherche CNRS</i>
Examineurs:	M. Bernard VAN BEERS	<i>PU-PH</i>
	M. Yves GANDON	<i>PU-PH</i>
	M. Jérôme DUMORTIER	<i>PU-PH</i>
	M. Hervé SAINT-JALMES	<i>PU-PH</i>
Directeurs de thèse:	M. Olivier BEUF	<i>Directeur de recherche CNRS</i>
	M. Frank PILLEUL	<i>PU-PH</i>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Secrétaire Général	M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Administrateur provisoire : M. le Professeur G. KIRKORIAN
UFR d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA.
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. De MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme le Professeur H. PARROT
Département GEP	Directeur : M. N. SIAUVE
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : Mme S. FLECK
Département Sciences de la Terre	Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. COLLIGNON
Observatoire de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. C. VITON
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. R. BERNARD
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : Mme la Professeure V. MAUME-DESCHAMPS

RESUME

La fibrose hépatique est la complication de toutes les hépatopathies chroniques et la cirrhose, correspondant à son stade évolué, est responsable d'une importante morbi-mortalité. En lien avec l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2, des syndromes métaboliques et de l'obésité l'incidence de la stéatose hépatique non-alcoolique a considérablement augmentée au cours de ces 10 dernières années pour devenir la première cause d'hépatopathies chroniques dans les pays industrialisés. Face à une méthode de référence invasive pour le diagnostic et exposée à une importante variabilité inter et intra-observateur, aux erreurs d'échantillonnage ainsi qu'à un coût élevé, il existe un besoin clinique pour concevoir des méthodes non-invasives pour le diagnostic et le suivi des hépatopathies chroniques. Ainsi, l'objectif de ces travaux de thèse, était de proposer une méthodologie complète permettant la quantification de la graisse intra-hépatique et la quantification de la fibrose par IRM à 1,5 et 3,0 T.

Pour la quantification de la fibrose, une méthode permettant la réalisation de cartographies des paramètres hémodynamiques hépatiques en imagerie de perfusion a été développée à 1,5 T. Ensuite, dans l'idée d'utiliser une approche multiparamétrique, nous avons optimisé un protocole permettant l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel (IVIM) sur le foie afin de l'associer à l'imagerie de perfusion à 3,0 T. Concernant la quantification de la graisse intra-hépatique, une méthode incluant une correction des effets des temps de relaxation par estimation séparée des valeurs de T_1 et T_2^ des protons de l'eau et des lipides, une prise en compte des 5 composantes spectrales principales des lipides, ainsi qu'une procédure permettant la levée de l'ambiguïté des composantes dominantes a été développée et évaluée à 1,5 et 3,0 T.*

Les paramètres hémodynamiques hépatiques quantifiés, en particulier le débit portal et l'index de perfusion hépatique, permettent d'établir la distinction entre l'absence de fibrose, une fibrose débutante, une fibrose avancée et une cirrhose. Pour la quantification de la graisse, la fraction volumique de graisse (FVG) donnée par notre méthode permet de quantifier de manière précise la quantité de graisse intra-hépatique en s'affranchissant des différents facteurs pouvant biaiser l'estimation. Par ailleurs, la FVG permet la distinction entre les différents stades histologiques de stéatose avec une excellente sensibilité/spécificité. L'association de l'imagerie de perfusion avec l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel est en cours d'évaluation à travers l'étude HEPATOMAP qui combine toute la méthodologie développée. Les résultats préliminaires de cette étude ont déjà permis de montrer que l'association entre l'IVIM et la méthode de quantification de la graisse permet de distinguer entre la stéatose pure et la stéato-hépatite.

ABSTRACT

Liver fibrosis is the main complication of chronic liver diseases, and cirrhosis, corresponding to the end-stage of fibrosis, is an important cause of morbi-mortality. The incidence increase of diabetes, metabolism disorders and obesity involve an increase of NAFLD which became the first cause of chronic liver disease in western countries. Since liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of chronic liver diseases, inherent risks, intra- and inter-observer variability associated to an important cost motivate a clinical need to develop non-invasive methods for chronic liver disease assessment. Thus, the aim of this PhD thesis was to develop a method allowing the quantification of fat liver content and liver fibrosis using MRI at 1.5 and 3.0 T.

For liver fibrosis quantification a method allowing liver perfusion parameters mapping using a MR dynamic contrast enhanced method was developed at 1.5 T. Then, in order to use a multi-parametric approach, a protocol allowing intra-voxel incoherent motion imaging (IVIM) was optimized at 3.0T. The aim was to combine liver perfusion imaging and IVIM. Regarding liver fat content quantification, a method including a correction of relaxation time effects using a disjointed estimation of T_1 and T_2^ relaxation times of fat and water, accounting for the NMR spectrum of fat and resolving the dominant component ambiguity problem was developed.*

Liver perfusion parameters, in particularly portal perfusion and hepatic perfusion index were found relevant to make the distinction between no fibrosis, non-advanced fibrosis, advanced fibrosis and cirrhosis. About liver fat content quantification, fat volume fraction (FVF) given by our method allowed to quantify liver fat content accurately without cofounding factor-related bias. Moreover, FVF allowed diagnosing histological grade of steatosis with an excellent sensitivity/specificity. Combination of liver perfusion imaging and IVIM is actually under evaluation through the HEPATOMAP study using all the methodology developed through this PhD thesis. Preliminary results of this study have shown that the combination of information acquired with both the fat quantification and IVIM methods could allow distinction between NAFLD and NASH.

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	11
I. CONTEXTE CLINIQUE ET SCIENTIFIQUE	17
I.A: LES HEPATOPATHIES CHRONIQUES ET LA METHODE DE REFERENCE POUR LE DIAGNOSTIC	19
I.A.1/ <i>Le foie</i>	21
I.A.1.1/ Anatomie hépatique	21
I.A.1.1.1/ Approche morphologique	21
I.A.1.1.2/ Approche fonctionnelle de Couinaud	26
I.A.1.1.3/ Anatomie fonctionnelle	28
I.A.1.2/ Physiologie hépatique	30
I.A.2/ <i>La fibrose hépatique</i>	32
I.A.2.1/ Etiologies	32
I.A.2.2/ Physiopathologie de la fibrose	33
I.A.3/ <i>La cirrhose hépatique</i>	36
I.A.3.1/ Définition	36
I.A.3.2/ Epidémiologie	36
I.A.3.3/ Physiopathologie de la cirrhose et ses complications	37
I.4.3.3.1/ L'hypertension portale et ses complications	37
I.4.3.3.2/ L'encéphalopathie hépatique	38
I.4.3.3.3/ L'hépatocarcinome	39
I.4.3.3.4/ L'ictère	39
I.4.3.3.5/ Classification de la cirrhose	39
I.A.4/ <i>La Stéatose hépatique</i>	41
I.A.4.1/ Définition	41
I.A.4.2/ Epidémiologie	42
I.A.4.3/ Etiologies	43
I.A.4.4/ Physiopathologie	43
I.A.5/ <i>La ponction biopsie hépatique</i>	46
I.A.5.1/ Description	46
I.A.5.2/ Les scores semi-quantitatifs	47
I.A.5.3/ Les limites de la ponction-biopsie hépatique	48
I.B: L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	51
I.B.1/ <i>La résonance magnétique nucléaire</i>	53
I.B.1.1/ Approche quantique	53
I.B.1.2/ Approche classique	58
I.B.2/ <i>De la RMN à l'IRM</i>	62
I.B.2.1/ Les phénomènes de relaxation	62
I.B.2.2/ Le signal RMN	64

I.B.2.3/ Les constantes de temps	65
I.B.2.4/ Formation de l'image de RM	65
I.B.2.4.1/ Sélection des plans de coupes	66
I.B.2.4.2/ Codage de phase et de fréquence	67
I.B.2.5/ Les séquences IRM	68
I.B.2.5.1/ La séquence d'écho de spin.....	68
I.B.2.5.2/ Les séquences d'inversion-récupération et d'échos de spin rapides.....	72
I.B.2.5.3/ La séquence écho de gradient.....	72
I.B.2.5.4/ La séquence FLASH	75
I.B.2.5.5/ La séquence turbo-FLASH	77
I.B.2.5.6/ L'écho de gradient et le déplacement chimique	78
I.B.2.5.7/ La séquence EPI.....	81
I.B.2.5.8/ L'EPI pour l'imagerie de diffusion	83

II. QUANTIFICATION NON INVASIVE DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES: ETAT DE L'ART**89**

II.A : QUANTIFICATION NON-INVASIVE DE LA STEATOSE HEPATIQUE	91
II.A.1/ <i>L'échographie pour la quantification de la stéatose</i>	93
II.A.1.1/ Evaluation qualitative en routine	93
II.A.1.2/ Approche semi-quantitative fondée sur le calcul de l'index hépato-rénal	94
II.A.1.3/ Approche semi-quantitative basée sur le taux d'atténuation.....	95
II.A.1.4/ Les approches multi-paramétriques.....	97
II.A.2/ <i>La tomодensitométrie pour la quantification de la stéatose</i>	100
II.A.3/ <i>L'IRM pour la quantification de la stéatose</i>	105
II.A.3.1/ Quantification semi-quantitative	105
II.A.3.1.1/ Les méthodes utilisant des impulsions sélectives/destructives de la graisse	105
II.A.3.1.2/ Les méthodes Dixon 2 points	107
II.A.3.2/ Vers une quantification absolue de la graisse intra-hépatique.....	110
II.A.3.2.1/ Les facteurs biaisant la quantification absolue de la graisse	110
II.A.3.2.2/ Les méthodes basées sur le déplacement chimique de second type et utilisant le signal en magnitude	115
II.A.3.2.3/ Les méthodes basées sur le déplacement chimique de second ordre et utilisant le signal complexe.	118
II.B : QUANTIFICATION NON-INVASIVE DE LA FIBROSE HEPATIQUE	125
II.B.1/ <i>Les méthodes fondées sur l'élastographie</i>	127
II.B.1.1/ L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan)	128
II.B.1.1.1/ Principe du Fibroscan	128
II.B.1.1.2/ Performances diagnostiques du Fibroscan pour la quantification de la fibrose.....	128
II.B.1.2/ L'élastographie par Résonance Magnétique (ERM).....	130
II.B.1.2.1/ Principe de l'ERM	130
II.B.1.2.2/ Performances diagnostiques de l'ERM hépatique dans la quantification de la fibrose	133
II.B.2/ <i>L'IRM de diffusion pour la quantification de la fibrose hépatique</i>	138

I.B.2.1/ Imagerie de diffusion classique par le calcul de l'ADC	138
I.B.2.2/ Imagerie de diffusion de type « intra-voxel incohérent motion ».....	143
II.B.3/ <i>La mesure de la perfusion tissulaire pour la quantification de la fibrose hépatique</i>	146
II.B.3.1/ Principes de la perfusion tissulaire	146
II.B.3.2/ Quantification de la perfusion tissulaire	147
II.B.3.2.1/ Approche qualitative.....	147
II.B.3.2.2/ Approche semi-quantitative	148
II.B.3.2.3/ Approche quantitative : Utilisation d'un modèle cinétique.....	150
II.B.4/ <i>TDM de perfusion pour la quantification de la fibrose hépatique</i>	156
II.B.4.1/ Acquisition dynamique.....	156
II.B.4.2/ Protocole d'injection.....	157
II.B.4.3/ Techniques de post-traitement	157
II.B.4.4/ Performance diagnostique de la TDM de perfusion hépatique pour la quantification de la fibrose.....	158
II.B.5/ <i>IRM de perfusion pour la quantification de la fibrose hépatique</i>	162
BIBLIOGRAPHIE.....	167
III. DEVELOPPEMENTS REALISES.....	181
<i>Introduction</i>	183
III.A: QUANTIFICATION DE LA STEATOSE	185
III.A.1/ <i>Identification des facteurs biaisant la quantification de la graisse et quantification de l'erreur commise en multi-écho.</i>	187
III.A.2/ <i>Développement d'une méthode de quantification et validation in-vivo à 1,5 et 3,0T</i>	192
III.A.3/ <i>Prise en compte des inhomogénéités du champs magnétique RF B_1 sur le foie à 3.0T</i>	218
III.B: QUANTIFICATION DE LA FIBROSE	225
III.B.1/ <i>Développement d'une méthode permettant l'imagerie de perfusion hépatique à 1,5T</i>	227
III.B.2/ <i>Optimisation de la méthode de départ et validation in-vivo à 1.5T</i>	239
III.B.3/ <i>Cartographie paramétrique de perfusion par calcul distribué sur grille de calcul.</i>	259
III.B.4/ <i>Optimisation d'un protocole pour l'imagerie rapide du mouvement incohérent intra-voxel sur le foie à 3.0T</i>	275
III.C: ETUDE HEPATOMAP.....	297
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	313
VALORISATION SCIENTIFIQUE	319

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les hépatopathies chroniques agressent en permanence le tissu hépatique. Les hépatocytes détruits sont alors remplacés par du tissu cicatriciel donnant naissance à la fibrose hépatique. La fibrose hépatique se définit par l'accumulation excessive d'une matrice extracellulaire de composition altérée dans le parenchyme. Principale complication des atteintes hépatiques chroniques, sa progression conduit à terme à la cirrhose, dont les complications majoritairement liées à l'hypertension portale, à l'insuffisance hépatique ainsi qu'à l'apparition d'un hépatocarcinome (HCC) sont une source de morbi-mortalité élevée. Les étiologies des hépatopathies chroniques sont multiples mais l'une d'entre elle suscite de plus en plus d'intérêt: la stéatose non-alcoolique (Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases, NAFLD dans la terminologie anglo-saxonne). La stéatose hépatique se définit comme l'accumulation de lipides au sein du cytoplasme des hépatocytes. Avant les années 80, cette maladie était ignorée et rarement prise en considération jusqu'à récemment. Cette pathologie a émergé de la révolution industrielle qui a modifié la manière de nous alimenter avec une nourriture plus abondante et préparée différemment. Par ailleurs, nos modes de vie ont évolué et s'associent à une diminution de la demande en exercice physique ainsi qu'à une augmentation de la sédentarisation en lien avec le développement des technologies de l'information. Tout ceci a contribué à l'augmentation alarmante de l'incidence des facteurs de risques de cette maladie et par conséquent de son incidence. Aujourd'hui, sa prévalence est évaluée entre 20 et 30 % dans le monde occidental (1,2) et s'élève à 34 % aux Etats-Unis (3). Dans 20 à 30 % des cas, la stéatose non-alcoolique évolue sous une forme beaucoup plus grave, la stéato-hépatique (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis, NASH dans la terminologie anglo-saxonne) (4). Dans ce cas, la stéatose est accompagnée de lésions hépatocellulaires, d'une inflammation chronique et d'une fibrose. A l'heure actuelle, la stéatose hépatique est considérée comme la première cause d'hépatopathies chroniques en occident (5). Le risque d'hépatocarcinome sur cirrhose induite par stéatose serait particulièrement élevé avec 7% des cas sur une période 10 ans (6). Des études récentes ont rapporté des cas d'hépatocarcinome chez des patients porteurs de stéatopathies avant même l'installation de la fibrose, suggérant un effet carcinogène de la graisse intra-hépatique très important (7). Dans ce contexte, 50 000 nouveaux cas d'HCC suite aux stéatopathies sont attendues aux Etats-Unis. La stéatose hépatique présente également un effet causatif sur d'autres pathologies tel que le diabète et il a été montré qu'elle constitue un facteur de risque indépendant sur la mortalité due aux maladies cardio-vasculaires (8).

Les vingt dernières années ont été marquées par des progrès considérables dans la compréhension de la fibrogenèse, et deux notions importantes révolutionnant les idées reçues ont été établies:

- L'absence de spécificité des mécanismes mis en jeu selon l'étiologie,
- Le caractère dynamique du processus qui associe d'une part une synthèse accrue des composants de la matrice extracellulaire visant à limiter l'extension de la réaction inflammatoire, et d'autre part une faillite des mécanismes physiologiques de dégradation de cette matrice.

Ces notions impliquent que l'évaluation de la fibrose hépatique ne se réduit plus uniquement à un objectif pronostique mais joue un rôle très important dans la prévention et la stratégie thérapeutique.

Introduction générale

En effet, la cirrhose, dans un stade décompensé, n'est plus curable hormis par l'intermédiaire d'une transplantation hépatique. Cet acte est lourd, avec de nombreuses contraintes. La précocité du diagnostic est donc très importante pour permettre d'enrayer l'évolution de la fibrose en traitant les causes et ainsi d'augmenter l'espérance et la qualité de vie. Chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques, la surveillance clinique de l'évolution fibrosique a un rôle majeur dans la prévention de la cirrhose d'autant plus que le diagnostic précoce de la cirrhose est difficile à établir, la cirrhose évoluant d'abord dans une phase compensée asymptomatique. De plus, les premières complications sont discrètes. L'évaluation de la fibrose et de la stéatose hépatique a un double objectif:

- Déterminer la sévérité des lésions hépatiques et/ou l'étendue de la surcharge graisseuse à un instant précis de l'évolution d'un patient afin de décider ou non de la mise en œuvre d'un traitement ou bien de mettre en place une surveillance spécifique des complications chez les malades atteints de cirrhose.
- Evaluer périodiquement l'évolution de la sévérité des lésions et/ou le contingent de graisse intra-hépatique au cours du suivi des patients porteurs d'une hépatopathie chronique ou d'une stéatose pure.

A l'heure actuelle, la technique de référence pour le diagnostic de la fibrose et de la stéatose hépatique est histologique et repose sur l'étude anatomo-pathologique d'un fragment de foie prélevé par l'intermédiaire de la ponction-biopsie hépatique (PBH). Cette technique permet d'apprécier la topographie de la fibrose et de la quantifier, d'en préciser les étiologies et présente l'avantage de rarement occasionner de faux-positifs. Elle permet également de quantifier la stéatose et d'en préciser le type (macro ou micro-vacuolaire). Pour la fibrose, l'étude histologique a été standardisée par des scores semi-quantitatifs décrivant un grade d'activité et un stade de fibrose. En France, le score METAVIR (9) est le plus utilisé notamment pour les hépatites C en raison d'une meilleure reproductibilité et de sa simplicité. Pour l'évaluation de la stéato-hépatite, la quantification repose sur le score de Brunt (10) prenant en compte la nécrose, l'inflammation, la ballonnisation ainsi qu'un stade de stéatose et fibrose.

Néanmoins, cette technique de référence est imparfaite en raison de ses limitations. En effet, la PBH est un geste onéreux et invasif avec une morbidité importante et une mortalité évaluée à 0.5 % (11,12). La PBH induit également des faux négatifs dans le diagnostic de la cirrhose dans 32 % des cas, principalement en raison d'erreur d'échantillonnage et souffre en outre d'une importante variabilité inter et intra-observateur (13-15). Pour toutes ces raisons, la PBH ne permet pas de diagnostiquer et de suivre les millions de patients présentant un risque d'hépatopathies chroniques. Pour cela, de nombreux défis persistent dans la mise en place de techniques à la fois sensibles, spécifiques, non-invasives et économiques permettant un diagnostic précoce de la fibrose et de la stéatose et un suivi clinique des patients à risques.

Introduction générale

La graisse présente des propriétés intrinsèques différentes de celles de l'eau conférant à l'IRM une sensibilité particulière dans sa détection notamment par l'utilisation de séquences dédiées, mettant à profit en particulier des différences de déplacement chimique entre les protons de l'eau et des chaînes lipidiques. Le dépôt de matrice extracellulaire rencontré dans la fibrose hépatique modifie les propriétés hémodynamiques ainsi que les propriétés de diffusion du parenchyme hépatique qui sont deux grandeurs indirectement mesurables en IRM. Ces notions rajoutées au fait que l'IRM est une modalité d'imagerie non-invasive et non ionisante en font une modalité de choix pour la quantification de la fibrose et de la stéatose.

La quantification de la graisse intra-hépatique et de la fibrose hépatique étant complémentaire et difficilement dissociable au cours du suivi des hépatopathies chroniques, l'objectif de ce travail de thèse était de développer des méthodes (acquisition et traitement des données) permettant la quantification de la fibrose et du contingent graisseux hépatique en IRM chez les patients porteurs ou à risque d'hépatopathies chroniques. Pour y parvenir, la stratégie utilisée est fondée sur une approche directe dans le cadre de la quantification de la graisse en utilisant une acquisition sensible au déplacement chimique. Pour la quantification de la fibrose hépatique, une approche indirecte et multiparamétrique améliorant la sensibilité a été choisie. Cette dernière couple les imageries par RM de diffusion et de perfusion tissulaire.

Ce manuscrit est composé de trois parties :

- Le premier chapitre présente le contexte clinique et scientifique associé à ce travail de thèse. Dans un premier temps l'anatomie et la physiologie hépatique sera brièvement rappelée avant d'aborder une description des pathologies d'intérêt puis de la technique de référence actuelle utilisée pour leur évaluation. Dans un second temps, nous donnerons les bases physiques de l'IRM nécessaires à la compréhension des méthodes développées.
- Le second chapitre dresse l'état de l'art des techniques permettant la quantification non-invasive de la fibrose et de la stéatose hépatique. En dehors des méthodes fondées sur l'IRM que nous détaillerons, nous évoquerons les méthodes utilisées avec d'autres modalités d'imagerie comme la tomodensitométrie et l'échographie pour la quantification de la stéatose. Concernant la quantification de la fibrose, nous évoquerons les techniques fondées sur l'élastographie en IRM et en échographie. Ensuite, nous détaillerons les méthodes faisant référence à l'IRM de diffusion puis à la mesure de la perfusion tissulaire en tomodensitométrie puis en IRM.
- La dernière partie de ce manuscrit présente les communications ainsi que les articles scientifiques publiés ou soumis dans des revues avec comité de lecture et présentant l'ensemble des travaux réalisés pour parvenir aux objectifs fixés.

I. CONTEXTE CLINIQUE ET SCIENTIFIQUE

I.A: Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic

I.A.1/ LE FOIE

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Il réalise des fonctions métaboliques complexes et indispensables à la vie. C'est un organe intra péritonéal occupant la loge sous phrénique droite dans l'étage sus-mésocolique.

I.A.1.1/ ANATOMIE HEPATIQUE

I.A.1.1.1/ Approche morphologique

Le foie est lisse, de consistance ferme, de couleur rouge brunâtre. Il est entouré d'une mince capsule fibreuse, la « tunica fibrosa » ou capsule de Glisson. Son volume, ses dimensions et son poids varient selon les individus. Son poids est d'environ 1500 g chez le cadavre et entre 2300 et 2500 g et gorgé de sang chez le vivant. Ses dimensions sont d'environ 28 cm dans le sens droite gauche et 15 cm dans le sens antéropostérieur. Le foie possède 3 faces :

- La face supérieure ou diaphragmatique moulée sur le diaphragme, large à droite s'effilant vers la gauche elle accueille l'insertion du ligament falciforme reliant le foie au diaphragme à l'union de ses deux tiers droit et de son tiers gauche.
- La face inférieure ou viscérale où se trouve le hile hépatique intégrant les éléments du pédicule hépatique et la fossette cystique, lieu où se loge la vésicule biliaire.
- La face postérieure qui se moule sur la face antérieure de la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale.

Le foie est maintenu en place par des ligaments péritonéaux qui relient le péritoine hépatique au péritoine pariétal. Le ligament coronaire s'entend de la face postérieure du foie au diaphragme. Le ligament falciforme ou suspenseur du foie relie la face supérieure du foie au diaphragme. Le foie est relié à l'estomac par le petit épiploon (Fig. I-1).

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *Le foie*

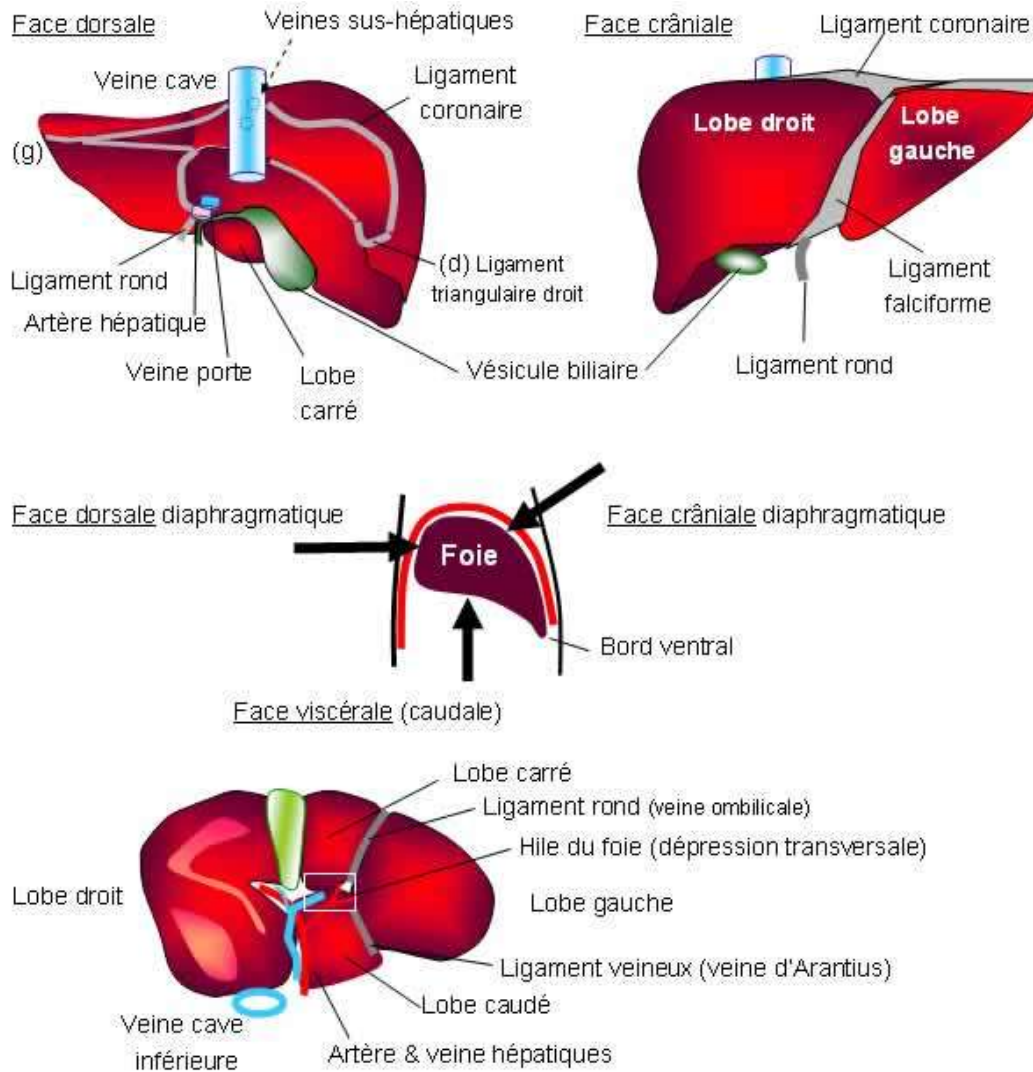


Fig. I-1: Faces et ligaments du foie

Éléments du pédicule hépatique

Le foie est un organe porte, c'est-à-dire intercalé entre deux circulations veineuses, la circulation porte et la circulation cave via les veines sus-hépatiques. Son apport artériel est partiel et de l'ordre de 20 % par l'intermédiaire de l'artère hépatique propre. Le foie possède deux pédicules: l'un sus-hépatique purement veineux et un sous-hépatique comprenant la veine porte, l'artère hépatique propre et la voie biliaire principale (Fig. I-2).

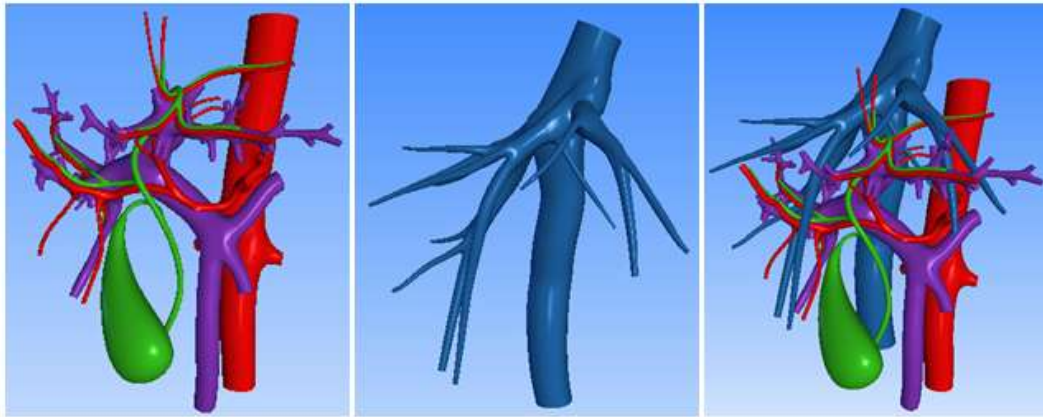


Fig. I-2: Représentation 3D du pédicule sous-hépatique (à gauche) constitué du système artériel hépatique en rouge, du système portale en violet puis du système biliaire en vert. Au centre, est représenté le pédicule sus-hépatique formé par les veines hépatiques. A droite, le pédicule hépatique complet reconstitué.

Veine porte

La veine porte mesure entre 8 et 10 cm de long pour un diamètre de 14 à 20 mm. Elle amène le sang veineux de la portion sous-diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate.

La veine porte naît de la confluence entre la veine mésentérique supérieure et le tronc splénomésaraïque constitué lui-même par la réunion de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique. La veine porte est l'élément le plus postérieur du hile hépatique. Sa direction est oblique supéro-antéro-droite. Le long de son trajet, elle reçoit des collatérales: la veine coronaire stomacique et la veine pylorique sur sa gauche puis la veine pancréatico-dudodénale supérieure droite et les veines cystiques sur sa droite. Au niveau du hile hépatique, la veine porte se divise en deux branches pénétrant à l'intérieur du parenchyme hépatique. La branche droite, courte prolongeant la direction du tronc porte principal. La branche gauche, longue, cheminant dans le hile avant de pénétrer dans le foie gauche se terminant par le récessus de Rex (Fig. I-3).

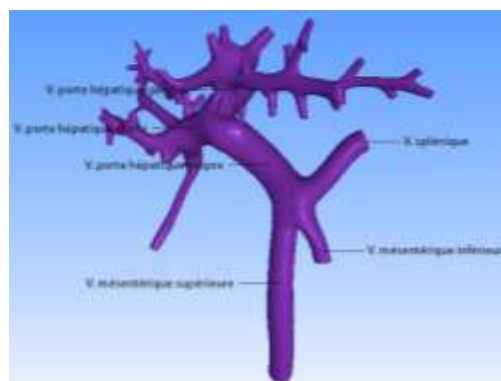


Fig. I-3 : Représentation 3D du système porte hépatique

Artère hépatique

La vascularisation artérielle du foie est caractérisée par une grande variabilité inter individus. Seule la disposition modale, rencontrée dans 70% des cas est décrite ici. La vascularisation artérielle hépatique naît du tronc cœliaque au niveau de la douzième dorsale (D12) provenant lui-même de l'aorte abdominale. Au départ l'artère hépatique est commune avec l'artère gastroduodénale qui lui doit le nom d'artère hépatique commune. Les deux artères se séparent ensuite et l'artère hépatique devient l'artère hépatique propre avec un trajet supéro-antéro-droit (Fig. I-4). Elle bifurque ensuite pour donner deux branches, droite et gauche, qui pénètrent à l'intérieur du parenchyme hépatique. L'artère hépatique propre donne deux collatérales : l'artère pylorique et l'artère cystique. Les branches de l'artère hépatique sont situées en avant de celles de la veine porte. Au sein du parenchyme hépatique, chaque rameau artériel chemine dans une gaine de la capsule de Glisson juxtaposé avec un rameau porte et une voie biliaire.

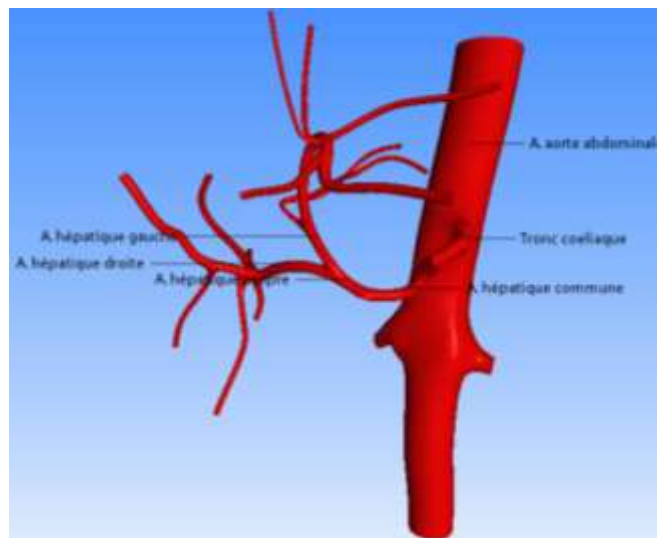


Fig. I-4: Représentation 3D du système artériel hépatique

Veines sus-hépatiques

Les veines sus-hépatiques naissent du parenchyme hépatique à partir des veines centro-lobulaires. Il existe trois veines sus-hépatiques principales, la veine sus-hépatique droite, la veine sus-hépatique médiane et la veine sus-hépatique gauche (Fig. I-5). Il existe de nombreuses veines sus-hépatiques accessoires qui drainent le tissu hépatique voisin de la veine cave inférieure, c'est-à-dire principalement le lobe de Spiegel et le secteur postérieur du foie droit. Les veines sus-hépatiques se jettent ensuite dans la veine cave inférieure.

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *Le foie*

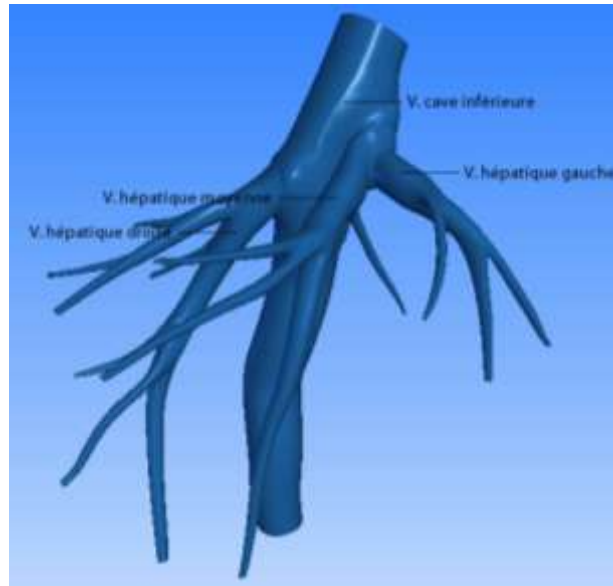


Fig. I-5: Représentation 3D des veines hépatiques

Voie biliaire principale

Les deux canaux biliaires hépatiques droit et gauche se réunissent au niveau du confluent biliaire supérieur pour former la voie biliaire principale. Ce confluent est toujours extra parenchymateux et se situe au niveau du hile hépatique. La voie biliaire principale longue de 8 à 10 cm pour un calibre de 4 à 10 mm descend dans le pédicule hépatique et reçoit sur son bord droit le canal cystique pour former le canal cholédoque (Fig. I-6).

Le cholédoque descend, passe en arrière du premier duodénum (D1), puis pénètre dans la face postérieure de la tête du pancréas par une gouttière. Il se réunit avec le canal de Wirsung, puis va se jeter dans le bord interne du deuxième duodénum (D2) au niveau de l'ampoule de Vater.

Voie biliaire accessoire

La vésicule biliaire et le canal cystique forme la voie biliaire accessoire qui est un diverticule de la voie biliaire principale. La vésicule biliaire à une forme piriforme, longue de 8 à 10 cm pour une largeur de 3 à 4 cm. Elle est placée sur la face inférieure du foie. Elle est formée d'un corps de forme cylindrique diminuant de calibre d'avant en arrière et d'un collet. La face supérieure du corps est directement en contact avec le foie et sa face inférieure, recouverte de péritoine, est en contact avec le duodénum et le colon droit. Le canal cystique prolonge le collet vésiculaire et suit un trajet oblique inféro-postéro gauche pour rejoindre la voie biliaire principale (Fig. I-6).

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *Le foie*

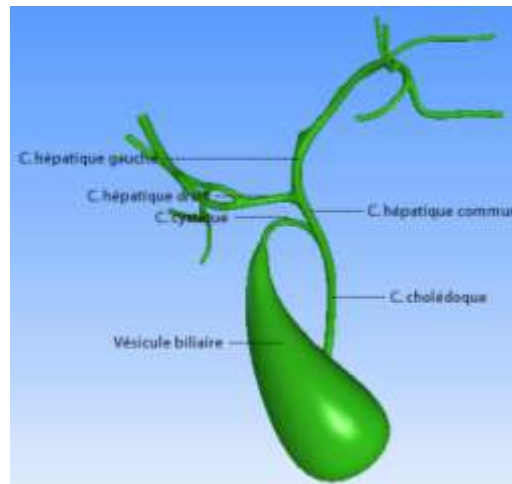


Fig. I-6: Représentation 3D des voies biliaires hépatique

Nerfs

Le plexus coeliaque pour la plus grande part, les ganglions semi-lunaires ainsi que le tronc du pneumogastrique issus du nerf crânien X gauche forment le plexus hépatique. Il est divisé en deux parties: le plexus antérieur (plexus antérieur de Latarjet) et le plexus postérieur.

I.A.1.1.2/ Approche fonctionnelle de Couinaud

L'anatomie morphologique décrite précédemment se substitue par une autre manière de décrire le foie qui est couramment utilisée aujourd'hui. Il s'agit de l'anatomie fonctionnelle décrite en fonction de la vascularisation hépatique qui a été proposée par Couinaud (16).

Sectorisation selon le système sus-hépatique

Le foie peut être segmenté en fonction des veines sus-hépatiques tout d'abord en délimitant le foie en secteurs. La veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral du secteur paramédian gauche, la veine sus-hépatique médiane sépare le foie droit du foie gauche c'est-à-dire le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit (ou secteur paramédian droit) et la veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou latéral droit).

Segmentation selon le système porte

Les secteurs délimités par les veines sus-hépatiques sont ensuite délimités en segments par les branches de division de la veine porte. Chaque secteur se divise en deux segments hormis le secteur latéral gauche qui forme à lui seul le segment II.

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *Le foie*

La branche gauche de la veine porte divise le secteur paramédian gauche en deux segments: Le segment III à gauche et le segment IV à droite.

La branche droite de la veine porte divise tous les secteurs du foie droit en segment de manière horizontale. Ainsi le secteur paramédian droit donnera le segment VIII dans la partie supérieure et le segment V dans la partie inférieure. Le secteur latéral droit donnera le segment VII dans la partie supérieure et le segment VI dans la partie inférieure. Enfin il existe un dernier segment nommé segment I ou lobe de Spiegel, qui est délimité en avant par la bifurcation portale, en arrière par la veine cave inférieure et à gauche par le sillon d'Arantius.

Les huit segments hépatiques se numérotent en chiffre romain sur la face inférieure du foie dans le sens antihoraire (Fig. I-7). Le foie est aussi séparé en foie droit et foie gauche selon un axe passant par la veine sus-hépatique médiane et de la veine cave inférieure en haut et passant par la fossette vésiculaire et la veine cave inférieure en bas. Le foie peut aussi être séparé en lobe (lobe droit et gauche) en prenant le ligament suspenseur du foie comme délimitation.

Ainsi le foie droit inclus les segments V, VI, VII et VIII et le foie gauche les segments I, II, III et IV. Le lobe droit inclus les segments du foie droit plus le segment IV alors que le lobe gauche inclus les segments II et III.

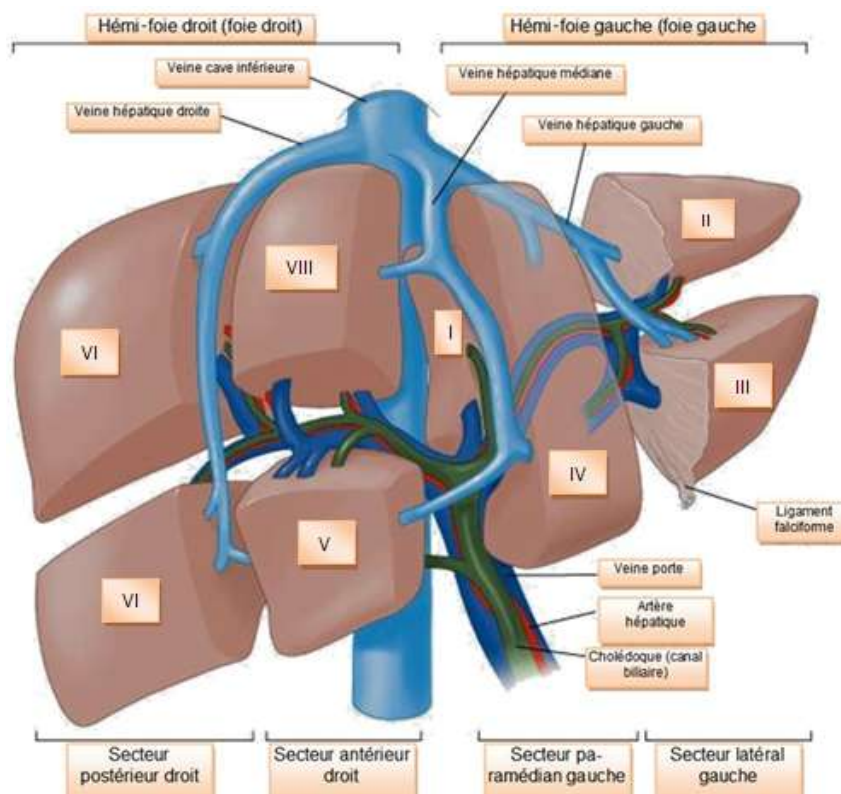


Fig. I-7: Sectorisation et segmentation hépatique en fonction de la vascularisation porte et sus-hépatique

1.A.1.1.3/ Anatomie fonctionnelle

Le foie est constitué de cellules hépatiques épithéliales, les hépatocytes, représentant 60 % des cellules ainsi que de cellules appartenant au système réticuloendothélial, les cellules de Kupffer, représentant 40 % des cellules. Le foie possède une unité fonctionnelle: le lobule hépatique.

Le foie compte entre 50 000 et 100 000 lobules.

Organisation du lobule

Le lobule hépatique est constitué en périphérie de formations étoilées nommées espaces portes et centrés autour d'une veine centro-lobulaire, point de départ du pédicule sus-hépatique. Chaque espace porte est constitué d'une branche de l'artère hépatique, d'une branche de la veine porte et d'un ou deux canaux biliaires issus du pédicule sous-hépatique. De la zone péri-portale à la zone centro-lobulaire, les hépatocytes sont organisés en travées monocellulaire (travées de Remak). Le sang circule entre ces travées de manière centripète depuis l'espace porte jusqu'à la veine centro-lobulaire par l'intermédiaire des sinusoides hépatiques. Ces derniers sont constitués de cellules endothéliales empêchant le sang de pénétrer dans l'espace de Disse, espace situé entre les sinusoides et les lames d'hépatocytes, tout en autorisant, par son système de fenestration (diamètre moyen de 200 nm) les échanges entre le plasma et l'hépatocyte. La taille importante de ces fenestrations permet aux grosses molécules allant jusqu'à un poids moléculaire de 250 KDa d'échanger directement avec les hépatocytes (Fig. I-8).

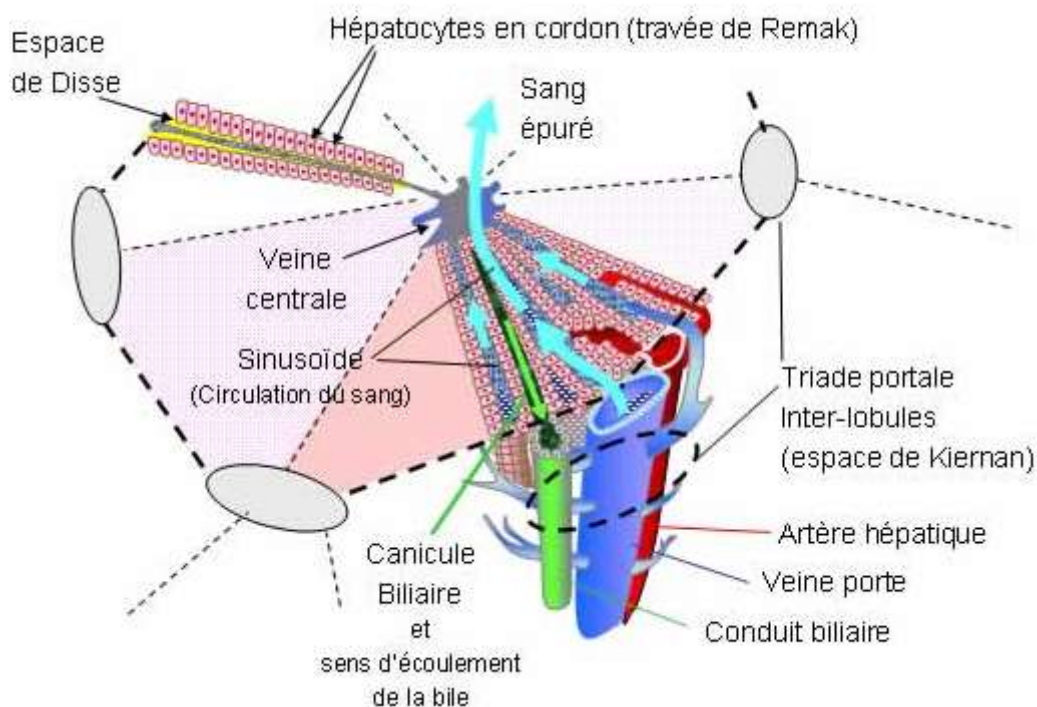


Fig. I-8: Organisation du lobule hépatique

Les hépatocytes

Ils forment une monocouche autour de chaque sinusoïde et représentent 85 % du volume hépatique. Ils permettent la formation de la bile et les différentes transformations métaboliques réalisées par le foie. L'hépatocyte a une double polarité. Le pôle baso-latéral est en rapport avec les cellules endothéliales des sinusoides. C'est à ce niveau que se déroulent les échanges nécessaires à l'activité de synthèse et de catabolisme. Le pôle apical forme avec un hépatocyte adjacent un canalicule borgne d'un diamètre de 100 nm permettant de drainer la bile excrétée par les hépatocytes (Fig. I-9). Ces canalicules convergent ensuite pour donner naissance à des ductules juxta-portaux possédant une paroi-épithéliale propre rejoignant ensuite le canal biliaire de l'espace porte.

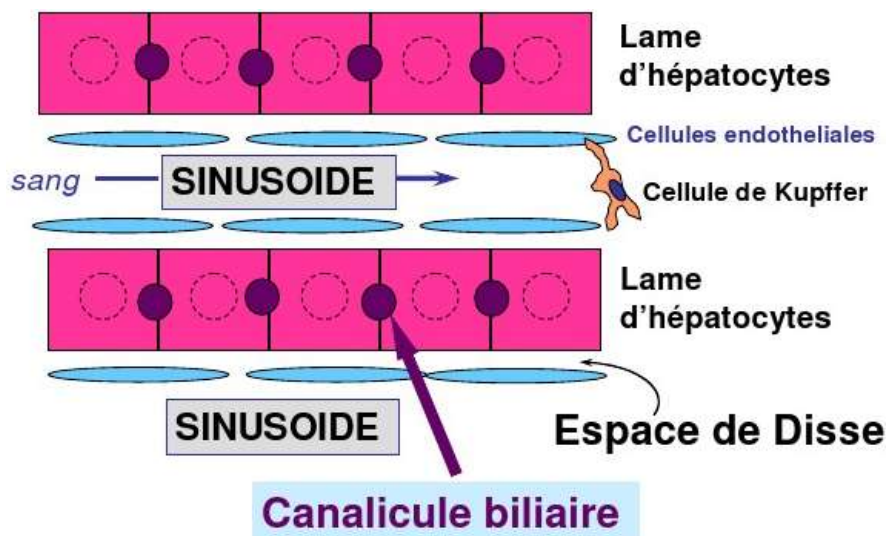


Fig. I-9: Organisation en lame des hépatocytes autour des sinusoides délimitant l'espace de Disse.

Les cellules de Kupffer

Elle représente 5 à 10 % de la masse hépatique. Ce sont des macrophages résidents retrouvés dans la lumière des sinusoides et fixés aux intersections de leurs ramifications. Leur rôle est de phagocyter les impuretés étrangères non arrêtées par la barrière intestinale (endotoxine bactériennes, particule minérales ou virales) arrivant de l'intestin avant qu'elles ne rejoignent la circulation générale.

Les cellules étoilées

Ces cellules sont également nommées cellules de Ito ou cellules péri-sinusoidales. Ces cellules sont retrouvées dans l'espace de Disse et permettent le stockage de la vitamine A et la synthèse de la matrice extracellulaire hépatique. Il est fortement supposé que ces cellules sont capable de se transformer en fibroblastes et ainsi produire du collagène d'où leur implication dans les mécanismes physio-pathologiques de la fibrose hépatique.

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *Le foie*

Propriétés hémodynamiques hépatiques

Les embranchements de la veine porte et l'artère hépatique arrivant dans les espaces portes sont des vaisseaux dont le calibre est relativement gros et ses derniers se déversent directement dans les sinusoides dont le calibre est très petit et ceci sans intermédiaire. Cette particularité anatomique entraîne un ralentissement de la circulation du sang dans les travées hépatiques permettant de favoriser les échanges entre le plasma et les hépatocytes.

Les veinules portes et les veines centro-lobulaire possèdent peu de muscle lisse mais demeurent néanmoins contractiles et répondent aux stimuli hormonaux. Les cellules sinusoidales, endothéliales et de Kupffer peuvent se contracter afin de modifier le diamètre des sinusoides. Les artérioles hépatiques sont très contractiles. La pression de la circulation artérielle à l'entrée du sinusoides est basse (entre 12 et 25 cm H₂O). Le débit sanguin hépatique ne dépend pas des besoins métaboliques. La régulation du débit sanguin hépatique est uniquement artérielle et relève de deux mécanismes:

L'autorégulation artérielle: une augmentation de la pression artérielle entraîne une vasoconstriction limitant ainsi l'augmentation du flux.

La réponse tampon de l'artère hépatique: l'augmentation et la diminution du débit sanguin portal entraîne respectivement une vasoconstriction et vasodilatation de l'artériole hépatique. Ce mécanisme vise à maintenir constant le débit total hépatique.

Cette notion spécifique au foie est très importante dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques associés à la fibrose hépatique qui seront mis en évidence plus tard (*III.B.2*) dans ce manuscrit.

I.A.1.2/PHYSIOLOGIE HEPATIQUE

Cette partie n'étant pas essentielle pour la compréhension des pathologies situées au cœur de ce travail de thèse et abordée par la suite, seule les fonctions clés sont succinctement décrites à titre indicatif.

Tout d'abord, le foie occupe une place stratégique au sein du système circulatoire. Intercalé entre le système porte drainant le sang veineux du tube digestif sous diaphragmatique, entre le système artérielle systémique via l'artère hépatique et le retour veineux cave, il joue un rôle de filtre. Son rôle est d'épurer le sang de nombreuses substances comme les substances toxiques endogènes, les xénobiotiques ainsi que les particules étrangères à l'organisme.

Le foie est également un réservoir de sang. Il reçoit environ 1500 mL.min⁻¹ de sang et en contient en permanence 450 mL. Cette contenance peut considérablement augmenter en cas d'insuffisance cardiaque droite par exemple.

Le foie produit également la bile dont le rôle principal est de favoriser l'absorption des lipides dans le tube digestif par l'intermédiaire des sels biliaires. Les hépatocytes secrètent quotidiennement entre 0,5 et 0,7 L de bile. Cette dernière est composée d'eau à 97 %, d'acide biliaire, de cholestérol soluble, de lécithines, de pigments biliaires issus de la dégradation de l'hémoglobine donnant ainsi la couleur

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *Le foie*

spécifique de la bile et d'ions. Le pH de la bile est légèrement alcalin entre 7,6 et 8,6. La bile est stockée entre les repas dans la vésicule biliaire qui la concentre. Ainsi on distingue la bile hépatique de couleur jaunâtre et la bile vésiculaire vert olive.

La bile a deux rôles physiologiques:

Un rôle dans la détoxification où les substances toxiques endogènes ou exogènes sont rendues solubles dans l'eau pour être excrétées dans la bile.

Un rôle dans la digestion où les sels biliaires jouent le rôle de tensio-actifs pour l'émulsifier les graisses afin de les rendre plus facilement absorbables. Ils permettent la formation de micelles, indispensables au franchissement par les lipides de la bordure en brosse des entérocytes.

Le foie a également une importante fonction métabolique.

Il participe au métabolisme glucidique avec un rôle majeur dans la régulation de la glycémie où il exerce une fonction de stockage du glucose sous forme de glycogène, une fonction de libération du glucose à partir du glycogène par l'intermédiaire de la glycogénolyse puis une fonction de synthèse du glucose à partir des acides aminés ou des acides gras par l'intermédiaire de la néoglucogenèse.

Il participe au métabolisme des lipides en produisant de l'énergie par l'intermédiaire de l'oxydation des acides gras. Il permet la synthèse des lipoprotéines impliquées dans le transport des lipides et la synthèse du cholestérol nécessaire à la synthèse des hormones surrénaliennes, ovariennes et testiculaires. Il permet la transformation du glucose et des protéines en graisse.

Il exerce un rôle dans le métabolisme protidique avec des opérations de désamination et de transamination. Il produit l'urée nécessaire à l'élimination de l'ammoniaque et est responsable de la synthèse de près 90 % des protéines plasmatiques.

Le foie exerce également d'autres fonctions comme le stockage de certaines vitamines en particulier la vitamine A mais aussi la vitamine D et B12. Il synthétise les principaux facteurs de coagulation comme les facteurs II, VII, IX et X dépendant de la vitamine K et le facteur V indépendant de la vitamine K. Il permet le stockage du fer non contenu dans l'hémoglobine lié à la ferritine. Il joue également un rôle dans le métabolisme de certains médicaments et hormone.

I.A.2/ LA FIBROSE HEPATIQUE

I.A.2.1/ ETIOLOGIES

Des facteurs prédictifs de progression vers la fibrose selon les hépatopathies ont été isolés (17-21):

- Un âge supérieur à 40 ans lors de l'infection,
- Le sexe masculin,
- Une consommation d'alcool supérieure à 50 g.j⁻¹,
- Une altération de l'immunité par une co-infection au VIH ou suite à un traitement immunosuppresseur,
- La stéatose pour l'hépatite chronique à virus C,
- L'indice de masse corporelle (IMC),
- Le diabète,
- La surcharge ferrique quantifiée histologiquement via le score de Perls, et un sexe féminin pour les hépatites chroniques d'origine alcoolique,
- L'âge, le diabète et l'IMC pour les stéato-hépatites non alcooliques

Les principales étiologies sont:

- L'éthylisme (dans 70 % des cas en France)
- Les suites d'une hépatite chronique virale à virus B et C (dans 30 % des cas).

Il existe également d'autres causes de cirrhose (dans 5 % des cas):

- La cholestase extra-hépatique prolongée, souvent reliée à une lithiase cholédocienne peut entraîner une cirrhose dite cirrhose biliaire secondaire. La maladie de Hanot, caractérisée par une destruction progressive des canaux biliaires par un processus inflammatoire, engendre des cirrhoses dites cirrhose biliaire primaire.
- Certaines maladies auto-immunes comme l'hépatite auto-immune.
- Certaines maladies génétiques comme l'hémochromatose génétique, la maladie de Wilson, le déficit héréditaire en alpha-1 antitrypsine.
- Des maladies du métabolisme comme la stéatose non alcoolique entraînent à long terme des stéato-hépatites accompagnées de fibrose, de nécrose et d'inflammation pouvant conduire à la cirrhose. La galactosémie, et la glycogénose peuvent aussi entrer dans cette catégorie.
- L'augmentation du volume de sang intra-hépatique rencontrée dans un foie cardiaque au cours d'une insuffisance cardiaque droite, lors d'une thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) peut engendrer exceptionnellement des cirrhoses.
- Les hépatites médicamenteuses notamment après un traitement à base de méthotrexate ou de cordarone.

I.A.2.2/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBROSE

La fibrose hépatique est caractérisée par un dépôt excédentaire de constituants matriciels au niveau des espaces intercellulaires hépatiques. Il existe une perte des mécanismes de régulation aboutissant à une augmentation de la production et du dépôt de protéines matricielles (processus de fibrogénèse) et une diminution de la dégradation de ces protéines (processus de fibrolyse). Ce déséquilibre est à l'origine de la fibrose hépatique.

En situation physiologique, la matrice extracellulaire hépatique est constituée de faible quantité de collagène de type IV et VI, de glycoprotéines non collagéniques, de protéoglycanes et de fibres élastiques essentiellement synthétisées par les cellules étoilées.

Lors d'une agression chronique par un agent infectieux, toxique (médicamenteux ou alcoolique), par une surcharge en graisse (stéatose), en fer (hémochromatose) ou en cuivre (maladie de Wilson), la production de radicaux libres est augmentée et les constituants cellulaires sont endommagés. Ces radicaux libres activent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance produits par les cellules de Kupffer. Un recrutement de cellules inflammatoires par l'intermédiaire du TNF α (Tumor Necrosing Factor α), une activation des cellules étoilées par le TGF β 1 (Transforming Growth Factor β 1) ainsi qu'une activation des hépatocytes par l'interleukine-6 ont été décrits (Fig. I-10). Les hépatocytes activés secrètent des protéines inflammatoires mais les principales actrices de la fibrogénèse hépatique sont les cellules étoilées. Après activation, ces dernières vont subir une modification de leur phénotype pour acquérir un phénotype myofibroblastique caractérisé par une perte des gouttelettes lipidiques et de la vitamine A, par l'expression de l'alpha-actine spécifique des cellules musculaires lisses. Ces cellules exprimant dès lors de nouveaux récepteurs membranaires à d'autres facteurs vont proliférer sous l'action d'un mitogène : le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et devenir contractile sous l'action de l'ET-1 (Endotheline-1). Ces cellules sont responsables de la synthèse en excès de collagène de type I, III ainsi que de protéines matricielles comme la laminine.

Les myofibroblastes secrètent des inhibiteurs spécifiques des métallo-protéases matricielles secrétées par les cellules de Kupffer et péri-sinusoïdale tels que le TIMP ainsi que des inhibiteurs non spécifiques tels que l'alpha-2-macroglobuline. L'extension de la matrice extracellulaire n'est plus régulée et devient excédentaire. Cette dernière acquiert une résistance aux métallo-protéases et les myofibroblastes n'entrent plus en apoptose, le processus de fibrogénèse visant à limiter l'activité inflammatoire devient alors évolutif, pathologique et se pérennise tant que l'agent agresseur est présent dans le foie.

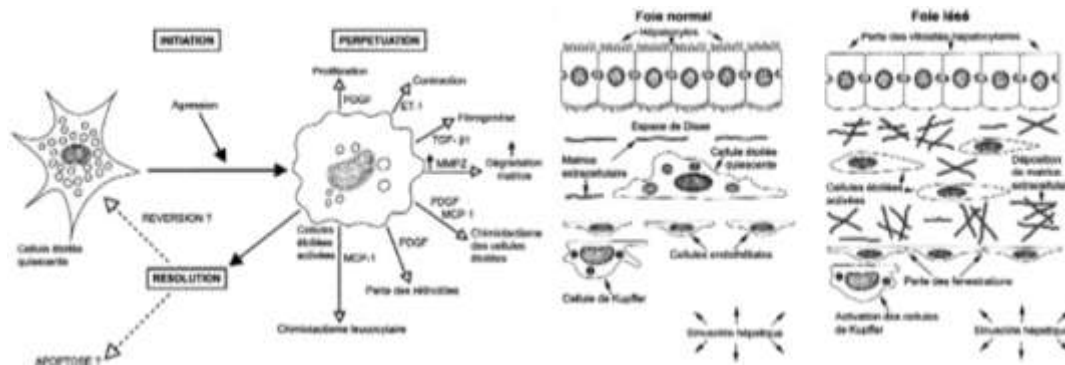


Fig. I-10: Mécanismes d'activation de la cellule étoilée avec les différents médiateurs impliqués (schéma de gauche) ainsi que les modifications tissulaires rencontrées au cours de la fibrose hépatique (schéma de droite).

La fibrose naît dans les zones principalement atteintes par l'agent causal. Pour la maladie alcoolique du foie, elle se situe plutôt dans la région centrolobulaire alors qu'elle se situe autour de l'espace porte dans les hépatites chroniques virales (Fig. I-11). Elle s'étend ensuite progressivement selon deux manières:

- La fibrose septale qui progresse dans le lobule pour former des ponts avec les espaces portes ou les régions centrolobulaires adjacentes, puis finit par isoler des nodules d'hépatocytes au stade de cirrhose (Fig. I-11).
- La fibrose périsinusoïdale qui reproduit une véritable néo membrane basale entre les sinusoides hépatiques et les hépatocytes qui en sont dépourvue à l'état physiologique. Une capillarisation des sinusoides est observée en parallèle. Ceci a pour conséquence de diminuer la perméabilité des sinusoides par la perte de leurs fenestrations isolant ainsi les hépatocytes (Fig. I-11).

La fibrose perturbe ainsi les échanges métaboliques entre le secteur vasculaire et les hépatocytes, concourant au développement de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale.

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *La fibrose hépatique*

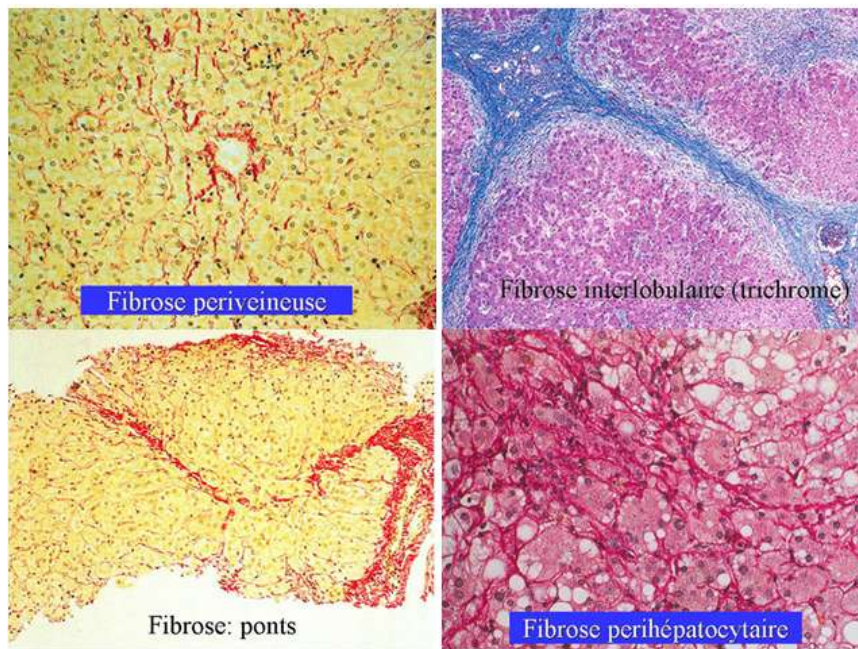


Fig. I-11: Coupes histologiques présentant plusieurs topographies d'atteinte fibreuse hépatiques: péricellulaire (en haut à gauche), interlobulaire visualisée au trichrome de Masson (en haut à droite), en pont (en bas à gauche) puis péricellulaire (en bas à gauche)

I.A.3/ LA CIRRHOSE HEPATIQUE

I.A.3.1/ DEFINITION

Le terme cirrhose a été inventé par René Théophile Hyacinthe Laennec pour définir cette pathologie qui donnait au foie des granulations roussâtres.

La cirrhose hépatique correspond au stade ultime de la fibrose hépatique. Elle se définit histologiquement comme une atteinte diffuse du foie associant une fibrose annulaire, des nodules de régénération, une désorganisation vasculaire. Son affection est irréversible lorsqu'elle se situe dans un stade avancée. Elle est localisée en pont fibreux porto-porte, en fibrose centro-portale, en fibrose focale et entoure des nodules de régénération peu fonctionnels (plus de connexions biliaires et vasculaires) détruisant l'architecture hépatique. Ces nodules peuvent être microscopiques (taille inférieure à 3 mm) surtout rencontrés dans la cirrhose alcoolique ou macroscopiques (taille supérieure à 3 mm) rencontrés dans les cirrhoses à hépatites virales chroniques (Fig. I-12). Des nodules géants ont été décrits, ils demeurent cependant exceptionnels. Des cirrhoses mixtes présentant des micronodules et des macronodules sont également répertoriées.

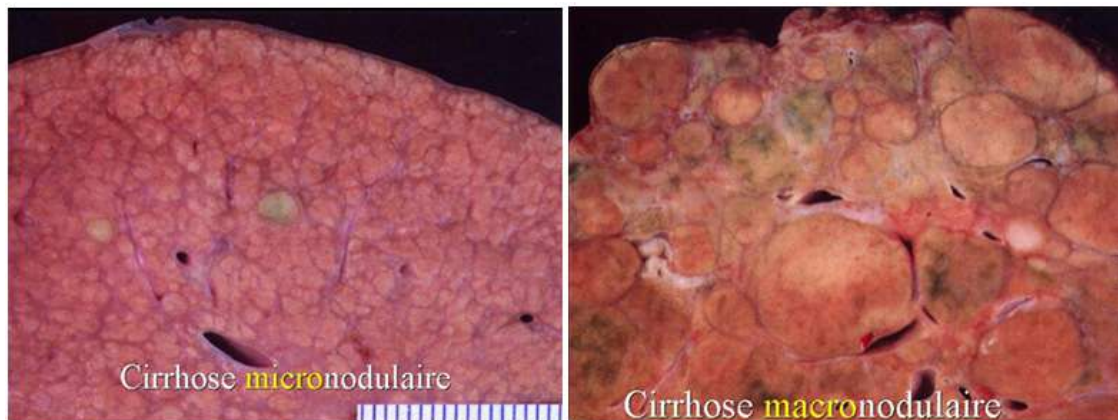


Fig. I-12: Photographie d'une coupe d'un foie avec une cirrhose micronodulaire à gauche et une cirrhose macronodulaire à droite.

I.A.3.2/ EPIDEMIOLOGIE

En France, l'incidence annuelle de la cirrhose est estimée entre 150 et 200 cas par millions d'habitants et sa prévalence entre 2000 et 3300 cas par millions d'habitants. Le nombre annuel de décès imputable à la cirrhose est de 15 000 (22). Parmi la population française adulte masculine, 20 % ont une consommation alcoolique excessive et à risque. Au sein de cette population, le risque de développement d'une cirrhose est évalué à 20 % laissant présager une augmentation de la prévalence

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *La cirrhose hépatique*

de la cirrhose en France Aux Etats-Unis, la prévalence de la cirrhose est de 360 pour 100 000 habitants soit environ 900 000 cirrhotiques avec 40 000 décès par an dont 10 000 des suites d'un hépatocarcinome cellulaire (23).

1.A.3.3/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CIRRHOSE ET SES COMPLICATIONS

La cirrhose se met en place suite à une nécrose hépatocytaire résultant de l'agression chronique de l'hépatocyte. Elle constitue le stade ultime de l'évolution fibrotique. La cirrhose est d'abord volontairement asymptomatique dans un stade compensé. Si aucun traitement n'est réalisé au cours de ce stade, la pathologie évolue vers un stade décompensé, symptomatique, associé à de nombreuses complications entraînant une morbi-mortalité élevée.

1.4.3.3.1/ L'hypertension portale et ses complications

La cirrhose est la principale cause d'hypertension portale. Le dépôt de collagène en excès, associé à la cirrhose, entraîne un bloc intra-hépatique. La perfusion portale est donc freinée et ceci génère une hausse de la pression en amont. L'hypertension portale est définie soit par une augmentation de la pression dans le système porte au-delà de 10 mmHg soit par une élévation du gradient de pression porto-cave dépassant les 5 mmHg (24-25). L'hypertension portale entraîne plusieurs complications responsables d'une morbi-mortalité élevée

Splénomégalie

Une splénomégalie se met en place et qui porte sur une ou plusieurs lignées sanguines. Elle est surtout accompagnée d'une thrombopénie et peut également causer une leuco-neutropénie et une anémie.

Les varices œsophagiennes

Si l'hypertension s'accroît, une dilatation des veines plus en amont se produit avec le développement d'une circulation collatérale lorsque le gradient porto-cave dépasse les 12 mmHg. Des dérivations porto-systémiques se mettent en place. Les sièges sont variables en fonction des sujets. Les plus fréquentes au cours d'une cirrhose sont les dérivations supérieures. La veine coronaire stomacale est d'abord touchée puis les veines gastriques courtes. Le réseau péri-œsophagien et sous muqueux est à son tour touché. A ce stade, des varices œsophagiennes apparaissent (Fig. I-13).

Les varices œsophagiennes sont des complications très graves chez le patient cirrhotique. Elles sont retrouvées dans 50 % des cas de cirrhoses, elles se développent en 3 à 4 années et leur incidence augmente au cours du temps. Leur incidence en France est de 14,5 pour 100 000 habitants. La prévalence est de 24 à 80 % selon les études. Leurs ruptures entraînent une hémorragie digestive haute et est la principale cause de décès sur cirrhose. Leur mortalité est estimée entre 30 et 50 % (26).



Fig. I-13 Varices œsophagiennes vue par fibroscopie de l'œsophage

L'ascite

L'hypertension portale associée à la rétention hydro-sodée peut provoquer la survenue d'une ascite qui se caractérise par un épanchement liquidien dans la grande cavité péritonéale. La cirrhose est responsable de 85 % des cas d'ascite. La présence d'ascite est un indicateur pour le pronostic chez un patient cirrhotique. En sa présence, le pronostic est assombri, 25 à 50 % des patients cirrhotiques en présence d'ascite ne survivent pas plus d'une année. L'hypertension portale provoque une production locale de vasodilatateurs dans le secteur splanchnique et en particulier de monoxyde d'azote. Le volume sanguin artériel effectif diminue alors. Le système rénine-angiotensine-aldostérone s'active en compensation, de même que le système nerveux sympathique, et la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH). Sous l'effet de l'activation de ces systèmes de régulation, le volume plasmatique augmente par rétention de sodium et d'eau, ce qui normalise en fin de compte le volume artériel efficace. L'hypertension portale contribue seulement à localiser l'excédent de liquide dans la cavité péritonéale plutôt qu'en périphérie. L'infection du liquide ascitique d'origine bactérienne est une complication parfois mortelle de la cirrhose et survient chez environ 10 % des cirrhotiques ascitiques (27,28).

1.4.3.3.2/ L'encéphalopathie hépatique

L'insuffisance hépatique ainsi que les dérivations porto-systémiques rencontrées dans les stades avancés de cirrhose peut entraîner des encéphalopathies. Deux processus expliquent la survenue de l'encéphalopathie (29):

- Le premier est la toxicité NH_3 . La flore intestinale produit une enzyme, l'uréase qui clive le NH_3 des protéines présente dans la lumière avant d'être absorbée par la circulation porte. Le NH_3 est alors rejeté dans la circulation systémique via les dérivations sans avoir été métabolisé en raison de l'insuffisance hépatique. Cela entraîne une urémie et l'excès de NH_3 passe la barrière hémato-encéphalique générant l'encéphalopathie.

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *La cirrhose hépatique*

- Le second est l'altération de la neurotransmission:

Par activation d'un système GABA-ergique suite à l'augmentation de GABA dans le sang et donc passant la barrière hémato-encéphalique causée par l'insuffisance hépatique et les dérivations porto-systémiques.

Par une déplétion du système activateur glutaminergique due à l'excès de NH₃, le glutamate servant de transporteur de NH₃.

Par apparition de faux neurotransmetteurs. L'insuffisance hépatique entraîne l'augmentation dans la circulation sanguine d'acides aminés aromatiques qui agissent comme de faux neurotransmetteurs et se substitue aux vrais neurotransmetteurs.

1.4.3.3/ L'hépatocarcinome

Dans 90 % des cas, il est rencontré dans un contexte de foie cirrhotique. Cependant les cirrhoses à hépatites virales B et C sont bien plus disposées à évoluer vers un hépatocarcinome que les cirrhoses alcooliques. Dans le cas du VHB, des hépatocarcinomes peuvent même se développer avant le stade cirrhotique. Son incidence est de 1,7 pour 100 000 habitants en France soit de 0,7 % des cancers. Il s'agit cependant d'un des cancers les plus fréquents à l'échelle mondiale (30).

L'hépatocarcinome est issue d'une prolifération néoplasique d'origine hépatocytaire et c'est le plus fréquent des cancers primitifs du foie. La tumeur peut se présenter soit comme une masse unique soit sous une forme infiltrante ou bien sous une forme multifocale. L'hépatocarcinome peut être composé de cellules présentant encore quelques similitudes avec l'hépatocyte normal ou bien être indifférencié avec des cellules qui n'ont plus aucune similitude avec les hépatocytes. L'hépatocarcinome est en général hyper-vasculaire et peut avoir des plages de nécrose (31).

1.4.3.4/ L'ictère

La cirrhose décompensée peut entraîner un ictère due à l'insuffisance hépatocytaire associée (32).

1.4.3.5/ Classification de la cirrhose

La présence d'une ou plusieurs complications associées à la cirrhose hépatique notamment l'encéphalopathie et l'ascite est un élément important pour le pronostic. La classification Child-Pugh (33,34) (Fig. I-14) prend en compte ce critère en plus du dosage de marqueurs sanguins comme la bilirubine totale, l'albuminémie et le taux de prothrombine. Cette classification permet de renseigner sur la gravité de la cirrhose et permet l'établissement du pronostic.

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *La cirrhose hépatique*

Calcul du score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Fig. I-14: Critère de la classification Child-Pugh

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- entre 5 et 6 points : classe A
- entre 7 et 9 points : classe B
- entre 10 et 15 points : classe C

Les cirrhoses de classe A correspondent à des cirrhoses compensées. Parmi les patients avec un score de 10 et plus (Catégorie C), l'espérance de vie à un an est de 50 %. Le pronostic est un peu meilleur pour les patients de catégories A et B avec un taux de survie entre 70 et 80 % à 5 ans.

I.A.4/ LA STEATOSE HEPATIQUE

I.A.4.1/ DEFINITION

La stéatose hépatique se définit par l'accumulation de lipides au sein du cytoplasme des hépatocytes. Elle doit représenter au moins 5 % de la masse totale du foie pour être considérée comme telle (4). Il existe plusieurs types de stéatoses hépatiques déterminés en fonction de l'étiologie, de la topographie ainsi qu'en fonction de l'histologie.

En fonction de la topographie, trois types de stéatoses sont répertoriées: la stéatose focale, multifocale et diffuse. En fonction de l'étiologie, il existe deux grandes familles de stéatose: La stéatose alcoolique due à une consommation excessive d'alcool et la stéatose non-alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD selon la terminologie anglo-saxonne) due à d'autres causes que l'éthylisme. Parmi tous les types de stéatose décrits, l'histologie permet de réaliser la distinction entre une stéatose seule, appelée stéatose pure et une stéatose accompagnée d'une inflammation, de nécrose et de fibrose appelée stéato-hépatite (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis; NASH selon la terminologie anglo-saxonne) (Fig. I-15). Cette dernière est décrite histologiquement par une dégénérescence ballonnisante des hépatocytes avec une inclusion quasi constante de corps de Mallory composés d'agrégats intracytoplasmiques, de filaments intermédiaires, de cytokératine mais aussi de mitochondries géantes. Un infiltrat lobulaire constitué de polynucléaires neutrophiles ou de cellules mononuclées, la présence d'une fibrose puis une surcharge ferrique peuvent également être observée (35-40) (Fig. I-16).

L'histologie permet aussi de classifier la stéatose selon la morphologie des vacuoles et le type de lipide envahissant l'hépatocyte selon deux types :

- La stéatose macrovacuolaire: les vacuoles ont une taille supérieure à celle du noyau cellulaire et il est déplacé vers la périphérie cellulaire.
- La stéatose microvacuolaire: beaucoup plus rare que la macrovacuolaire en stéatose pure, les vacuoles ont une taille inférieure à celle du noyau cellulaire et ne le déplacent pas en périphérie. Un dysfonctionnement aigu des mitochondries, lié dans certains cas à une délétion de l'ADN mitochondrial a été observé.

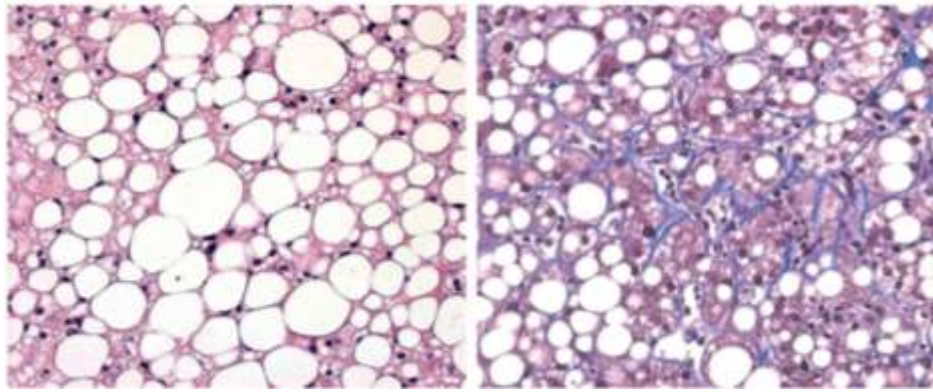


Fig. I-15: Coupes histologiques présentant une stéatose non-alcoolique pure de type macrovacuolaire avec une coloration à l'hématoxyline-éosine (à gauche) et une stéato-hépatite non alcoolique de type macrovacuolaire avec la présence d'une fibrose péricellulaire mis en évidence au trichrome de Masson (à droite). Les coupes sont présentées avec un grossissement original $\times 20$.

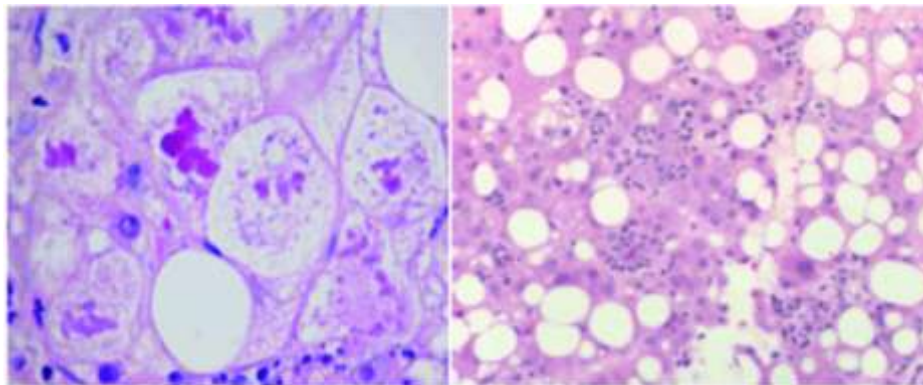


Fig. I-16: Coupe histologique présentant des ballonnisations hépatocytaires avec des corps de Mallory (à gauche) puis mise en évidence d'une inflammation riche en polymorphonucléaires neutrophiles (à droite) au cours d'une stéato-hépatite non alcoolique.

I.A.4.2/ EPIDEMIOLOGIE

Faute de tests suffisamment non-invasifs, sensibles et spécifiques, la prévalence de la stéatose est encore mal connue. Il en demeure pas moins que son incidence est en hausse constante en rapport avec l'augmentation de l'incidence de ses étiologies comme le diabète de type 2 et l'obésité. Dans les pays occidentaux, la stéatose hépatique est considérée comme la première cause d'hépatopathies chroniques (5). Fondée sur des séries issues d'explorations utilisant l'échographie ou la spectroscopie par résonance magnétique comme méthode de diagnostique, la prévalence de la stéatose non-alcoolique est estimée entre 20 et 30 % en Europe (1,2). Une étude américaine estimait la prévalence de la stéatose hépatique à 34 % de la population générale (3). Elle serait de l'ordre de 20 % chez les

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *La stéatose hépatique*

adultes jeunes en bonne santé (41) et de 56 à 78 % chez les sujets obèses (42-45). La stéato-hépatite est retrouvée chez 2,1 à 2,4 % des sujets en bonne santé (46) et chez 56 à 20 % des sujets obèses (42-45).

Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risques ont été isolés (47) :

- le surpoids (Indice de masse corporelle supérieur à 25 kg.m^{-2}),
- l'hyperglycémie à jeun (supérieure à $6,1 \text{ mmol.L}^{-1}$),
- l'hypertriglycéridémie (supérieure à $1,7 \text{ mmol.L}^{-1}$),
- l'adiposité centrale (tour de taille supérieur à 88 pour les femmes et supérieur à 102 cm pour les hommes),
- un taux d'HDL-cholestérol bas (inférieur à 0,5 g/l pour les femmes et inférieur à 0,4 g/l pour les hommes).

I.A.4.3/ ETIOLOGIES

Les étiologies sont nombreuses et à distinguer en fonction du type de stéatose (48,49).

Pour la stéatose macro-vésiculaire des causes comme l'alcoolisme, l'excès calorique (notamment via une alimentation riche en hydrates de carbone à résorption courte), les corticothérapies, le foie cardiaque retrouvé dans l'insuffisance cardiaque droite, une alimentation parentérale mal contrôlée, le diabète non insulino-requérant, le by-pass jéjuno-intestinal, les carences protidiques et les dénutritions (alimentaire ou suite à une maladie digestive) ont été observées.

Pour la stéatose micro-vésiculaire, des causes comme, la stéatose aiguë gravidique, le syndrome de Reye et de nombreuses origines médicamenteuses telles que le traitement antiépileptique à l'acide valproïque, certains Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène, des antibiotiques du groupe des tétracyclines, des anti-angineux comme l'amiodarone, des antidépresseurs tricycliques ainsi que des antirétroviraux utilisée dans le traitement contre le Syndrome de l'Immunodéficience Humaine (SIDA) ont été rapportées.

I.A.4.4/ PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la stéatose hépatique demeure encore mal connue. En premier lieu, la stéatose résulte d'un déséquilibre entre la synthèse des lipides et leur oxydation. Le contenu hépatique en triglycérides est déterminé par la concentration d'acides gras libres circulants, leur beta-oxydation, la lipogenèse *de novo* (synthèse de triglycérides à partir des glucides) et la sécrétion des VLDL-triglycérides. Pour expliquer ce déséquilibre et donc la genèse de la stéatose hépatique puis de la stéato-hépatite non-alcoolique, le modèle classique a d'abord été fondé sur la « 2-hit hypothesis » décrite par Day *et al* en 1998 (50).

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *La stéatose hépatique*

Cette hypothèse suppose que dans un premier temps une dégénérescence graisseuse des hépatocytes touche le foie suivi d'une seconde de stress oxydatif mettant en jeu les cytokines responsable par la suite du processus inflammatoire et de la fibrose.

L'accumulation de graisse intra-hépatique serait due à une augmentation des acides gras circulant d'une part et à une inhibition sévère de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras d'autre part.

La bêta-oxydation mitochondriale consiste à dégrader les acides gras en acétyl-CoA et en équivalent réduits, le NADH et le FADH₂. Ce processus fait intervenir de nombreuses enzymes et des cofacteurs tels que le coenzyme A et la L-Carnitine essentielle à la pénétration des acides gras à chaîne longue dans la mitochondrie.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'afflux excessif d'acide gras libres comme l'apport alimentaire excessif mais aussi l'insulino-résistance. Chez le sujet obèse, le flux d'acides gras parvenant au foie est accru, en raison de l'augmentation de masse de tissu adipeux mais également du fait d'une diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline. L'augmentation de la masse du tissu adipeux entraîne une augmentation du TNF α qui conjuguée à l'insulino-résistance diminue la synthèse de l'apolipoprotéine B-100 entraînant alors une déplétion de l'exportation des acides gras sous formes de VLDL.

L'hyperinsulinémie induit l'expression de SREBP1c responsable de la transcription des enzymes impliquées dans la lipogénèse de novo contribuant à l'augmentation de la quantité d'acide gras intra-hépatique, notamment d'acide oléique.

L'inhibition de la bêta-oxydation peut être expliquée par la lipotoxicité des lipides. En effet, en quantité anormalement élevée, les lipides deviennent toxiques pour les cellules et les mitochondries, siège de la bêta-oxydation, et peuvent entraîner:

Un déficit ou une inhibition de l'action d'enzyme mitochondriales impliquée dans la bêta-oxydation.

Une déplétion en cofacteurs permettant la pénétration des acides gras dans la mitochondrie (L-carnitine) ou l'oxydation des acides gras (coenzyme A).

Une augmentation de NADH par excès de production entraînant secondairement une inhibition de certaines enzymes nécessaires à la bêta-oxydation.

Une altération du génome mitochondrial qui, à partir de l'ADN mitochondrial (l'ADNmt), code treize protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative. Ceci entraîne des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire permettant notamment la réoxydation en NAD⁺ et FAD des équivalents réduits de la bêta-oxydation (NADH et FADH₂) afin de les rendre réutilisables pour de nouvelles réactions. Ceci a pour effet d'augmenter la quantité de NADH et de bloquer les réactions de bêta-oxydation.

Le passage de la stéatose hépatique non-alcoolique à la stéato-hépatite non-alcoolique n'est pas encore clairement établi et constitue la seconde étape de l'hypothèse utilisée pour modéliser la physiopathologie de la stéatose non-alcoolique.

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

Les hépatopathies chroniques et la méthode de référence pour le diagnostic - *La stéatose hépatique*

Les facteurs responsables de ce passage seraient en particulier le stress oxydatif, la peroxydation lipidique et la mise en jeu de cytokines aussi bien d'origine adipeuse qu'intra-hépatique en particulier le TNF- α .

Les radicaux libres issus de la peroxydation des acides gras causent des altérations aux membranes cellulaires. La peroxydation lipidique entraîne la production de métabolites réactifs comme le malondialdéhyde (MDA), ou le 4-hydroxynonanal (HNE), responsables d'altération du métabolisme cellulaire.

Les espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species, ROS en anglais) sont également des substances pro-inflammatoires capables d'activer directement les cellules étoilées hépatique fortement impliquées dans la fibrogénèse hépatique comme décrit précédemment dans le paragraphe (I.A.2.2).

Au cours de la stéatose non alcoolique, des dépôts hépatiques de fer ont été constatés. Or le fer, qui est un pro-oxydant, pourrait jouer un rôle important dans ce processus. En effet, il majore la peroxydation des acides gras polyinsaturés à chaîne longues par l'intermédiaire de la réaction de Fenton.

Le système des endocannabinoïdes serait également mis en jeu. Dans le foie physiologique, les récepteurs CB1 et CB2 sont peu exprimés alors qu'au cours de la stéatose hépatique non alcoolique, le récepteur CB1 est surexprimé. L'activation des récepteurs CB1 des myofibroblastes hépatiques entraîne une augmentation de la fibrose.

L'hypothèse est donc que le stress oxydatif induise des lésions intra-cellulaires et le déclenchement de la réaction inflammatoire, responsables d'une activation des mécanismes de réparation cellulaire et de cicatrisation (fibrose) menant à la constitution d'une stéato-hépatite non-alcoolique.

I.A.5/ LA PONCTION BIOPSIE HÉPATIQUE

I.A.5.1/ DESCRIPTION

La technique de référence à l'heure actuelle pour établir le diagnostic certain de la cirrhose et de la stéatose hépatique est l'analyse anatomopathologique d'un échantillon après ponction-biopsie hépatique (PBH). L'avantage de cette technique est la rareté des faux-positifs et qu'elle renseigne sur l'étiologie de l'hépatopathie. Cette technique permet également de réaliser le diagnostic lésionnel des hépatites chroniques virales notamment pour le VHC. Dans le cadre de la stéatose, elle permet de plus de quantifier l'importance de la stéatose, d'en décrire son aspect (micro ou macro-vésiculaire) et de préciser la présence de lésions hépatocytaires, d'inflammation, de fibrose et ainsi de discerner entre une stéatose pure et une stéato-hépatite.

Cet examen consiste à prélever une carotte de tissu hépatique par voie transpariétale ou alternativement transveineuse en cas de contre-indications pour la voie transpariétale. Nous aborderons uniquement la PBH réalisée par voie transpariétale qui est la plus largement utilisée.

Seize mille biopsies hépatiques transpariétales sont réalisées chaque année en France dans le cadre d'hépatopathies diffuses dont 50 % sur des patients infectés par le VHC (51).

Au cours de la PBH par voie transpariétale, le repérage du point de ponction peut être réalisé sous échographie, sous tomodynamométrie ou à l'aveugle. Dans ce dernier cas, le point de ponction est généralement choisi en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. La PBH se réalise sous anesthésie locale après anesthésie de tous les plans traversés par l'aiguille, y compris la capsule de Glisson. D'autres artifices pour soulager la douleur et l'anxiété occasionnée sont utilisés en fonction des opérateurs comme une prémédication avec des antalgiques, une sédation par inhalation de protoxyde d'azote ou encore par injection de benzodiazépine. Le geste se réalise avec le patient en apnée durant la face expiratoire.

L'échantillon prélevé est ensuite conditionné à l'aide d'un liquide fixateur. Le liquide le plus utilisé est le formol à 10 % tamponné (52). L'alcool-formol-acide acétique est également utilisé, il offre des colorations de très bonne qualité et autorise les techniques de biologie moléculaire (53). Les fixateurs à base d'acide périodique comme le liquide de Bouin sont encore utilisés mais sont contraignant pour l'utilisation de technique d'immunohistochimie et de biologie moléculaire (54).

Concernant les aiguilles utilisées, l'utilisation d'une aiguille de type tranchante (type Tru Cut) plutôt qu'une aiguille de type aspiratif (type Menghini) permettrait d'établir plus souvent le diagnostic de cirrhose car elles permettent d'obtenir des éléments de plus grandes tailles, moins fractionnés avec plus d'espaces porte dans l'échantillon (55). Cependant ces aiguilles sont plus difficiles à manier et sont 3 fois plus impliquées dans les complications (3/1000 contre 1/1000) mais cette contrainte est minorée avec le développement des aiguilles automatiques (56).

I.A.5.2/ LES SCORES SEMI-QUANTITATIFS

Afin de standardiser les données histologiques, des scores semi-quantitatifs ont été mis en place. Pour la quantification de la fibrose sur hépatites virales, les scores expriment l'activité nécrotico-inflammatoire (le grade) ainsi que le degré de fibrose (le stade). En 1981, Knodell et al. (57) ont proposé une classification mais cette dernière a été considérée peu reproductible car les paramètres étaient soumis à une grande variabilité inter-observateur.

Un groupe de 10 pathologistes français a créé une classification simple donnant une meilleure reproductibilité. Il s'agit de la classification METAVIR (9) (Fig. I-17).

Score d'activité (A)		Nécrose lobulaire *			
		Absente	Moderée	Sévère	
		0	1	2	
Nécrose parcellaire**	Absente	0	A0	A1	A2
	Minime	1	A1	A1	A2
	Moderée	2	A2	A2	A3
	Sévère	3	A3	A3	A3

Score de fibrose (F) :

- F0 : absence de fibrose portale
- F1 : fibrose portale stellaire sans septa
- F2 : fibrose portale avec quelques septa
- F3 : nombreux septa sans cirrhose
- F4 : cirrhose

Fig. I-17: Classification METAVIR selon le score d'activité nécrotico-inflammatoire et le score de fibrose.

Pour la quantification de la stéatose non-alcoolique et de la stéato-hépatite non alcoolique, on retrouve des scores spécifiques comme le score de Brunt qui a été proposé en 1999 (10) et le NAFLD Activity Score (NAS) proposée en 2005 (58) (Fig. I-18). Le score de Brunt (Fig. I-19) est adapté à tout le spectre de lésions histologiques rencontrées dans l'hépatopathie non alcoolique alors que le NAS permet surtout la distinction entre la stéatose non alcoolique pure et la stéato-hépatite non alcoolique.

Stéatose		Ballonisation		Inflammation lobulaire	
< 5%	0	Absente	0	Absente	0
5 - 33%	1	Un peu	1	< 2 foyers / champ × 200	1
33 - 66 %	2	Beaucoup	2	2-4 foyers / champ × 200	2
+ de 66%	3			+ de 4 foyers / champ × 200	3

Fig. I-18: Critères du score NAS

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

L'imagerie par résonance magnétique- *La résonance magnétique nucléaire*

Un score cumulé inférieur à 3 considère l'absence de stéato-hépatite, un score compris entre 3 et 4, une situation en bordure et un score supérieur à 5 une stéato-hépatite.

Score	Grade (Stéatose)	Stade (fibrose)
1	Minime: Stéatose 6 à 33 % des lobules, ballonnisation hépatocytaire et inflammation lobulaire minime, pas d'inflammation portale	Fibrose périsinusoidale focale ou extensive.
2	Modérée: Stéatose 34 à 66 % des lobules, ballonnisation hépatocytaire et inflammation intra-lobulaire modérée, inflammation portale mineure à modérée.	Fibrose périsinusoidale focale ou extensive et fibrose portale.
3	Sévère: Stéatose diffuse supérieure à 66 % des lobules, ballonnisation hépatocytaire intralobulaire et périportale, inflammation intralobulaire et portale importante.	Fibrose périsinusoidale et fibrose portale en pont.
4		Cirrhose

Fig. I-19: Critère du score de Brunt

I.A.5.3/ LES LIMITES DE LA PONCTION-BIOPSIE HEPATIQUE

La PBH a toutefois des limites et présente de nombreux inconvénients:

- Complications mineures: La douleur après PBH survient dans 20 à 30 % des cas, des douleurs fortes dans 3 à 5 % des cas qui nécessite l'administration d'antalgiques et peuvent entrainer le prolongement de l'hospitalisation. Un malaise vagal survient dans 0,4 à 2 % des cas, des malaises vagues sévères dans 0,2 % des cas (51).
- Complications majeures: Un saignement significatif (baisse de l'hémoglobine > 2g/dL) dans 0,35 à 0,5 % des cas (59). 23 % d'hématomes sous capsulaire ou intra-hépatiques sont observé lors d'échographie systématique 24h après le geste (60). Une hémobilie est parfois observée dans 0,06 % des cas. D'autres complications sont répertoriées mais sont très rares comme la ponction d'un autre organe ou encore la péritonite biliaire par ponction accidentelle de la vésicule. Le risque principal demeure l'hémorragie intra-péritonéale qui est responsable de la mortalité par PBH et estimée entre 0 et 3,3 pour 10 000 patients (51)
- Coût : Le coût financier de la PBH varie entre 550 et 1000 € selon sa réalisation en hospitalisation ambulatoire ou de 24 heures, et selon les établissements.
- Erreurs d'échantillonnage: Un fragment biopsique d'au moins 10 mm de long comportant six espaces portes est nécessaire pour évaluer le stade de fibrose (54). Il existe cependant des erreurs

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

L'imagerie par résonance magnétique- *La résonance magnétique nucléaire*

d'échantillonnage. Le diagnostic de cirrhose peut être sous-estimé et un taux de faux négatifs au cours de biopsies transpariétales a été évalué à 24 % (13).

- **Contraintes propres:** La PBH est un acte présentant de nombreuses contre-indications, qui est redouté par le patient mais aussi par le médecin (61). Une enquête en Auvergne a montré que 57 % des patients atteints de VHC refusaient la PBH en raison de ses contraintes et de ses complications et que 22 % des médecins généralistes avaient refusé d'indiquer la PBH pour leurs malades (62).

I.B: L'imagerie par résonance magnétique

I.B.1/ LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

I.B.1.1/ APPROCHE QUANTIQUE

Les noyaux des atomes sont constitués de nucléons que sont les protons et les neutrons. A l'échelle subnucléonique, ces derniers sont constitués de particules élémentaires: les quarks. Il existe d'autres particules élémentaires les leptons comme l'électron, le neutrino électron, le muon, le neutrino muon, le tau et le neutrino tau. On dénombre six quarks dont les saveurs sont connues: u « up », d « down », c « charm », s « strange », t « top » et b « bottom ». Les quarks ont des charges fractionnaires de la charge élémentaire. Les quarks u, c et t présentent une charge valant $+2/3$ et les quarks d, s et b une charge valant $-1/3$ et un nombre quantique de spin nucléaire J valant $1/2$ d'où leur appartenance dans la catégorie des fermions. Les quarks sont regroupés en générations : les quarks « up » et « down » forme la première génération, les quarks « charm » et « strange » la seconde et les quarks « top » et « bottom » la troisième (Fig. I-20). Ils ne peuvent s'associer que par trois pour donner un baryon ou par deux pour donner un méson. La première génération de quarks constitue la « matière ordinaire ». Les neutrons sont formés de deux quarks « down » et d'un quark « up » et les protons sont formés de deux quarks « up » et d'un quark « down » (Fig. I-20). Ces quarks de valence sont liés entre eux par l'interaction forte transmise par les gluons. Les neutrons et les protons sont donc des baryons de charge nulle et unitaire respectivement. Les quarks de deuxième et troisième générations sont plus lourds et forment des particules toutes instables qui se désintègrent en quarks de première génération.

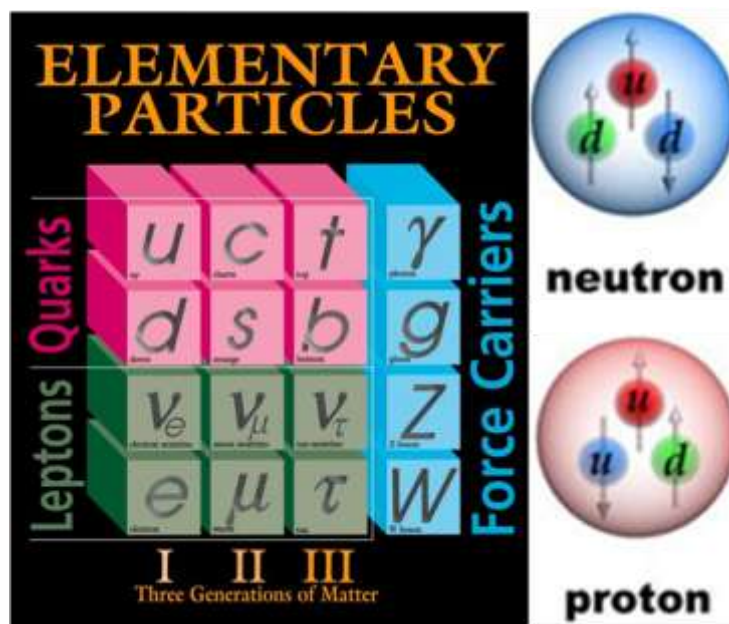


Fig. I-20: Classification des quarks et leptons connus et composition en quarks de valence des neutrons et protons

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

L'imagerie par résonance magnétique- *La résonance magnétique nucléaire*

Les protons tournent sur eux même car ils sont constitués de quarks ayant des charges contraires et possèdent un nombre quantique de spin valant $\frac{1}{2}$ lui conférant un moment cinétique \vec{S} . Le fait qu'ils soient chargés induit un mouvement magnétique microscopique $\vec{\mu}$ colinéaire à \vec{S} (Fig. I-21). Le neutron tourne aussi sur lui-même mais possède un spin et une charge nulle. Néanmoins, il possède tout de même un moment magnétique microscopique induit par la position des quarks qui le compose ; les quarks positifs étant placés plus près de l'axe de rotation que les quarks négatifs, la résultante globale est alors non nulle. Au sein du noyau atomique, les neutrons et les protons s'apparient et leurs moments magnétiques s'annulent. Donc seuls les atomes ayant un nombre de nucléons impair posséderont un moment magnétique microscopique.

Le moment magnétique microscopique d'une particule s'exprime selon la relation suivante:

$$\vec{\mu} = \gamma \times \vec{S}$$

Eq. I-1

Avec γ , le rapport gyromagnétique, spécifique d'une particule et exprimé en $\text{rad.T}^{-1}.\text{s}^{-1}$ et \vec{S} le vecteur de spin, qui est un vecteur axial dont la valeur en mécanique quantique est quantifiée selon:

$$S = \hbar \times J(J + 1)^{1/2}$$

Eq. I-2

Avec \hbar la constante de Planck rapportée sur 2π valant $4,136 \times 10^{-15} \text{ eV}.\text{s}^{-1}$ et J le nombre quantique de spin nucléaire valant $\frac{1}{2}$ par exemple pour le proton.

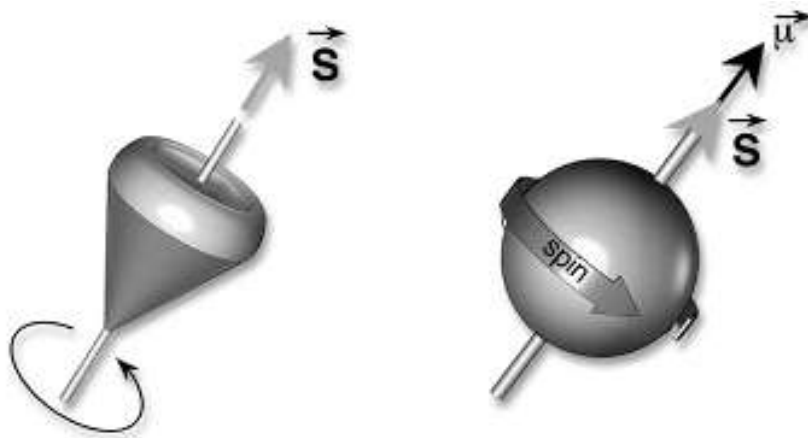


Fig. I-21: Moment cinétique (spin) le long de l'axe de rotation induit par la rotation du noyau sur lui-même (à gauche). Le proton porte une charge élémentaire positive induisant un moment magnétique microscopique colinéaire au moment cinétique (à droite).

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

L'imagerie par résonance magnétique- *La résonance magnétique nucléaire*

Dans le modèle de Bohr, la mécanique quantique prévoit que le moment cinétique, donc le moment magnétique, à un nombre d'orientations quantifiées. Pour cela, il faut introduire un autre nombre quantique, m_s qui est le nombre quantique magnétique fixant le nombre d'orientation que peut prendre le vecteur \vec{S} . Le paramètre m_s peut être dans $2J + 1$ états quantiques différents (Fig. I-22).

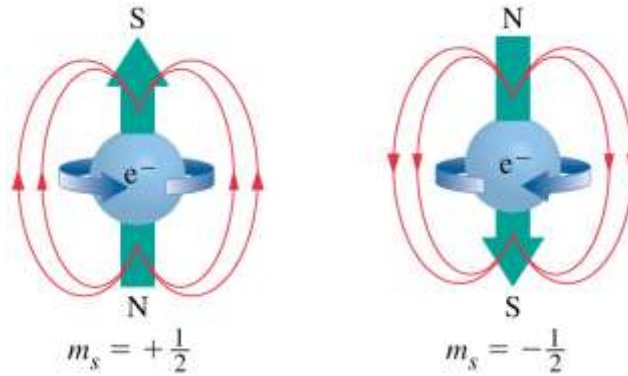


Fig. I-22: Différentes orientations que peut prendre le moment magnétique d'une espèce dont le nombre quantique de spin vaut $1/2$ (comme le proton).

Placé dans un champ magnétique statique et homogène, il y a une levée de dégénérescence, soit une séparation en plusieurs niveaux d'énergie (Fig. I-23). L'énergie est donnée pour les états m_s d'un moment cinétique de spin de nombre quantique de spin J par :

$$E_{m_s} = -m_s \times \hbar \times \gamma \times B_0$$

avec $-J \leq m_s \leq J$

Eq. I-3

Avec \hbar la constante de Planck réduite, γ le rapport gyromagnétique du noyau considéré exprimé en $\text{rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ et B_0 l'intensité du champ statique en T.

Dans le cas du proton, ceci sous-entend que dans un champ magnétique statique et homogène B_0 , le proton qui possède un nombre de spin $1/2$ aura deux orientations et deux états d'équilibre différents. Ces deux états d'équilibre sont $m = +1/2$ ou α et $m = -1/2$ ou β . En mécanique quantique, ces deux états correspondent à des niveaux d'énergie différents. L'état α est le niveau d'énergie le plus faible ou niveau fondamental et β le plus fort ou niveau excité. Les niveaux α et β auront les niveaux d'énergie suivant:

$$E_\alpha = -1/2 \hbar \gamma B_0$$

$$E_\beta = +1/2 \hbar \gamma B_0$$

Eq. I-4

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

L'imagerie par résonance magnétique- La résonance magnétique nucléaire

La différence d'énergie (ΔE) entre les deux niveaux est proportionnelle à l'intensité du champ statique B_0 et varie selon :

$$\Delta E = \gamma \times \hbar \times B_0$$

Eq. I-5

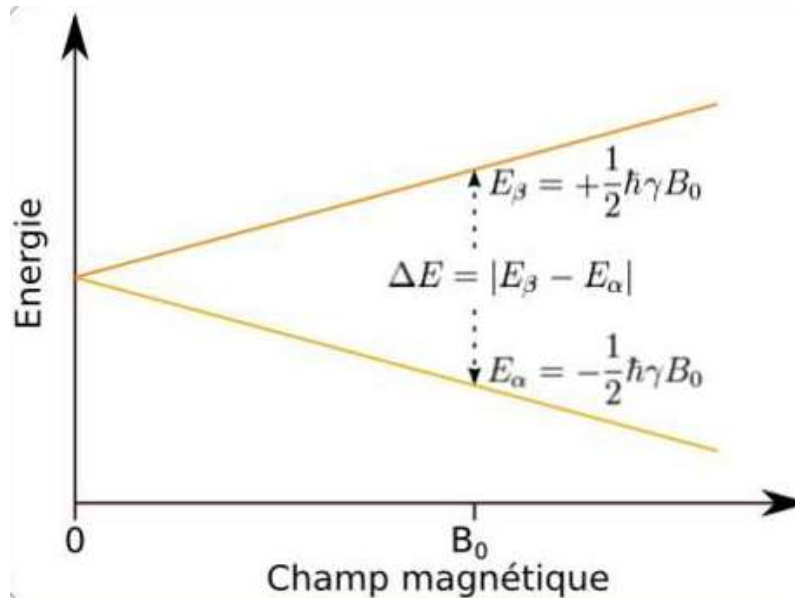


Fig. I-23: Représentation de la levée de dégénérescence induite par l'application d'un champ magnétique statique et homogène sur une espèce de spin 1/2 comme le proton.

Selon la statistique de Maxwell-Boltzmann, les protons n'auront pas la même probabilité d'occuper le niveau fondamental et le niveau excité (Fig. I-24). D'après cette statistique, le rapport de proton peuplant l'état excité par rapport au fondamental augmente avec la différence d'énergie entre les deux niveaux donc avec l'intensité du champ statique B_0 et diminue quand la température augmente selon la relation :

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}$$

Eq. I-6

Avec N_α et N_β le nombre de proton occupant respectivement le niveau d'énergie fondamental et excité, k la constante de Boltzmann valant $8,617 \times 10^{-5} \text{ eV.K}^{-1}$ et T la température en °K. En l'absence de champ magnétique, α et β ont le même niveau d'énergie. Dans un champ magnétique statique de 1.5 T il n'y a qu'un faible excès de proton dans le niveau fondamental situé aux alentours de 0,001%.

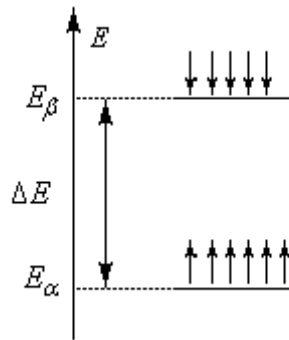


Fig. I-24: Peuplement des niveaux d'énergie dans le cas d'une espèce avec un nombre quantique de spin $1/2$ placé dans un champ magnétique statique homogène

Si l'on applique une énergie sous la forme d'une onde électromagnétique dont la valeur est égale à la différence d'énergie entre les deux niveaux d'énergie, cette onde est totalement absorbée par le noyau atomique. Il s'agit de la transition spectroscopique et l'excédent du fondamental se retrouve dans le niveau excité. Si l'on ne fournit plus d'énergie au système, il revient à l'équilibre. L'absorption d'un rayonnement électromagnétique s'accompagne toujours d'un phénomène de relaxation plus ou moins rapide, s'accompagnant de la réémission des photons absorbés. Pour la résonance magnétique nucléaire, cela n'explique pas le phénomène de relaxation allant de quelques microsecondes jusqu'à plusieurs centaines de secondes. Purcell a montré que les temps nécessaires à la relaxation par le calcul des coefficients d'Einstein excéderait l'âge de l'univers pour un processus d'émission spontanée et quelques centaines d'années pour une émission stimulée (63). En 1948, le modèle BPP (Bloembergen, Purcell et Pound) a alors été établi décrivant la relaxation comme un phénomène non radiatif (64). Ce modèle explique le retour à l'équilibre par des fluctuations du champ magnétique ressenti par le noyau et qui sont induites par les mouvements moléculaires. L'énergie (E) d'une onde électromagnétique est proportionnelle à sa fréquence (ν) selon :

$$E = h \times \nu$$

Eq. I-7

où h est la constante de Planck.

La différence d'énergie ΔE entre E_α et E_β vaut :

$$\Delta E = \frac{1}{2\hbar\gamma B_0} + \frac{1}{2\hbar\gamma B_0} = \hbar\gamma B_0$$

Eq. I-8

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

L'imagerie par résonance magnétique- *La résonance magnétique nucléaire*

La condition de résonance s'écrit alors:

$$h \times \nu = \hbar \times \gamma \times B_0$$

Eq. I-9

Ce qui donne :

$$\nu = \frac{\gamma \times B_0}{2\pi}$$

Eq. I-10

La résonance magnétique nucléaire est donc caractérisée par une fréquence en Hertz appelée fréquence de Larmor et notée ν_0 . Cette fréquence dépend du champ magnétique statique B_0 et du rapport gyromagnétique du noyau considéré.

I.B.1.2/ APPROCHE CLASSIQUE

Le phénomène de résonance magnétique nucléaire décrit de manière classique résulte des travaux de Félix Bloch (65).

En l'absence de champ magnétique B_0 et à l'équilibre thermodynamique, l'orientation des moments cinétiques des noyaux est aléatoire dans l'espace. La somme vectorielle des moments magnétiques individuels est alors nulle en moyenne, il n'y a pas de polarisation ou d'aimantation résultante.

En présence de champ magnétique statique, un noyau pris individuellement voit son moment magnétique précesser autour de la direction du champ magnétique B_0 mais il n'y a pas de changement d'orientation en raison du champ magnétique externe, le phénomène de résonance magnétique nucléaire n'est dans ce cas pas observable. Néanmoins dans un échantillon constitué d'atomes, ces derniers baignent dans un environnement d'électrons et de noyaux se déplaçant en permanence. Cette agitation génère des champs magnétiques internes fluctuant en permanence et modifiant aléatoirement l'orientation et l'intensité des champs magnétique vue par le noyau. Dans une échelle de temps de l'ordre de la seconde, ces fluctuations modifient légèrement l'orientation des moments magnétiques. Les lois de la thermodynamique montrent que la probabilité qu'un moment magnétique soit orienté dans le sens du champ magnétique appliqué (sens parallèle) est supérieure à celle d'une orientation dans le sens opposé (sens anti-parallèle). Pour faire le parallèle avec le domaine quantique, ces deux orientations correspondent aux deux niveaux d'énergie décrit précédemment et la proportion de moments magnétiques présente dans chaque orientation est donnée par la statistique de Boltzmann favorisant les énergies les plus basses. Il en résulte alors une aimantation, faible mais mesurable apparaissant progressivement quand l'échantillon est placé dans un champ magnétique statique B_0 (Fig. I-25). Ce phénomène est le paramagnétisme nucléaire.

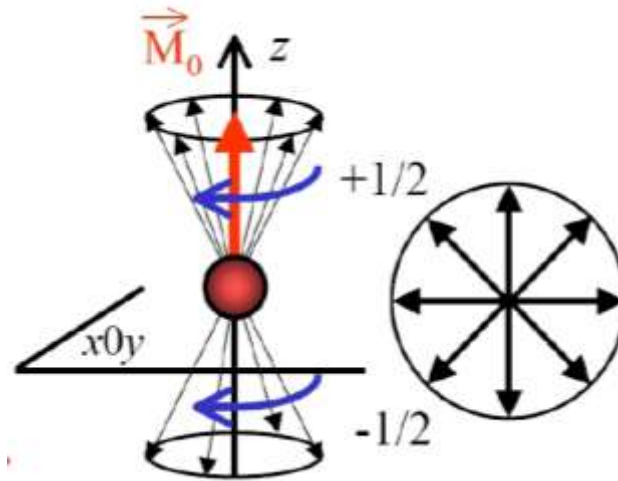


Fig. I-25: Aimantation macroscopique M_0 induite par la différence d'orientation des moments magnétique microscopiques (μ) selon l'axe de B_0 lorsque des espèces de spin $1/2$ sont placées dans un champ magnétique statique homogène B_0 . La composante transversale de cette aimantation est nulle car les moments magnétiques ne sont pas en cohérence de phase.

Cette polarisation appelée aussi aimantation macroscopique M_0 est décrite par la loi de Curie :

$$M_0 = C \times \frac{B_0}{T}$$

avec

$$C = \frac{N \times \mu^2}{k}$$

Au final :

$$M = \frac{N \times \mu^2 \times B_0}{kT}$$

Eq. I-11

Avec N le nombre d'atome présent dans l'échantillon, B_0 l'intensité du champ magnétique statique en Tesla, μ le moment magnétique d'un atome, k la constante de Boltzmann et T la température en °K.

Cette expression suggère que la polarisation sera favorisée à basse température ainsi qu'avec des intensités de champ statique élevées.

Ces moments magnétiques orientés dans le sens parallèle ou anti-parallèle interagissent avec B_0 et tourne sur leur propre axe comme une toupie avec un axe de rotation de même direction que B_0 . Ce mouvement est la précession de Larmor de vitesse angulaire:

Chapitre 1: Contexte clinique et scientifique

L'imagerie par résonance magnétique- *La résonance magnétique nucléaire*

$$\vec{\omega}_L = -\gamma \times \vec{B}_0$$

Eq. I-12

En valeur absolue, la valeur de la vitesse angulaire est égale à la fréquence de résonance décrite précédemment avec l'approche quantique d'où le nom « fréquence de Larmor » pour qualifier la fréquence de résonance. Pour le proton, le rapport gyromagnétique étant positif, le sens de précession sera alors négatif, la rotation s'effectue alors dans le sens horaire.

L'aimantation macroscopique (M_0) induite par le paramagnétisme n'a pas de composante transversale car toutes les composantes transversales des moments magnétiques microscopiques sont déphasées et s'annulent entre elles. A l'équilibre, l'aimantation macroscopique \vec{M}_0 est colinéaire avec \vec{B}_0 et son intensité est très faible par rapport à B_0 . Elle est de ce fait, très difficile à mesurer.

Si l'on transfère de l'énergie au système via une onde électromagnétique dont la fréquence est égale à la fréquence de Larmor ν_0 , il est possible de créer un champ magnétique B_1 tournant à cette même fréquence dans le plan perpendiculaire à B_0 . A intensité de champ usuel, l'énergie entre les niveaux est faible, la fréquence de Larmor est de l'ordre de quelques MHz correspondant à la gamme des radiofréquences.

Dans le référentiel tournant à la fréquence de résonance, l'aimantation macroscopique précesse autour de B_1 . En effet, à partir des équations de Bloch dans le référentiel tournant, on peut définir le champ effectif \vec{B}_{eff} agissant sur l'aimantation par:

$$\vec{B}_{\text{eff}} = \frac{B_1}{2} \vec{x} + \left(B_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) \vec{z}$$

Eq. I-13

Quand la condition de résonance est atteinte c'est-à-dire que $\frac{\omega}{\gamma} = B_0$, les moments magnétiques ne voient plus le champ B_0 mais uniquement l'onde radiofréquence dont l'intensité vaut $\frac{B_1}{2}$. Une composante transversale de l'aimantation macroscopique apparaît alors dans le plan transversal alors que sa composante longitudinale disparaît (Fig. I-26). L'aimantation macroscopique induite par le paramagnétisme nucléaire devient alors quantifiable en mesurant l'induction qu'elle génère aux bornes d'une bobine.

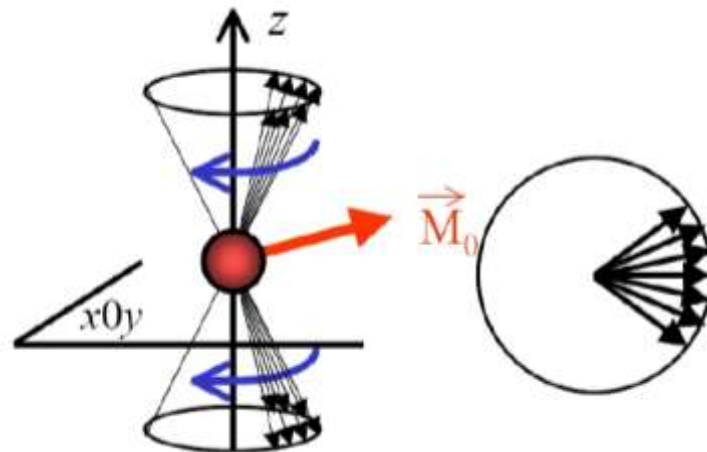


Fig. I-26: Après application d'un champ B_1 , mise en cohérence de phase des moments magnétiques μ et apparition d'une composante transversale de M_0

Il est possible de moduler l'angle de bascule θ de l'aimantation macroscopique dans le plan transversal. La valeur de cet angle est conditionnée par l'intensité de l'onde radiofréquence émise donc du champ B_1 , et par la durée ou la largeur de l'impulsion radiofréquence (τ) en restant dépendante du rapport gyromagnétique de l'espèce ce qui donne :

$$\theta = \gamma \times B_1 \times \tau$$

Eq. I-14

I.B.2/ DE LA RMN A L'IRM

Nous avons vu que seuls les noyaux ayant un moment magnétique, donc les noyaux possédant un nombre impair de nucléons peuvent entrer en résonance. Fortuitement, l'hydrogène qui compose 75 % du corps humain à un nombre impair de proton et permet le phénomène de résonance. Ce noyau sera donc le noyau de choix pour la RMN même si d'autres noyaux sont également utilisés en RMN comme le fluor et le phosphore par exemple.

I.B.2.1/ LES PHENOMENES DE RELAXATION

Précédemment, nous avons vu que lorsqu'une impulsion radiofréquence dont la fréquence respecte les conditions de résonance est appliqué dans un plan perpendiculaire au champ statique B_0 , il apparait une composante transversale de l'aimantation.

Bloch a décrit par des équations le mouvement de l'aimantation macroscopique \vec{M} en présence des champs magnétiques B_0 et B_1 . En condition de résonance, dans les trois dimensions (x,y,z) du référentiel tournant, et en introduisant les constantes de temps T_1 et T_2 à titre phénoménologique, ces équations s'écrivent :

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2}$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2}$$

Eq. I-15

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{(M_z - M_0)}{T_1}$$

Eq. I-16

Lorsque l'on stoppe l'impulsion radiofréquence, deux phénomènes se produisent:

Le système retourne à l'équilibre, l'excès de spin retrouvé dans le niveau excité repeuple le niveau fondamental en restituant l'énergie absorbée sous forme d'échange thermique au milieu environnant (encore appelé réseau) de capacité thermique infinie. Ceci entraîne la repousse de l'aimantation \vec{M}_0 dans le plan longitudinal (oz): il s'agit de la relaxation longitudinale ou de la relaxation spin-réseau.

En intégrant l'équation Eq. I-16 , nous obtenons:

$$M_z(t) = M_0 \times (1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

Eq. I-17

Cette repousse est donc régit dans le temps par une loi exponentielle croissante de constante de temps T_1 avec $M_z(t)$ la valeur de l'aimantation longitudinale à l'instant t , M_0 l'aimantation macroscopique totale à l'équilibre et T_1 la constante de temps de la relaxation longitudinale (Fig. I-27).

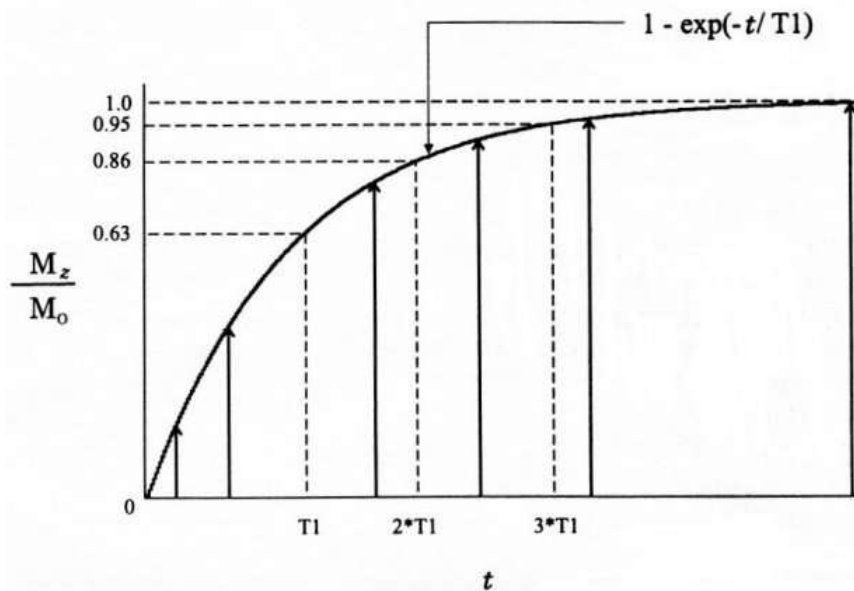


Fig. I-27: Repousse de l'aimantation longitudinale au cours du temps

A la fin de l'impulsion radiofréquence, les spins sont en cohérence de phase. Lorsque l'impulsion cesse les mouvements moléculaires provoquent une variation du champ magnétique B_0 local vue par les spins. Ces derniers acquièrent alors des vitesses de rotation différentes et se déphasent les uns par rapport aux autres provoquant une décroissance de l'aimantation transversale: il s'agit de la relaxation transversale ou de la relaxation spin-spin. Cette relaxation se produit sans variation de l'énergie totale et est beaucoup plus rapide que la relaxation spin-réseau.

En intégrant les équations Eq. I-15, nous obtenons :

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

Eq. I-18

La décroissance de l'aimantation transversale dans le temps est donc régit par une loi exponentielle décroissante avec $M_{xy}(t)$, la valeur de l'aimantation transversale à l'instant t , M_0 la valeur de l'aimantation basculée dans ce plan à la fin de l'impulsion radiofréquence et T_2 la constante de temps (Fig. I-28).

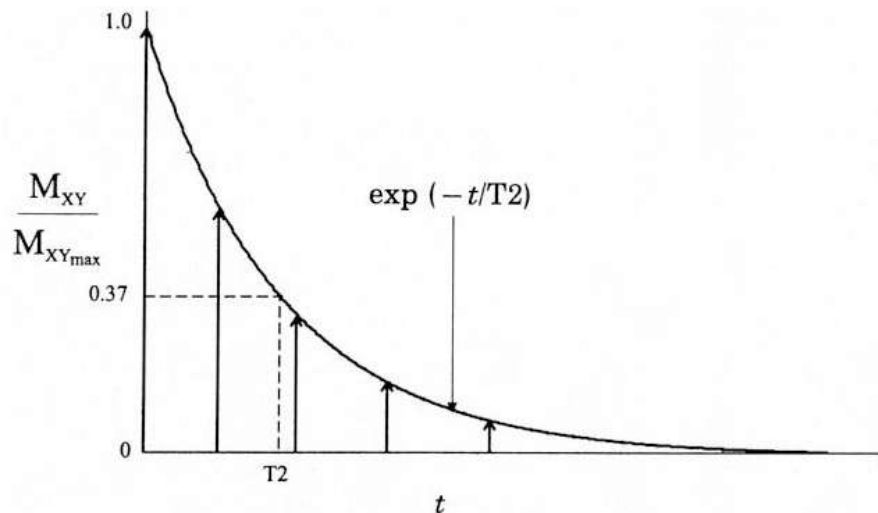


Fig. I-28: Décroissance de l'aimantation transversale au cours du temps

Néanmoins, la décroissance de l'aimantation transversale n'est pas uniquement due au déphasage induit par les inhomogénéités de B_0 d'origine moléculaire. Ceci est vrai dans un cas idéal où le champ statique B_0 est parfaitement homogène. En pratique, il est impossible de restituer un champ B_0 parfaitement homogène et ces inhomogénéités de champ vont également participer au déphasage des spins de manière beaucoup plus importante que le déphasage induit par l'interaction spin-spin. Il est alors nécessaire d'introduire une autre notion qui est la décroissance de l'aimantation transversale due aux inhomogénéités de champs magnétique. Cette décroissance est caractérisée par une constante de temps appelée T_2^* beaucoup plus courte que T_2 suivant la relation :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0$$

Eq. I-19

Avec ΔB_0 les inhomogénéités locales de champ B_0 (toute causes confondues).

I.B.2.2/ LE SIGNAL RMN

A la fin de l'impulsion radiofréquence la rotation de M_0 dans le plan transversal (xy) va induire un champ magnétique créant une induction dans une bobine dont le champ magnétique B_1 est perpendiculaire à B_0 et ainsi générer un signal électrique. A la fréquence de résonance, ce signal va décroître au fur et à mesure que l'aimantation transversale diminue et au fur et à mesure que l'aimantation longitudinale repousse. Si l'on considère une espèce unique, les protons de l'eau pure, par exemple, ce signal correspond à une sinusoïde amortie d'amplitude initiale M_0 et de constante d'amortissement T_2^* . Il s'agit du signal RMN dont l'expression est :

$$M_{xy}(t) = M_0 \times \left(e^{-\frac{t}{T_2^*}} \times \sin \omega t \right)$$

Eq. I-20

I.B.2.3/ LES CONSTANTES DE TEMPS

Dans les années 70, afin d'expliquer les variations des temps de relaxations rencontrés entre les tissus, de nombreux auteurs (dont Fullerton) ont proposé un modèle reflétant bien la réalité expérimentale. Ce modèle considère que l'eau peut être séparée en deux compartiments: l'eau libre et l'eau liée (66). Des échanges provenant de ses compartiments se produisent. Ces échanges sont très rapides, de durée très inférieure au temps de mesure. L'eau libre diffuse librement et l'eau liée qui participe aux couches d'hydratation des protéines et des macromolécules voit sa diffusion dépendante des mouvements des protéines et des macromolécules. Le temps de relaxation T_1 de l'eau libre de l'ordre de quelques secondes est beaucoup plus long que le temps de relaxation de l'eau liée qui lui est de l'ordre de la centaine de microsecondes. Dans les tissus, la proportion d'eau libre est d'environ 90% contre 10% d'eau liée. Elles sont à la base du contraste IRM que nous aborderons par la suite et permettent ainsi de caractériser un tissu biologique par rapport à un autre. Le temps de relaxation T_1 mesuré est alors un temps de relaxation T_1 apparent (T_{1app}) prenant en compte le T_1 de l'eau libre (T_{1libre}) et le T_1 de l'eau liée ($T_{1liée}$). La relation liant ces trois grandeurs est:

$$\frac{1}{T_{1app}} = \frac{1}{T_{1liée}} + \frac{1-f}{T_{1libre}}$$

Eq. I-21

Avec f la fraction d'eau liée par rapport à l'eau totale.

Cette relation suggère qu'en cas d'augmentation anormale de la fraction d'eau libre comme dans un cas d'œdème, ou d'une diminution de l'eau libre comme dans un tissu cicatriciel nous pouvons nous attendre à une augmentation et à une diminution du T_1 apparent que l'on mesure respectivement.

Ce raisonnement est également applicable de la même manière au temps de relaxation T_2 .

Les constantes de temps T_1 et T_2 sont alors des variables dépendantes de l'hydratation des tissus et vont être au centre du contraste IRM et de la caractérisation tissulaire.

I.B.2.4/ FORMATION DE L'IMAGE DE RM

Afin de passer de la mesure du signal RMN provenant d'un échantillon à la formation d'une image de RM, une étape est nécessaire : le codage spatial. Ce codage spatial permet tout d'abord de localiser des plans de coupes dans l'espace, puis au sein de chaque plan de coupe de déterminer des sous-ensembles par l'intermédiaire de ligne et de colonne. Chaque sous ensemble constituera un volume élémentaire appelée voxel.

1.B.2.4.1/ Sélection des plans de coupes

Dans un champ statique B_0 homogène, tous les spins précessent à la même fréquence ν_0 . Dans ce cas, le signal RMN recueilli sera le signal résultant de tous les noyaux de l'échantillon. Un premier codage consiste sélectionner un plan de coupe. Pour ce faire, des bobines de gradient vont créer un gradient de champ magnétique dont l'intensité varie linéairement avec la distance. La variation linéaire du champ magnétique créé par les bobines de gradient s'ajoute à B_0 . Ceci donnera, dans un axe quelconque x , un champ B_0 modifié (\vec{B}_x) variant avec la position selon :

$$\vec{B}_x = \vec{B}_0 + \vec{g} \times x$$

Eq. I-22

Où \vec{g} est le gradient de champ magnétique lorsque le gradient est appliqué pour réaliser une sélection de coupe, on le nomme en général G_{ss} pour « Gradient of Slice Selection ».

Les variations créées par ce gradient se traduisent par des modifications de fréquence de précession le long de l'axe x . L'excitation RF est caractérisée par une fréquence centrale ν_0 et une largeur de bande $\Delta\nu$. En modifiant la fréquence centrale de l'excitation RF, seuls les spins situés à la cote où la fréquence de Larmor vaut $\nu_0 + \frac{1}{2} \Delta\nu$ vont entrer en résonance et basculer dans le plan transversal. Les caractéristiques de l'onde radiofréquence et l'intensité du gradient vont fixer l'épaisseur de coupe minimum atteignable. En effet, l'épaisseur de coupe est conditionnée par largeur de bande de l'impulsion RF, plus cette dernière sera étroite, plus la sélection fréquentielle donc l'épaisseur de coupe sera fine. D'autre part, pour une largeur de bande donnée, plus l'intensité du gradient sera élevée, plus sa pente sera forte et plus la coupe sera fine. Nous avons :

$$d = \frac{2\pi \times \Delta\nu}{\gamma \times G_{ss}}$$

Eq. I-23

Avec d , l'épaisseur de coupe, $\Delta\nu$ la largeur de bande de l'impulsion radiofréquence, γ le rapport gyromagnétique de l'hydrogène et G_{ss} l'intensité du gradient de coupe en $T.m^{-1}$.

En pratique, la largeur de bande est fixe et la valeur du gradient est ajustée pour obtenir l'épaisseur de coupe désirée.

Ce gradient peut être appliqué dans chaque direction de l'espace afin d'obtenir des plans de coupe avec des orientations variables. Avec les gradients physiques d'un système d'IRM, un gradient appliqué respectivement suivant les axes X, Y et Z va permettre un coupe suivant les directions sagittales, coronales et axiales. Des combinaisons des gradients physiques X, Y et Z appliqués simultanément vont permettre des coupes obliques et même double obliques.

1.B.2.4.2/ Codage de phase et de fréquence

Si on s'arrête à cette étape, les images recueillies correspondent à des gros voxels représentant chacun une coupe entière. En appliquant deux autres gradients, il est possible de coder les deux autres directions en attribuant à chaque voxel « une coordonnée ».

Pour réaliser ce codage, la première étape est d'appliquer un gradient dit de codage de phase dans une des directions de l'image. En appliquant pendant un temps τ , un gradient d'amplitude G_ϕ , les aimantations vont précesser suivant cette direction à des vitesses différentes. A l'arrêt du gradient, les aimantations vont retrouver leur vitesse de précession initiale. L'application de ce gradient aura eu pour effet de déphaser les aimantations en fonction de leur position. En choisissant d'utiliser ce gradient pour le codage des lignes d'une image, toutes les aimantations d'une même ligne auront la même phase. Le gradient permettant d'induire ce déphasage G_ϕ est nommé gradient de codage de phase. Pour une durée d'application du gradient τ et une taille de pixel Δ_y dans la direction y , l'expression de G_ϕ est donnée par:

$$G_\phi = \frac{\pi}{\tau \times \gamma \times \Delta_y}$$

Eq. I-24

Avec γ le rapport gyromagnétique de l'hydrogène.

Il ne reste plus qu'à coder les colonnes. Pour cela un gradient de fréquence est nouvellement appliqué dans une direction perpendiculaire à celui utilisé pour le codage de phase. Cependant si l'on coupe se gradient, ce dernier aura le même effet que précédemment et ne fera qu'introduire un nouveau déphasage dans la direction des colonnes.

Pour pouvoir coder en fréquence et non pas en phase, ce gradient doit être impérativement appliqué pendant la lecture de manière à faire précesser les aimantations à des fréquences différentes. Son nom est dit « gradient de lecture » ou « gradient de codage en fréquence ».

L'application des gradients de phase et de lecture permet ainsi de localiser les différentes populations de protons en fonction de leur position (ligne et colonne) au sein d'un plan de coupe délimitant des éléments élémentaires d'image plus couramment utilisé sous le terme pixel dérivé de la terminologie anglo-saxonne « picture element ».

En IRM, l'enchaînement des impulsions radiofréquences et des gradients de codage déterminera le contraste et les propriétés de l'image. Il porte le nom de « séquence ».

I.B.2.5/ LES SEQUENCES IRM

Des débuts de l'IRM à aujourd'hui, une multitude de séquences ont vu le jour. Néanmoins, il existe deux grandes familles de séquence IRM issues de deux séquences de bases qui sont la séquence d'écho de spin et la séquence d'écho de gradient.

I.B.2.5.1/ La séquence d'écho de spin

Le principe a été décrit par le physicien Erwin Hahn dès le début des années 50, son but était de mesurer le temps de relaxation T_2 des tissus en se débarrassant des inhomogénéités de champs responsables de la décroissance en T_2^* (67).

Impulsions

Cette séquence consiste tout d'abord à appliquer une impulsion radiofréquence d'angle $\pi/2$ permettant de basculer le vecteur d'aimantation macroscopique dans le plan transversal (xy) et de placer les spins en cohérence de phase. A l'arrêt de l'impulsion, les spins vont se déphaser en raison de l'interaction spin-spin mais surtout en raison des inhomogénéités de champ magnétique (ΔB_0). Si le signal est lu à ce moment, le T_2 vrai n'est pas mesurable. En revanche, si l'on applique une impulsion radiofréquence d'angle de bascule π exactement à mi-durée entre le moment de l'impulsion $\pi/2$ et le centre de la lecture du signal, le déphasage lié aux inhomogénéités de champ magnétique sera compensé. L'impulsion π va avoir pour effet de refocaliser les spins en mettant à profit les propriétés de réversibilité de la phase. Au moment de cette impulsion, la composante transversale M_{xy} donc le déphasage acquis par les spins s'inverse mais leur vitesse de rotation reste constante. Dans ce cas, si l'on attend la même durée pour lire le signal que la durée séparant les deux impulsions, les spins se retrouvent en cohérence de phase et l'écho recueilli sera pondéré T_2 et non T_2^* .

La durée séparant l'impulsion $\pi/2$ et le sommet de l'écho formé par la refocalisation est appelée temps d'écho (TE). L'impulsion π est donc appliquée au temps TE/2.

Application des gradients

Le gradient de sélection de coupe est tout d'abord appliqué en même temps que l'impulsion $\pi/2$ afin de sélectionner un plan de coupe. L'application de ce gradient a pour effet de déphaser les spins. Pour cette raison, ce gradient est bipolaire avec tout d'abord l'application d'un lobe positif pendant l'acquisition permettant la sélection de coupe et un second lobe négatif de même amplitude que le premier lobe mais de durée deux fois plus courte permettant de refocaliser les spins à l'intérieur de la coupe.

Ce gradient est également appliqué pendant l'impulsion π afin de sélectionner la même coupe que précédemment mais sans lobe de refocalisation. Néanmoins, il dispose de deux lobes de gradients identiques détruisant une éventuelle aimantation transversale générée par cette impulsion en bord de

coupe où les spins peuvent être soumis à un angle de bascule inférieur à π en raison du profil de coupe imparfait.

Le gradient de codage de phase est appliqué en même temps que lobe de refocalisation du gradient de sélection de coupe. Comme expliqué précédemment, ce gradient ne peut pas être maintenu pendant la lecture du signal car dans un tel cas il induirait un codage en fréquence. Ce dernier est donc être répété autant de fois que l'image compte de ligne avec des valeurs différentes. Ceci implique que le motif d'impulsion décrit précédemment est répété pour chaque ligne.

Le gradient de codage de fréquence, est appliqué pendant la lecture du signal au temps TE. Tout comme le gradient de sélection de coupe, son application entraîne un déphasage non souhaitée des spins. Pour compenser ce déphasage, ce gradient est bipolaire avec un premier lobe négatif qui permet d'anticiper le déphasage induit par le gradient de lecture en appliquant le déphasage contraire. Ce premier lobe est appliqué avant l'impulsion de refocalisation au même moment que le gradient de codage de phase.

Un outil graphique permet de résumer l'enchaînement des opérations réalisées pendant la séquence : le chronogramme (Fig. I-29).

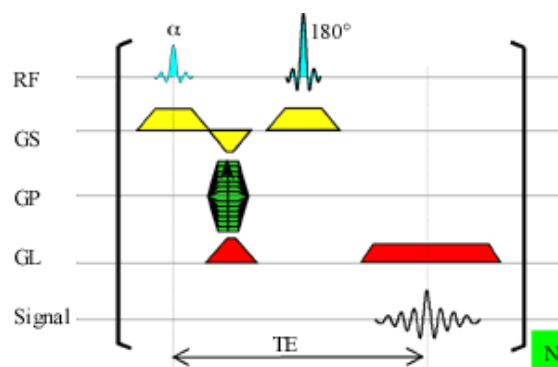


Fig. I-29: Chronogramme représentant le motif de base de la séquence d'écho de spin pour le remplissage d'une ligne du plan de Fourier. Ce motif est répété pour remplir toutes les lignes que compte le plan de Fourier. (G_x représente le gradient de lecture, G_y le gradient de codage de phase et G_z le gradient de sélection de coupe)

Paramétrage de la séquence

Les sources de contraste en IRM sont nombreuses, mais toutes n'ont pas la même importance. Les plus utilisées sont les temps de relaxation T_1 et T_2 . Deux paramètres conditionnent le contraste lié aux temps de relaxation.

- Le temps de répétition : Nous avons vu que le motif de base de la séquence doit être répété autant de fois que l'image comptera de ligne avec un gradient de phase d'amplitude différente à chaque répétition. L'intervalle de temps entre deux répétitions donc entre deux impulsions $\pi/2$ est le

temps de répétition TR. Le temps de répétition va ainsi conditionner le temps laissé à l'aimantation longitudinale pour repousser.

- Le temps d'écho : Il s'agit du temps entre l'impulsion $\pi/2$ utilisé pour basculer l'aimantation et la lecture du signal.

L'équation simplifiée du signal (S) en spin-écho peut s'écrire :

$$S = \rho \times (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) \times e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

Eq. I-25

Si le TR devient long devant la constante de temps T_1 le terme $(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}})$ tends vers 1, le signal ne sera pas pondéré par le temps de relaxation T_1 . Si le T_2 devient court devant le TE, le terme $e^{-\frac{TE}{T_2}}$ tends vers 1, le signal ne sera alors pas pondéré par le temps de relaxation T_2 .

Si un TR long devant T_1 et un TE court devant T_2 sont utilisés alors la séquence est pondérée en densité protonique (ρ).

Si la séquence est dépondérée T_1 , le TE va agir sur la pondération T_2 comme un curseur. Les TE long devant le T_2 vont conférer à la séquence une forte pondération T_2 . Un TE choisit trop long devant le T_2 des tissus aura tendance à diminuer l'intensité du signal recueilli, l'aimantation transversale ayant eu le temps de nettement diminuer.

Si la séquence est dépondérée T_2 , un TR court favorisera la pondération T_1 .

D'autres paramètres existent dans la séquence, ces derniers n'influencent pas le contraste mais influencent la qualité de l'image (résolution dans le plan, réduction d'artefacts, rapport signal sur bruit (RSB)) et le temps d'acquisition. Pour une séquence d'écho de spin, le temps d'acquisition (T_{acq}) est proportionnel au temps de répétition (TR), au nombre de ligne (N_{Ligne}) et au nombre d'excitation (N_{ex}) selon:

$$T_{acq} = TR \times N_{ligne} \times N_{ex}$$

Eq. I-26

- Le champ de vue ou field of view (FOV) délimite la zone d'observation et ses dimensions doivent être adaptée à l'organe à imager. Il peut être de forme rectangulaire ou carrée et est lié au plan de Fourier. L'amplitude du gradient s'exprime du centre vers la périphérie et son amplitude maximale conditionne les dimensions du FOV en largeur (D_x) et en longueur (D_y). Dans le plan de Fourier, l'espacement entre les lignes noté Δky correspond au pas d'encodage du gradient de phase et l'espacement entre les colonnes noté Δkx correspond au pas d'encodage du gradient de lecture.

Ainsi les dimensions du FOV sont inversement proportionnelles à l'incrément des gradients et celle du pixel (dx,dy) inversement proportionnelle à l'intensité maximale des gradients. Pour une dimension de FOV donnée, la taille du pixel dépend aussi de la taille de la matrice d'acquisition. Plus l'intensité des gradients et la taille de la matrice seront importantes et plus les dimensions du pixel seront petites donc la résolution spatiale dans le plan élevée.

- L'épaisseur de coupe conditionne en premier lieu la résolution spatiale. Elle influe également sur le rapport signal sur bruit (RSB) de l'image, l'intensité du signal étant proportionnel à la quantité de proton mise en résonance. L'épaisseur de coupe influe également sur l'effet de volume partiel, plus l'épaisseur sera importante et plus ces effets seront prépondérants et sur le temps d'acquisition. En effet, avec des coupes fines plus de coupes sont nécessaires pour couvrir une zone anatomique donnée qu'avec des coupes épaisses.
- Le nombre d'excitation : Ce paramètre permet à l'utilisateur de choisir d'acquérir plusieurs fois successivement la même ligne. Les acquisitions sont ensuite sommées au moment de la reconstruction. Ce paramètre agit sur le RSB de l'image, le bruit étant inversement proportionnel à la racine carrée du nombre d'excitation et le signal directement proportionnel au nombre d'excitation, le RSB varie avec la racine carrée du nombre d'excitation. Il influe directement sur le temps d'acquisition qui augmente avec le nombre d'excitation. Le nombre d'excitation permet également de réduire les artefacts de mouvement qui diminuent de la même manière que le bruit.
- La bande passante de réception: elle détermine la plage de fréquence sur laquelle le signal va être mesuré. Cette dernière est donc liée au gradient de lecture codant la fréquence et dépend du nombre de points ou de pixel (N_x) suivant la lecture et du temps d'échantillonnage qui est lié au temps d'application du gradient (T_0).

$$Bw = \frac{N_x}{T_0}$$

Eq. I-27

De ce fait, l'intensité du gradient dépend de la bande passante. Pour une matrice donnée, le temps d'observation, donc indirectement le temps d'écho minimal, dépend de l'intensité maximale du gradient.

Ce paramètre influe sur le RSB de l'image, plus la bande passante est large et plus elle permettra de recueillir des fréquences mais aussi du bruit (considéré comme blanc car uniformément réparti en fréquence). Le RSB est alors inversement proportionnel à la racine carrée de la bande passante.

La bande passante influe aussi sur l'artefact de déplacement chimique du 1^{er} ordre, une bande passante de réception étroite permet de le majorer et une bande passante large à le minorer. Nous reviendrons de manière détaillée sur ce point plus tard dans ce manuscrit dans un paragraphe dédié (I.B.2.5.6). Enfin elle conditionne, la taille du FOV une bande passante de réception trop étroite ne peut pas permettre l'utilisation d'un FOV de grandes dimensions.

Par nature, la séquence d'écho de spin impose des temps d'acquisition peu compatibles avec les attentes cliniques voir incompatible en pondération T_2 ou le TR est nécessairement long. Pour la rendre utilisable, des stratégies ont été développées. Ces stratégies sont issues de la séquence d'écho de spin de base et appartiennent donc à la même famille. Nous ne développerons pas ces séquences, leur compréhension n'étant pas cruciale pour la compréhension des travaux réalisés au cours de cette thèse et qui se sont pas fondés sur ce type de séquence.

1.B.2.5.2/ Les séquences d'inversion-récupération et d'échos de spin rapides

La séquence d'inversion récupération: La séquence d'écho de spin classique est précédée par un motif préparatoire consistant à appliquer une impulsion π d'inversion basculant l'aimantation M_z . L'aimantation va alors croître pour retrouver sa position initiale en passant par une valeur nulle de la composante longitudinale. La séquence d'écho de spin est ensuite appliquée au bout d'un temps TI appelé le temps d'inversion. Ce type de séquence permet d'avoir un contrôle du contraste en T_1 de la séquence d'écho de spin classique indépendamment du TR.

La séquence turbo-spin écho: Cette technique a été développée afin de permettre le remplissage de plusieurs lignes à partir d'une seule impulsion $\pi/2$ par l'intermédiaire de trains d'échos obtenus en répétant des impulsions π . Jürgen Hennig a encore optimisé le principe en proposant la séquence RARE pour Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement permettant de remplir une matrice de 128 lignes avec une seule impulsion $\pi/2$ (acquisition single-shot) (68). Dans ce cas, on parle d'écho de spin ultra-rapide.

Ces séquences peuvent être complétées par d'autres techniques afin de diminuer encore le temps d'acquisition comme :

Les techniques mettant à profit les propriétés hermitiennes du plan de Fourier en remplissant un hémiplan plus quelques lignes. La partie manquante est alors obtenue par reconstruction. Il s'agit de la séquence HASTE pour Half Fourier Single shot Turbo spin Echo.

Les techniques de turbo-spin écho avec restauration de l'aimantation qui consistent à la fin du dernier train d'écho à appliquer une impulsion de $-\pi/2$ permettant la reconstruction de l'aimantation longitudinale pour le TR suivant et ainsi d'accéder à des pondérations T_2 avec des TR plus court.

Avant le développement décrit précédemment, une autre famille de séquence est apparue peu de temps après la séquence écho de spin avec les mêmes objectifs: gagner en temps d'acquisition et permettre une meilleure pondération T_1 . Il s'agit de la séquence dite d'écho de gradient.

1.B.2.5.3/ La séquence écho de gradient

L'enchaînement des impulsions radiofréquence et des gradients proposé par cette séquence est très proche de la séquence d'écho de spin classique. Par rapport à la séquence d'écho de spin classique, la séquence d'écho de gradient présente deux particularités importantes:

La première est que cette séquence n'utilise plus d'impulsion π de refocalisation et l'utilisation d'un gradient de lecture bipolaire permet de supprimer cette impulsion. Le rephasage des protons est assuré par le lobe positif de ce gradient. L'écho produit ne sera plus un écho de «spin» car le signal est alors généré par ce gradient seul, d'où l'appellation «écho de gradient». Le signal est maximum quand le lobe positif a la même aire le lobe négatif. A ce moment, l'amplitude de l'écho est maximale. La conséquence directe est qu'elle ne produit plus un contraste en T_2 mais en T_2^* .

L'autre particularité est que l'angle de bascule est inférieur à $\pi/2$. La conséquence directe est que les TR utilisables avec cette séquence pourront être beaucoup plus courts que le T_1 du tissu sans les inconvénients des effets de saturation. La possibilité d'utiliser des TR plus courts permet à la fois de gagner en temps d'acquisition tout en améliorant la pondération T_1 . Il existe un angle donnant le maximum de signal en fonction du TR choisi et du T_1 du tissu considéré. Cet angle est l'angle de Ernst (α_{Ernst}) et est donné par la relation suivante:

$$\alpha_{\text{Ernst}} = \cos^{-1}\left(e^{-\frac{\text{TR}}{T_1}}\right)$$

Eq. I-28

L'équation du signal en écho de gradient est :

$$S = \kappa\rho \times \frac{\sin \alpha \left(1 - e^{-\frac{\text{TR}}{T_1}}\right)}{(1 - \cos \alpha)e^{-\frac{\text{TR}}{T_1}}} \times e^{-\frac{\text{TE}}{T_2}}$$

Eq. I-29

Au niveau de l'application des autres gradients de codage de phase et coupe, le principe est le même qu'en écho de spin.

Ci-dessous le chronogramme associé à la séquence d'écho de gradient classique (Fig. I-30).

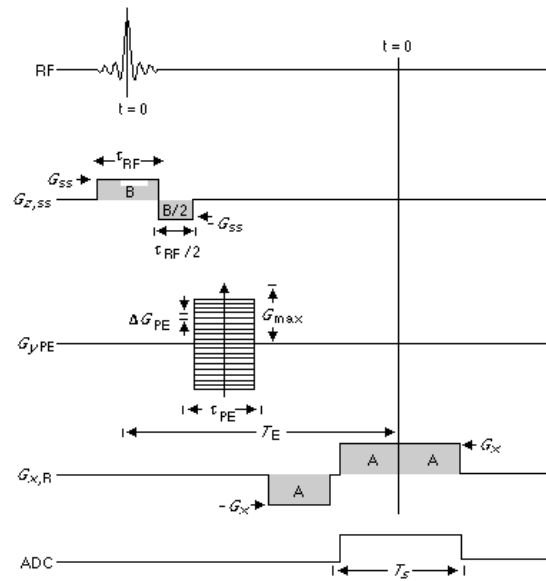


Fig. I-30: Chronogramme de la séquence écho de gradient de base avec $G_{z,ss}$ le gradient de sélection de coupe, $G_{y,PE}$ le gradient de codage de phase et $G_{x,r}$ le gradient de lecture et ADC correspondant à la période d'échantillonnage du signal.

En écho de spin, l'impulsion de refocalisation permettait de s'affranchir des inhomogénéités de champs magnétique mais également des effets de susceptibilité magnétique et du déplacement chimique sur l'amplitude du signal. La séquence écho de gradient sera donc beaucoup plus sensible à ces effets. La diminution du signal se produira donc sous cette forme:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^s} + \frac{1}{T_2^c} + \frac{1}{T_2^{in}}$$

Eq. I-30

où T_2 est la constante de temps liée au déphasage spin-spin, T_2^s la constante de temps liée au déphasage induit par les effets de susceptibilité magnétiques, T_2^c la constante de temps liée aux effets de déplacement chimique et T_2^{in} la constante de temps liée aux inhomogénéités de champs.

Au niveau du paramétrage de la séquence, nous retrouvons globalement les mêmes paramètres qu'en écho de spin. Quelques variations cependant:

L'angle de bascule devient un nouveau paramètre ajustable au même titre que le TR et le TE.

En pondération T_1 , il est ajusté en fonction du couple TR - T_1 du tissu afin d'obtenir un signal optimal (cf. Eq. I-28).

Due à l'absence de l'impulsion de refocalisation, cette séquence est sensible au déplacement chimique en particulier au déplacement chimique entre l'eau et la graisse. Le choix de la bande passante influe sur la prédominance de cet artefact. Une bande passante étroite va le majorer alors qu'une bande

passante large va le minorer. Nous décrivons de manière plus approfondie ce phénomène dans un paragraphe dédié (*I.B.2.5.6*) plus tard dans ce manuscrit.

Cette séquence de base a donné naissance aux séquences d'écho de gradient rapide caractérisées par des TR inférieurs au T_2 des tissus examinés. Dans ce cas, il persiste à chaque nouvelle impulsion une composante transversale résiduelle de l'aimantation. Le signal recueilli est alors à la fois dépendant de la bascule du vecteur d'aimantation longitudinale et de la persistance de l'aimantation transversale résiduelle. De plus, les impulsions (α) successives vont se comporter comme des π et/ou $\pi/2$. Un couple d'impulsion $\alpha_n - \alpha_{n+1}$ vas se comporter comme un train $\pi/2 - \pi$ avec la formation d'un écho de spin dit « stimulé » pendant le cycle $n+2$. Cet écho se trouve sous une dépendance T_2 et non T_2^* . Pour obtenir un signal acceptable, il existe trois types de séquence écho de gradient rapide.

Les séquences supprimant l'aimantation transversale résiduelle par un gradient déphaseur. Ce type de séquence permet une bonne pondération T_1 .

Les séquences renforçant l'aimantation transversale résiduelle par l'intermédiaire d'un gradient rephaseur. Ces séquences donnent une pondération à la fois T_1 et T_2^* .

Les séquences exploitant l'écho de spin stimulé, offrant ainsi une pondération T_2 . Ces dernières ont été abandonnées au profit des séquences d'écho de spin rapides et sont proche de la séquence true fisp avec $TR = 2 TE$.

Un autre type de séquence a été développée la séquence dite écho planar imaging (EPI) permettant de remplir le plan de Fourier avec des trains d'écho de gradient à la manière d'une séquence turbo spin écho utilisant des trains d'écho de spin.

Nous aborderons uniquement en détail les séquences d'écho de gradient rapide avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle de type FLASH et sa dérivée encore plus rapide la séquence turbo FLASH ainsi que la séquence EPI, l'utilisation de ces séquences ayant été à la base du développement réalisé au cours de ce travail de thèse.

I.B.2.5.4/ La séquence FLASH

Cette séquence a été mise au point en 1985 par Jens Frahm et ses collaborateurs de l'institut Max Planck à Göttingen et porte le nom de FLASH pour (Fast Low Angle SHot) (69). La rapidité de cette séquence provient du fait qu'elle utilise des TR raccourcit par rapport à une séquence écho de gradient classique. Pour éviter les phénomènes de saturation, l'angle de bascule diminue en conséquence. La gamme de TR proposée par cette séquence devient inférieure aux T_2 des tissus. L'équilibre devient délétère, il persiste une partie de l'aimantation transversale avant l'impulsion suivante. Pour supprimer ce phénomène cette séquence utilise un gradient déphaseur et une impulsion RF avec une phase aléatoire à chaque impulsion (qui est identique à la phase de réception).

L'impulsion RF de déphasage permet de faire varier aléatoirement la phase de l'impulsion à chaque répétition. Le gradient de déphasage est constitué d'une composante constante prolongeant le gradient de lecture et une composante variable, variant aléatoirement à chaque répétition orienté dans la direction du gradient de sélection de coupe (Fig. I-31).

Cette séquence permet une acquisition réalisable en 10-20 secondes et est donc compatible avec l'apnée. Elle donne une pondération T_1 ou densité de proton (ρ) en fonction des angles de bascule. Pour des angles faibles entre 5 et 15°, l'aimantation reste proche de son état d'équilibre, la repousse de l'aimantation est presque toujours complète même avec des TR courts minimisant les effets T_1 et donnant une pondération en densité de proton. Dans cette configuration le RSB des images peut devenir critique en raison d'une composante de l'aimantation transversale faible. Pour un angle de bascule plus élevé, supérieur à 30°, les différences de temps de relaxation T_1 entre les tissus peuvent s'exprimer et la séquence devient pondérée T_1 . Il est également possible d'obtenir une pondération T_2^* en allongeant les TE et en diminuant l'angle mais au prix RSB réduit et d'une sensibilité aux artefacts accrue.

Les fabricants d'imageur proposent cette séquence sous différentes abréviations : FLASH chez Siemens, SPGR chez GE et T1-FFE chez Philips.

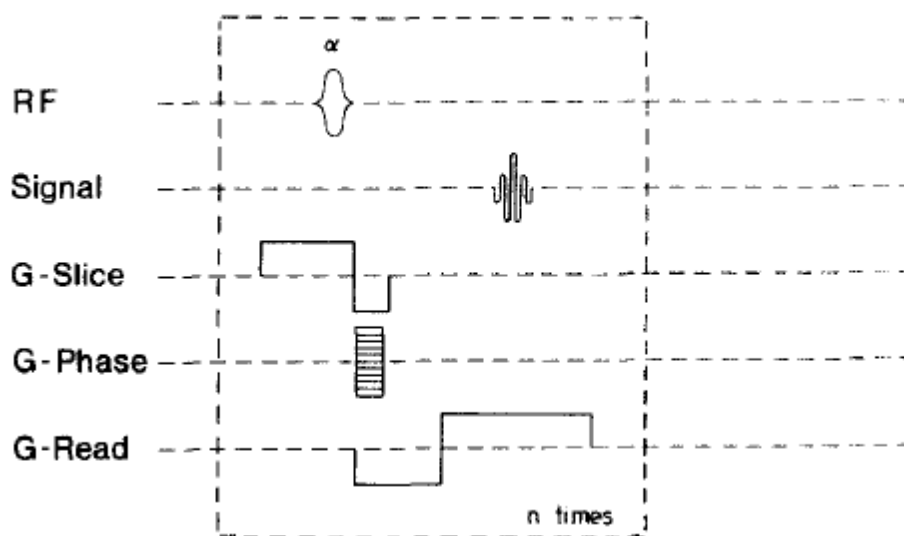


Fig. I-31: Chronogramme d'une séquence FLASH (69) (G-Slice est le gradient de sélection de coupe, G-Phase le gradient de codage de phase et G-Read le gradient de lecture)

Cette séquence a par la suite été optimisée pour être plus rapide, et la version ultra-rapide de la séquence FLASH a ainsi vu le jour, la séquence turbo-FLASH. Dans ce cas on parle d'écho de gradient ultra-rapide.

1.B.2.5.5/ La séquence turbo-FLASH

Cette séquence repose sur le même principe que la séquence flash. Les paramètres sont encore raccourcis pour devenir très courts devant les temps de relaxation des tissus. La gamme de TR s'étend de 2 à 15 ms et le TE est inférieur à 3 ms. Pour éviter les phénomènes de saturation liés aux TR très courts, l'angle de bascule est encore diminué ($< 10^\circ$). Avec cette séquence une matrice de 128 lignes est acquise en moins d'une seconde. Les paramètres étant très courts, les angles de bascules faibles, les relaxations T_1 et T_2^* n'ont pas le temps de s'exprimer, cette séquence est par nature pondérée en densité protonique et offre peu de contraste.

Pour permettre une pondération T_1 , l'acquisition est précédée d'un motif de préparation placé avant le remplissage du plan de Fourier. Cette préparation consiste à appliquer une impulsion d'inversion. Le contraste T_1 dépendra alors du temps d'inversion (TI) mais également de la manière dont le plan de Fourier est rempli. Si le remplissage du plan de Fourier est effectué par son centre en premier, le TI détermine directement la pondération T_1 . S'il est rempli classiquement de manière séquentielle, le laps de temps entre l'impulsion d'inversion et le remplissage de la ligne centrale du plan de Fourier détermine la pondération T_1 , il s'agit du TI effectif. Dans le cas où le plan de Fourier est rempli par son centre, il est possible de choisir judicieusement le temps d'inversion pour qu'il coïncide avec le temps d'inversion d'une espèce afin d'en supprimer sa contribution dans l'image, comme la graisse par exemple qui possède un temps d'inversion court par rapport à l'eau.

L'acquisition peut être réalisée en « single shot » où les lignes du plan de Fourier sont acquises à partir d'un seul motif préparatoire suivi de la phase d'acquisition ou de manière segmentée après un motif préparatoire pour un paquet de ligne. Ces séquences proposent des remplissages spécifiques du plan de Fourier comme des remplissages linéaires, centripètes ou centrifuges et sont bien adaptées à l'imagerie 3D.

Des séquences 3D dérivées de la séquence turbo-flash et particulièrement adaptées à l'imagerie abdominale et notamment hépatique en apnée ont été développées. Ces dernières n'ont pas de motif préparatoire d'inversion et utilisent un remplissage partiel et un balayage cartésien du plan de Fourier en combinant des échos partiels et une acquisition incomplète des lignes de la matrice. L'espace complet est ensuite reconstruit avec une interpolation utilisant une technique de zero-filling (Fig. I-32). Ces séquences permettent la diminution du temps d'acquisition de moitié et ainsi de pouvoir acquérir rapidement une image avec une bonne résolution spatiale.

Les fabricants d'imagerie proposent la séquence turbo-FLASH sous différentes abréviations : Turbo-FLASH chez Siemens, FSPGR chez GE et T1-TFE chez Philips et la séquence dérivée décrite précédemment porte le nom de VIBE chez Siemens, LAVA chez GE et THRIVE chez Philips.

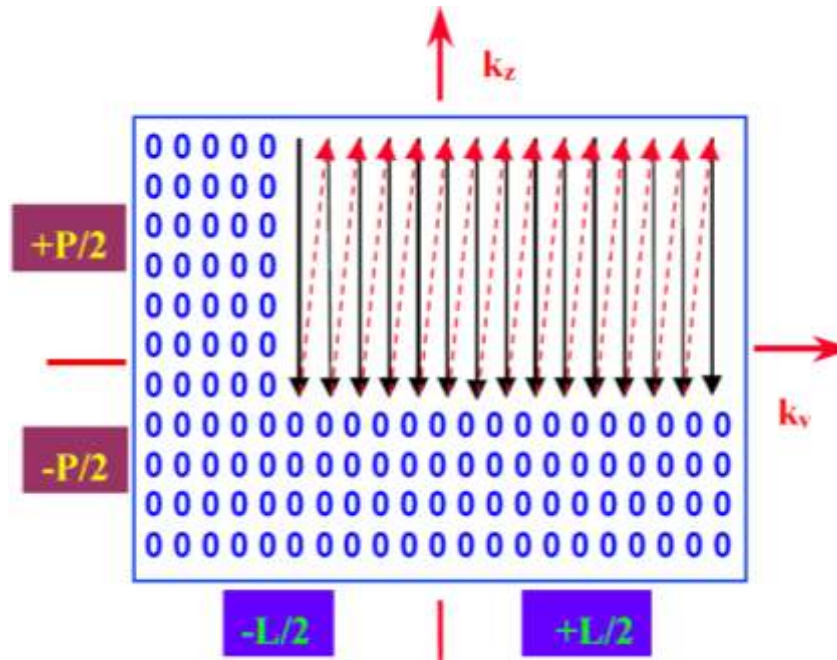


Fig. I-32: Balayage cartésien et remplissage partiel du plan de Fourier pour certaines séquences utilisées en imagerie abdominale à partir d'une séquence de type Turbo-FLASH

I.B.2.5.6/ L'écho de gradient et le déplacement chimique

Lorsque les atomes sont plongés dans un champ magnétique, les électrons des atomes ont tendance à modifier leur mouvement créant ainsi un très faible champ magnétique s'opposant à B_0 . Ce phénomène est le diamagnétisme. Dans le cas d'électrons délocalisés comme pour les noyaux aromatiques ou dans le cadre d'électrons non appariés, le champ magnétique ressenti par les noyaux sera un peu plus fort. Ce phénomène est le paramagnétisme électronique. Ces deux effets sont proportionnelle à B_0 et la constante exprimant cette relation de proportionnalité est la constante d'écran notée σ . Ainsi la fréquence de Larmor (ν_L) d'un noyau peut s'écrire :

$$\nu_L = \nu_0 \times (1 - \sigma)$$

Eq. I-31

Avec ν_0 la fréquence de résonance liée à B_0 et σ la constante d'écran.

La constante d'écran varie selon l'espèce chimique ainsi des noyaux identiques mais constituant des substances chimiques différentes résonnent à des fréquences différentes.

Afin de standardiser ces notions, il est nécessaire d'introduire une grandeur: le déplacement chimique (δ).

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{\text{ref}}}{\nu_{\text{ref}}} \times 10^6$$

Eq. I-32

Avec ν_{ref} la fréquence de résonance du tetra-methyl-silane choisit comme référence en RMN du proton car cette espèce est inerte chimiquement et soluble dans tous les solvants organique. Le déplacement chimique est indépendant de la fréquence du champ statique B_0 et exprimé en ppm.

Si l'on considère une molécule d'eau et un acide gras, l'agencement des protons n'est pas le même, les protons sont plus éloignés les uns des autres dans la chaîne carbonée des acides gras que dans la molécule d'eau. Ainsi la constante d'écran, donc la fréquence de résonance du proton constituant la molécule d'eau est différente du proton peuplant la chaîne carbonée des lipides.

En imagerie, lors de l'application du gradient de lecture (codant en fréquence), la position d'un élément de l'image est représentative de sa fréquence de résonance. Une zone grasseuse apparaît alors translatée par rapport à sa position initiale suivant la direction d'application du gradient de lecture. Ce phénomène est responsable de l'artefact de déplacement chimique (Fig. I-33).

L'artefact de déplacement chimique a été observé en premier sans être expliquée par Hricak *et al* qui reportait un artefact en forme de croissant sombre visible à la jonction entre le rein et la graisse périrénale (70). Soila *et al.* ont par la suite interprété cet artefact comme un artefact de déplacement chimique en faisant l'analogie avec un artefact rencontré lors de l'acquisition d'un fantôme constitué d'huile entouré par un récipient d'eau. Le signal de l'huile apparaissait déplacé dans la direction du codage de fréquence avec la présence d'une bande en asignal à l'interface et en hypersignal à l'opposé correspondant à la superposition des intensités des deux signaux. En changeant la direction du codage de fréquence, l'artefact changeait aussi de direction et ce phénomène se reproduisait également sur le rein (71).

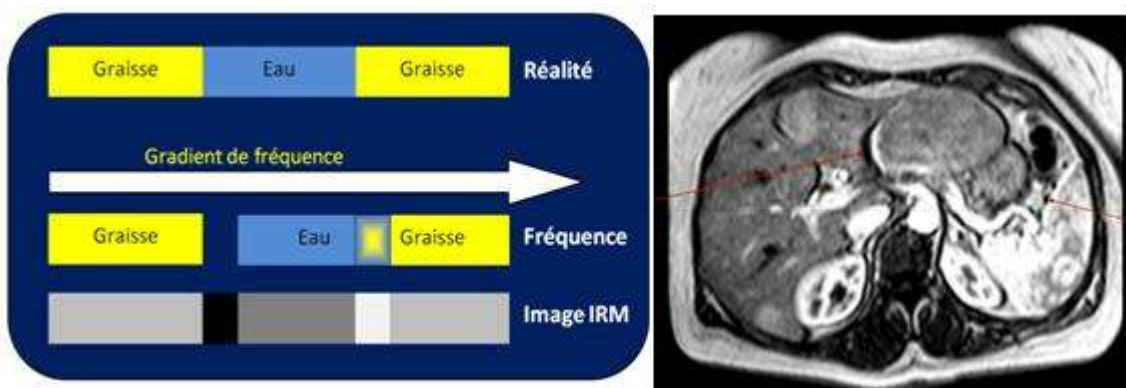


Fig. I-33 : Exemple d'artefact de déplacement chimique du premier type au niveau du foie

Cet artefact est l'artefact de déplacement chimique du 1^{er} type, il est visible si le décalage est supérieur à un pixel et intervient aussi bien en écho de spin qu'en écho de gradient. La prédominance de cet artefact va donc être modulée par le choix de la bande passante de réception. Si l'on choisit une bande passante étroite, la bande passante par pixel sera faible et le déplacement en nombre de pixel sera important. En revanche, en attribuant une large bande par pixel, cet artefact sera minoré voir supprimé. La relation permettant de définir, en pixel, l'erreur de codage ($\Delta_{x\delta}$) liée au déplacement chimique δ en ppm à est :

$$\Delta_{x\delta} = \delta \gamma B_0 \frac{N_{\text{Lecture}}}{BP}$$

Eq. I-33

avec γ le rapport gyromagnétique réduit du proton (en MHz/T), B_0 l'intensité du champ magnétique statique, N_{Lecture} le nombre de points acquis suivant la direction de la lecture et BP la bande passante de réception. Due à l'absence d'impulsion de refocalisation, les séquences de type écho de gradient vont être soumises à un second type d'artefact de déplacement chimique : L'artefact de déplacement chimique du 2^{ème} type.

Prenons l'exemple des protons de l'eau et de la graisse dans un champ magnétique à 3.0T en écho de gradient. Juste après l'impulsion RF (α), les aimantations sont en phase et vont évoluer et acquérir un déphasage avant d'être rephasé de nouveau au temps TE par l'écho de gradient. Le déplacement chimique des protons de l'eau est de 4,7 ppm. Considérons que la graisse compte une seule résonance, la résonance principale du spectre des lipides située à 1.3 ppm. Dans ce cas, la différence de déplacement chimique entre les protons de l'eau et les protons de la graisse est de 3.4 ppm. Dans un champ B_0 à 3.0T ceci implique une différence de fréquence de précession de 434 Hz. Les aimantations des protons de l'eau précessent un peu plus vite que celle de la graisse et font 434 tours de plus que la graisse chaque seconde. Ainsi, il existe une périodicité pour laquelle les protons de l'eau et ceux de la graisse sont en phase. Cette période est 1/434 soit 2,3 ms.

Ainsi dans un tissu composé d'eau et de graisse, si le temps d'écho de la séquence est multiple de cette période, l'interférence est constructive et le signal recueilli sera maximum. En revanche, si le temps d'écho est multiple d'une demi-période soit 1,15 ms, les protons de l'eau et de la graisse se retrouvent en opposition de phase, l'interférence est destructive, entraînant une diminution du signal recueilli. Ce phénomène se manifeste particulièrement à l'interface située entre les organes et la graisse qui les entourent. Les voxels correspondants sont approximativement composés de 50% de lipides et de 50% d'eau ce qui provoque une chute de signal se traduisant par un liseré noir à l'interface. Cette manifestation visible de l'artefact de déplacement chimique de 2^{ème} ordre est nommée « india ink artefact ».

En imagerie classique, cet artefact n'est pas souhaitable et les TE sont ajustées en fonction. En revanche, cet artefact est grandement exploité dans les techniques de quantification de la graisse. Les

TE sont alors ajustés pour être multiple de la période de phasage des protons de l'eau et de la graisse (TE dit « in-phase ») et demi-multiple (TE dit « out-of-phase »).

En raison de leur sensibilité au déplacement chimique de second ordre, les séquences échos de gradients, en particulier les séquences FLASH et turbo-FLASH pour leur rapidité, sont les séquences à la base des développements mis en œuvre pour la quantification de la graisse intra-hépatique.

1.B.2.5.7/ La séquence EPI

Les principes de cette séquence ont été proposés par Sir Peter Mansfield dès 1977. Néanmoins, il a fallu attendre le milieu des années 80 pour l'obtention des premières images chez l'humain car les imageurs cliniques n'étaient pas assez performant pour la réalisation de cette imagerie (72,73). Cette séquence est la plus rapide actuellement et permet d'accéder à des temps d'acquisition de quelques centaines de millisecondes. Son principe repose sur le remplissage du plan de Fourier à partir de train d'écho de gradient. Le remplissage peut se faire à partir d'une seule impulsion (single-shot) ou à partir de plusieurs impulsions (multi-shot ou mode segmenté). Un motif de préparation précède l'acquisition EPI. Si ce motif se résume à une simple impulsion $\pi/2$, la séquence est du type FID-EPI. Si ce motif inclus une impulsion $\pi/2$ suivie d'une impulsion π de refocalisation la séquence est du type spin-echo-EPI (SE-EPI). Pour ce faire, le gradient de lecture est appliqué en continu avec des alternances positives et négatives. Le plan de Fourier peut être rempli de plusieurs manières :

De manière cartésienne, en créneau (blipped-gradient), dans ce cas le gradient de phase est intermittent à chaque début d'écho (Fig. I-34).

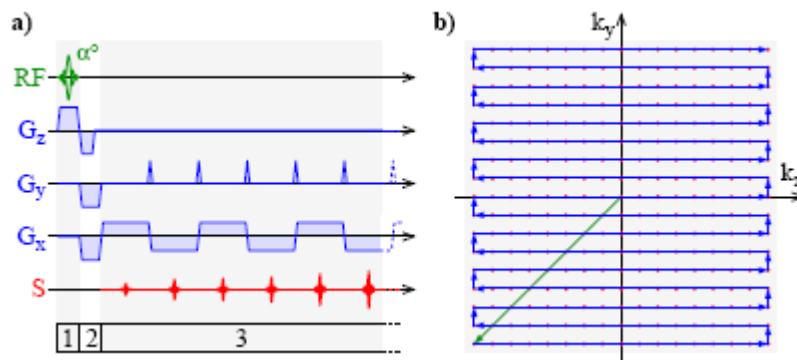


Fig. I-34: a) Chronogramme associé à une séquence EPI en single-shot (GL représente le gradient de lecture, GP le gradient de codage de phase et G_S le gradient de sélection de coupe). b) Remplissage du plan de Fourier associé.

De manière spirale, dans ce cas les gradients de codage de phase et de lecture sont sinusoïdaux et d'enveloppe croissante.

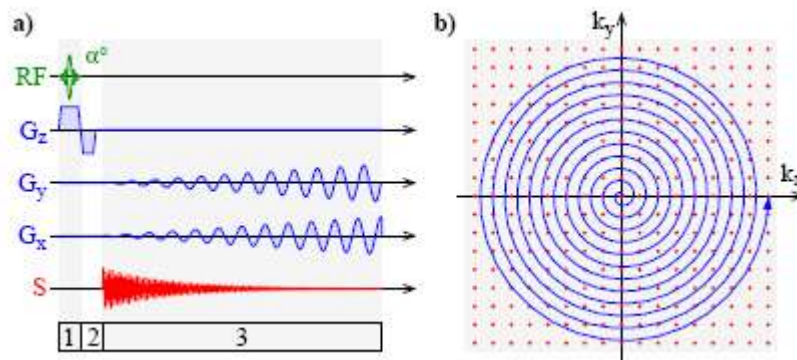


Fig. 1-35: Chronogramme et remplissage du plan de Fourier associé à d'une séquence FID-EPI avec remplissage spiralé du plan de Fourier en single-shot avec G_x le gradient de lecture, G_y le gradient de codage de phase et G_z le gradient de sélection de coupe.

Dans ces 2 cas, la lecture continue du plan de Fourier nécessite une étape de reconstruction utilisant des interpolations plus ou moins complexe selon la trajectoire suivie.

La séquence EPI requiert des gradients performants et intenses avec des temps de montée court (intensité minimale de $20 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$; un temps de montée inférieur à $200 \mu\text{s}$ et un slew rate de l'ordre de $200 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) afin de maintenir des vitesses de commutations élevées expliquant pourquoi l'EPI a mis du temps à être appliqué en routine clinique. Extrêmement rapide, cette séquence est robuste face aux artefacts de mouvements. Néanmoins, cette séquence est particulièrement sensible aux inhomogénéités de champ magnétique statique ou bien liées aux effets de susceptibilité magnétique ainsi qu'aux déplacements chimiques.

L'acquisition d'un grand nombre de lignes de phase sans impulsions de refocalisation entre chaque ligne et l'évolution du signal en présence d'inhomogénéités confère à cette séquence une sensibilité particulière aux artefacts qui vont avoir lieu principalement dans la direction de la phase contrairement aux autres séquences où ces effets se produisent uniquement dans la direction du codage en fréquence. Cette séquence est également très sensible aux effets de susceptibilité magnétique. Ces effets peuvent être atténués en préférant une acquisition segmentée à une acquisition single-shot ainsi qu'en utilisant les techniques dites d'acquisitions parallèles.

Les imperfections des gradients dues aux courants induits sont à l'origine d'image fantôme en raison d'un codage spatial altéré. Afin de permettre des temps de lecture très rapide, cette séquence nécessite d'utiliser des bande passante de réception très larges contribuant à un bruit élevé sur les images.

L'EPI telle que décrit précédemment est du type FID EPI et permet intrinsèquement une forte pondération T_2^* . Cette séquence peut aussi fournir un contraste T_2 et T_1 avec des motifs de type écho de spin ou avec des motifs préparatoires spécifiques précédant la phase d'acquisition. Cette séquence est également la séquence de choix pour la pondération en diffusion.

1.B.2.5.8/ L'EPI pour l'imagerie de diffusion

L'objectif de cette séquence est de fournir un contraste non plus fondé sur les temps de relaxation mais sur les propriétés de diffusion des molécules d'eau.

L'IRM de diffusion permet de quantifier le mouvement brownien des molécules d'eau à l'intérieur d'un voxel par l'intermédiaire du Coefficient de Diffusion Apparent (ADC). Dans l'organisme, ces mouvements varient en fonction de l'architecture des tissus (membrane cellulaire, grosses protéines, macromolécules, fibres,...). Il existe trois grands types de mouvements de diffusion : La diffusion libre où les molécules d'eau se déplacent librement dans toutes les directions de l'espace comme le liquide céphalo-rachidien. La diffusion restreinte anisotrope où les structures tissulaires ont tendance à orienter les mouvements d'eau dans une direction privilégiée et à les restreindre dans les autres. La diffusion restreinte isotrope où les structures tissulaires limitent les déplacements d'eau dans toutes les directions de l'espace comme au niveau d'un abcès par exemple. L'IRM pondérée en diffusion s'intéresse à la mobilité des molécules d'eau sans considération sur la direction alors que l'IRM du tenseur de diffusion permet d'accéder aux directions.

Ceci est rendu possible par l'ajout de deux gradients de diffusion dans la phase préparatoire d'une séquence d'imagerie. L'acquisition nécessite d'être très rapide de manière à ce que la mesure de diffusion ne soit pas polluée par les mouvements macroscopiques. La séquence de choix comme support d'imagerie est donc l'EPI.

Le premier gradient attribue une avance de phase aux aimantations proportionnelle à leur position suivant la direction d'application du gradient tel que :

$$\phi_1 = \gamma \times G_x \times \delta \times x_1$$

Eq. I-34

avec G_x l'amplitude du gradient de diffusion, δ la durée d'application de ce gradient et x_1 la position initiale du spin le long de l'axe x d'application.

Après l'impulsion de 180° , il se produit une inversion de la phase des aimantations et la phase accumulée devient :

$$\phi_1 = -\gamma \times G_x \times \delta \times x_1$$

Eq. I-35

Le second gradient, symétriquement opposé au premier, introduit ensuite un rattrapage de phase tel que:

$$\Phi_2 = \gamma \times G_x \times \delta \times x_2$$

Eq. I-36

où x_2 est la position du spin sur l'axe x après l'application du second gradient.

L'accumulation de phase $\Phi_1 + \Phi_2$ vaut alors :

$$\Phi_1 + \Phi_2 = \gamma \times G_x \times \delta \times (x_2 - x_1)$$

Eq. I-37

Cette dernière est proportionnelle au déplacement du spin le long de l'axe x.

Au sein d'un voxel, l'aimantation est donnée par la somme de tous les moments magnétiques individuels (μ_j) des spins. Si les spins sont stationnaires pendant l'application des gradients de diffusion l'aimantation (M_0) au sein d'un voxel peut s'écrire:

$$M_0 = \frac{1}{N} \sum_{j=N}^1 \mu_j e^{i\varphi_j}$$

Eq. I-38

où N est le nombre de spin j au sein du voxel et φ_j la phase du spin j.

En revanche si les spins ne sont pas stationnaire et subissent un déplacement r_j pendant l'application des gradients de diffusion nous avons:

$$M_0 = \frac{1}{N} \sum_{j=N}^1 \mu_j \times e^{i\varphi_j} \times e^{i\gamma G \delta r_j}$$

Eq. I-39

En raison du phénomène de diffusion, les spins subissent un déplacement probabiliste pendant l'application des gradients de durée Δ , appelée temps de diffusion. Ce déplacement est d'autant plus important que la diffusion est importante. Le déphasage accumulé par les spins est également d'autant plus élevé que le déplacement est important ce qui entraîne une perte de cohérence lié à la diffusion. Ainsi, si les spins sont immobiles, les déphasages appliqués se compensent parfaitement et le déphasage résultant est nul et il n'y a pas d'atténuation du signal RMN. En revanche, si les spins sont en mouvement pendant l'application des gradients les déphasages attribués ne se compensent plus et le déphasage résultant est proportionnel à leur déplacement le long de l'axe du gradient. Le signal peut alors être exprimé comme l'intégrale de la fonction de densité de probabilité du déplacement des spins (r) pendant Δ , $P(r, \Delta)$ et s'écrire:

$$S = S_0 \times \int P(r, \Delta) \times e^{-i\gamma G \delta r}$$

Eq. I-40

Avec S_0 le signal en absence de diffusion.

En considérant la diffusion, libre, et la densité de probabilité du déplacement des spins (P), gaussienne, la transformé de Fourier inverse de cette expression donne :

$$S = S_0 \times e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 \Delta D}$$

Eq. I-41

Où D est la composante du tenseur de diffusion dans le sens d'application des gradients. L'utilisation de cette équation seul n'est vraie que dans un système de diffusion libre et pour des gradients de durée δ très faible devant le temps de diffusion Δ . Néanmoins le temps de montée des gradients de diffusion ne correspond pas à des Dirac, et leur forme est plutôt trapézoïdale avec un certain temps de montée et de descente nommé t_{ramp} . Il convient alors de remplacer Δ par :

si t_{ramp} est élevée:

$$\delta^2 \times \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{t_{\text{ramp}}^3}{30} - \delta \times \frac{t_{\text{ramp}}^2}{6}$$

si t_{ramp} est faible

$$\Delta - \frac{\delta}{3}$$

Sur les imageurs récents t_{ramp} peut être considéré comme faible et nous avons:

$$S = S_0 \times e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D}$$

Eq. I-42

Le terme $\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$ est lié uniquement aux propriétés du gradient de diffusion, ainsi on le retrouve plus souvent simplifié sous le terme b représentant le facteur de gradient ou facteur de diffusion. Ce facteur conditionne alors la pondération en diffusion de la séquence, plus il est élevé et plus la séquence est pondérée en diffusion. Nous avons :

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

Eq. I-43

et $S = S_0 \times e^{-bD}$

Eq. I-44

La variation du signal IRM en fonction du gradient de diffusion est donc exponentielle décroissante. Néanmoins, le temps d'écho effectif atteignable en IRM de diffusion demeure encore assez élevé devant les T_2 des tissus en raison de la présence des gradients de diffusion et de l'impulsion π . Même si la pondération T_2 peut être réduite sur les imageurs récents en diminuant le temps de diffusion, et donc le TE, avec l'utilisation de gradients plus intenses, il est nécessaire d'ajouter la décroissance T_2 dans l'équation du signal. En IRM de diffusion, l'acquisition est généralement réalisée en single-shot, le TR est alors infini et les effets T_1 négligeables. Au final nous avons:

$$S = S_0 \times e^{-bD} \times e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

Eq. I-45

Les effets de la décroissance T_2 peuvent devenir gênants pour ce type d'imagerie car des structures à T_2 long peuvent apparaître hyperintenses ou inversement apparaître hypo-intense pour des T_2 courts, sans pour autant avoir une diffusion réduite ou augmentée (effet T_2 shine-through et effet T_2 dark-through respectivement). Pour s'affranchir de la décroissance T_2 , le coefficient de diffusion apparent (ADC) a été introduit. Ce paramètre donne une estimation de D indépendamment de la décroissance T_2 à partir d'acquisitions utilisant des pondérations en diffusion variables réalisée à temps d'écho identiques. Le temps d'écho étant fixé à partir de l'acquisition utilisant le facteur b le plus élevé. Cependant, la sensibilité de la séquence ainsi construite est limitée à la diffusion dans une seule direction, celle dans laquelle le gradient de diffusion est appliqué, or le phénomène de diffusion est tridimensionnel. Le tenseur de diffusion correspond à un tenseur d'ordre 2 et peut être écrit sous la forme d'une matrice 3 par 3 définie symétrique:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Eq. I-46

où D_{xx} , D_{yy} , et D_{zz} correspondent aux coefficients de diffusion dans les directions principales orthogonale de l'espace x , y et z . La matrice est symétrique, ce qui signifie que $D_{xy} = D_{yx}$, $D_{zx} = D_{xz}$ et $D_{zy} = D_{yz}$. Dans un milieu isotrope comme l'eau pure, $D = D_{xx} = D_{yy} = D_{zz}$ et les termes hors trace sont nuls. Néanmoins, dans les tissus, la diffusion est anisotrope, c'est-à-dire quelle varie en fonction de la direction. Nous avons alors $D_{xx} \neq D_{yy} \neq D_{zz}$ et les termes hors traces non nuls. Dans ce cas il, faut un minimum de six mesures de diffusion réalisées dans six directions différentes de l'espace pour déterminer D . Contrairement à l'imagerie du tenseur de diffusion, l'imagerie de diffusion classique ne s'intéresse pas à une mesure du tenseur directement mais à la diffusivité moyenne à travers la mesure d'un coefficient de diffusion apparent l'ADC (pour Apparent Diffusion Coefficient).

L'ADC, est alors obtenu par moyennage de la trace de D donc:

$$ADC = \frac{\text{Trace}(D)}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3}$$

Eq. I-47

Pour mesurer l'ADC, il est alors nécessaire de répéter l'acquisition pour chaque pondération dans les trois plans orthogonaux de l'espace puis d'en faire la moyenne afin d'obtenir une image représentative de la diffusion moyenne dans les trois directions. Cette image est appelée « image trace ».

Ainsi, dans ces conditions et dans le cadre d'une acquisition où le temps d'écho est fixe pour chaque pondération en diffusion nous pouvons écrire:

$$S_{\text{trace}}(b) = S_0 \times e^{-bADC}$$

Eq. I-48

La distance sur laquelle la mesure est effectuée est très faible, de l'ordre de quelques microns, d'où la nécessité d'utiliser des gradients de diffusion intense afin d'être sensible au déphasage et de les rendre mesurables. En plus d'être intense, ces gradients doivent présenter des temps de montée courts, une bonne linéarité ainsi qu'une bonne stabilité. Ceci explique pourquoi l'IRM de diffusion a mis un certain temps à émerger pour des applications clinique chez l'homme. Voici le chronogramme correspondant à la séquence d'IRM de diffusion :

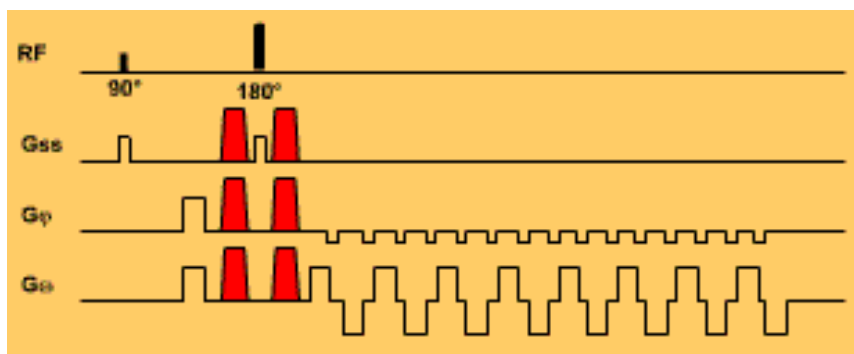


Fig. I-36: Chronogramme de la séquence IRM permettant la pondération en diffusion avec son motif préparatoire suivi de l'acquisition par une technique EPI.

II. QUANTIFICATION NON INVASIVE DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES: ETAT DE L'ART

II.A : Quantification non-invasive de la stéatose hépatique

Afin d'éviter les biopsies systématiques, de nombreuses méthodes non-invasives ont été développées pour tenter de quantifier l'étendue de la stéatose hépatique. Parmi ces méthodes, nous retrouvons des scores prédictifs fondés sur des critères clinico-biologiques dont l'objectif est plutôt d'objectiver la stéatose sous sa forme invasive : la stéato-hépatite non alcoolique. Ces scores fonctionnent par l'intermédiaire du dosage sérique de plusieurs biomarqueurs. Les résultats sont ensuite combinés pour donner un score. Ce domaine d'application étant assez éloigné du sujet de ce travail de thèse, nous ne les décrivons pas. Pour les citer, nous retrouvons le steato-test et le NASH-test ayant fait l'objet d'un brevet et mis au point par Poynard *et al* (74,75). de l'assistance publique des hôpitaux de Paris (APHP) et est commercialisée par la start-up française Biopredictive issue de l'APHP, du CNRS et des Universités Paris 5 (Université Paris Descartes) et Paris 6 (Université Pierre et Marie Curie). D'autres scores ont également été proposés comme le score de HAIR proposé par Dixon *et al* (76), le score de BAAT proposé par Ratziu *et al* (77) puis le score de Palekar *et al* (78).

En parallèle, l'imagerie a beaucoup été utilisée pour la quantification non-invasive de la stéatose. Nous retrouvons des méthodes utilisant l'échographie, la tomodensitométrie, et l'IRM. Dans cette première partie, nous décrivons chaque méthode en faisant référence aux travaux retrouvés dans la littérature. Nous nous attarderons plus particulièrement sur les méthodes faisant appel à l'IRM, la méthode développée lors de ce travail de thèse utilisant cette modalité d'imagerie.

II.A.1/ L'ECHOGRAPHIE POUR LA QUANTIFICATION DE LA STEATOSE

II.A.1.1/ EVALUATION QUALITATIVE EN ROUTINE

L'échographie est aujourd'hui la modalité la plus utilisée pour l'évaluation de la stéatose en raison de son caractère non invasif, de son faible coût et de sa disponibilité. Elle est souvent réalisée en première intention chez les patients asymptomatiques ayant une élévation des enzymes hépatiques.

Le tissu grasseux possède des propriétés acoustiques différentes du tissu parenchymateux normal. En mode B, la graisse apparaît hyperéchogène par rapport au parenchyme sain par majoration de l'absorption de l'énergie acoustique. Cette hyperéchogénéité est telle que le contraste entre les vaisseaux, normalement hyperéchogènes par rapport au parenchyme hépatique sain, et le foie diminue. Plus la stéatose est importante et moins les branches de la veine porte sont visibles. La majoration de l'écho due à la présence de graisse entraîne une atténuation du faisceau ultrasonore et les structures profondes sont plus difficiles à visualiser.

Au niveau des performances diagnostiques pour la détection d'une stéatose en échographie qualitative, la sensibilité varie entre 60 et 94 % et la spécificité entre 84 et 95 % (79-81). Néanmoins, ces valeurs ne sont pas aussi bonnes pour les faibles quantités de graisse ainsi qu'en présence d'obésité. Pour des taux de graisse situés entre 10 et 19 %, la sensibilité a été déterminée à 55 % alors qu'elle était de

80 % dans la même étude pour des quantités de graisse supérieures à 30% (82). Dans les cas d'obésité morbide ($IMC > 40 \text{ Kg.m}^{-2}$), la sensibilité et la spécificité de l'échographie ont été respectivement rapportés à 49 et 75 %, probablement due à l'absorption du faisceau ultrasonore majorée en cas de graisse abdominale (83).

Ces critères, purement visuels et dépendant de l'opérateur ne permettent pas une quantification en tant que telle de la graisse et sont sujets à une importante variabilité inter-observateur. A ce sujet, Strauss *et al* (84) ont déterminés des indices kappa, (renseignant sur le degré d'accord entre 2 observateurs) de 0,43 et 0,54 pour la variabilité inter et intra-observateur dans la détection de la stéatose. De plus, ces critères ne permettent pas de quantifier la graisse.

Pour tenter d'apporter une analyse semi-quantitative de la quantité de graisse intra-hépatique, des méthodes fondées sur la quantification de paramètres échographiques telle que l'index hépato-rénal ou l'atténuation du faisceau ultrasonore d'une part et des méthodes combinant plusieurs paramètres ou critères échographiques d'autre part ont été proposées.

II.A.1.2/ APPROCHE SEMI-QUANTITATIVE FONDEE SUR LE CALCUL DE L'INDEX HEPATO-RENAL

En présence de stéatose, l'hyperéchogénicité du foie par rapport au cortex rénal augmente.

En 2007, Webb *et al.* (85) ont proposés une méthode semi-quantitative fondée sur le calcul du rapport hépato-rénal. Ce rapport était obtenu en mesurant le signal moyen obtenu sur une région d'intérêt (ROI) placée sur le parenchyme hépatique par rapport au signal moyen obtenu sur une ROI placée sur le cortex rénal.

Sur la série de patient étudiée, la méthode de référence utilisée pour les comparaisons était l'histologie avec une classification en 3 stades (stéatose inférieure à 5 %, stéatose comprise entre 5 et 25 % et stéatose supérieure à 25 %). Une corrélation significative ($r = 0,82$, $p < 0,001$) entre l'index calculé et les différents stades histologiques a été obtenue.

Au niveau des performances diagnostiques, la sensibilité et la spécificité de la méthode pour quantifier une stéatose supérieure à 5% a été évaluée respectivement à 100 et 91%.

En 2011, Xia *et al.* (86) ont utilisé une approche fondée sur le même principe (Fig. II-1).

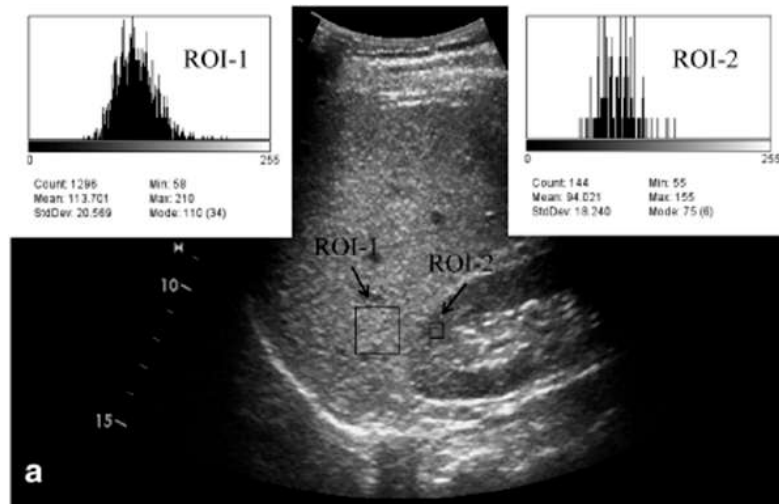


Fig. II-1 : Calcul de l'index hépto-renal dans le plan sagittal. Illustration provenant de l'article de Xia et al (86)

La principale différence est liée à une normalisation de l'index hépto-rénal à partir d'une calibration réalisée sur fantôme, afin de rendre cet index indépendant de l'échographe utilisé.

La méthode de référence utilisée par les auteurs pour l'évaluation de leur méthode était la spectroscopie par résonance magnétique du proton exprimant la fraction de graisse. Ils ont obtenu une bonne corrélation entre ces deux méthodes ($r = 0,88$; $p < 0,001$). La reproductibilité inter-observateur était évaluée par mesure du coefficient de corrélation intra-classe. Avec un coefficient de corrélation intra classe de 0,96, la reproductibilité obtenue était bien meilleure qu'avec l'analyse qualitative effectuée en routine.

II.A.1.3/ APPROCHE SEMI-QUANTITATIVE BASEE SUR LE TAUX D'ATTENUATION

L'accumulation de graisse dans le foie majore l'écho produit et augmente l'atténuation du faisceau ultra-sonore.

En 2005, Graif *et al.* (87) ont proposés une approche utilisant un algorithme automatique mesurant la pente d'atténuation du faisceau en fonction de la profondeur (Far Field Slope, FFS) afin de quantifier la stéatose. La méthode de référence utilisée était l'histologie. Pour le diagnostic de la stéatose pure en l'absence de complications (inflammation, fibrose), la sensibilité et la spécificité de cette méthode étaient respectivement de 100 et 80 % avec des valeurs prédictives négatives et positives de 89 et 100%. Pour tous types de stéatoses confondus, ces valeurs diminuaient avec une sensibilité de 82 %, une spécificité de 66 %, une valeur prédictive positive de 68 % puis une valeur prédictive négative de 81%. De plus les auteurs ont signalé la présence de faux négatifs pour le diagnostic de la stéatose qu'ils expliquaient par la concomitance de l'inflammation qui en diminuant l'atténuation perturbait les

valeurs de FFS en présence de graisse. La reproductibilité inter-observateur de cette méthode était évaluée par le calcul de l'indice kappa qui était situé entre $\kappa = 0.47$ et 0.65 .

En 2011, Xia *et al.* (86) ont proposé une technique permettant d'estimer la quantité de graisse intra-hépatique par mesure du coefficient d'atténuation. Pour cela, à partir d'un plan intercostal, un profil d'atténuation suivant une ligne perpendiculaire au secteur produit par le faisceau était acquis. Le long de cette ligne, l'intensité du signal en deux points situés à des profondeurs distinctes était mesurée. Puis, à partir de la distance entre ces deux points, la valeur du coefficient d'atténuation était calculée (Fig. II-2).

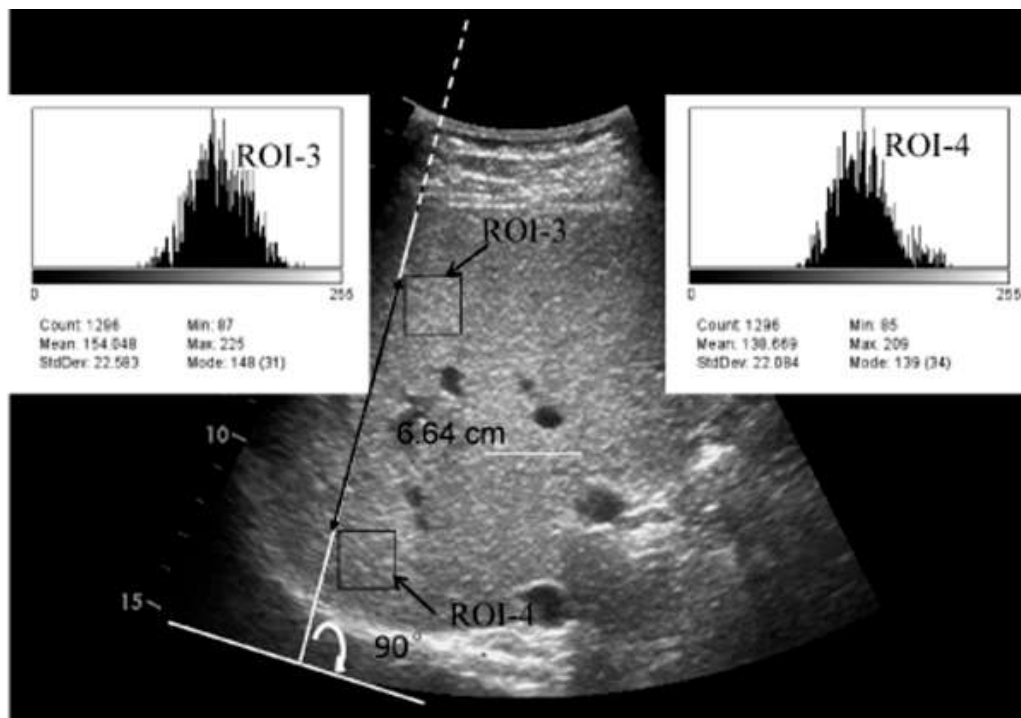


Fig. II-2 : Calcul du coefficient d'atténuation dans le plan intercostal. Illustration provenant de l'article de Xia et al (86)

De la même manière que pour le calcul de l'index hépatorénal, les valeurs étaient normalisées à partir d'une étude préliminaire sur fantôme et la méthode de référence utilisée était la spectroscopie par résonance magnétique du proton. Il a ainsi été montré une corrélation significative entre les deux méthodes ($r = 0,71$; $p < 0,001$). La variabilité interobservateur était bonne avec des coefficients de corrélation intra-classe de $0,94$.

II.A.1.4/ LES APPROCHES MULTI-PARAMETRIQUES

Plusieurs auteurs ont proposées des approches multi-paramétriques notamment Xia *et al* (86) qui ont combiné la mesure de l'index hépato-rénal et le coefficient d'atténuation. A partir d'une analyse par régression linéaire multi-variée, ils en déduisaient un modèle prédictif reliant la fraction de graisse mesurée en spectroscopie de RM au ratio hépato-rénal ainsi qu'au coefficient d'atténuation.

En termes de performances diagnostiques, ce modèle donnait respectivement une sensibilité et une spécificité de 100 et 95,1 % pour la quantification de la stéatose avec un seuil choisi à 9,15 %. La valeur prédictive négative était de 82,2 %. Pour les faibles quantités de graisse (<15%) la sensibilité diminuait à 82,6 %.

En 2012 également, Ballestri *et al* (88) élaborait un score échographique prédictif permettant une analyse semi-quantitative de la stéatose et prédisant la stéato-hépatite. Ce score composite nommé US-FLI pour UltraSonographic Fatty Liver Indicator intégrait plusieurs critères échographiques (Tab. II-1 ; Fig. II-3).

Tab. II-1: Critères échographiques composant l'US-FLI

Critères échographiques		Score
Contraste hépato-rénal	Léger/Modéré	2
	Fort	3
Atténuation du faisceau	Présence / Absence	0 / 1
Vaisseaux estompés	Présence / Absence	0 / 1
Visualisation difficile du mur de la vésicule.	Présence / Absence	0 / 1
Visualisation difficile du diaphragme.	Présence / Absence	0 / 1
Zone hypoéchogène délimitant la veine porte, le mur de la vésicule et le ligament falciforme.	Présence / Absence	0 / 1

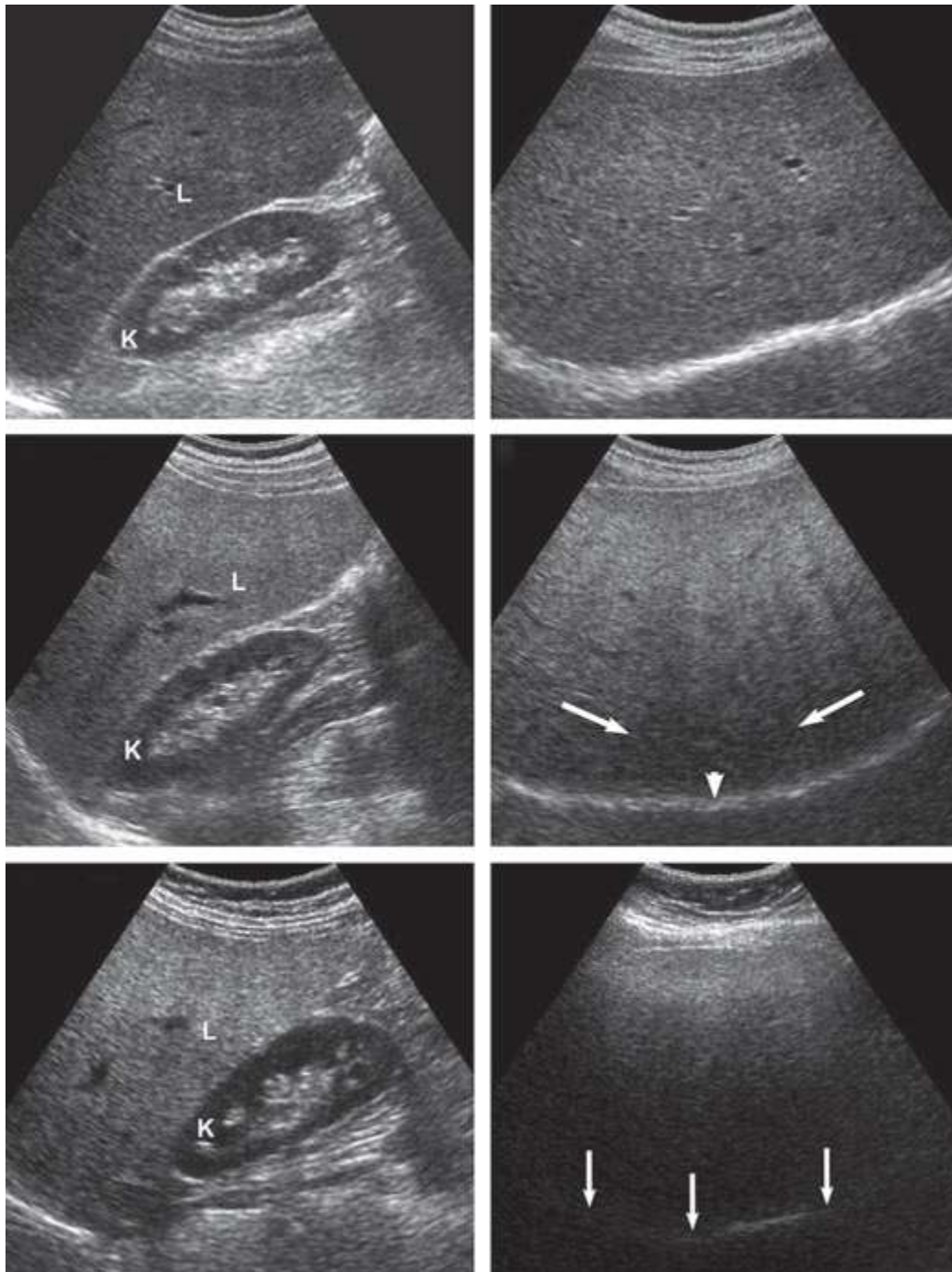


Fig. II-3 : Critère de l'US FLI: En haut à gauche, le contraste rein-foie est minimal (score 0). Au centre à gauche, le contraste foie-rein est modéré (score 2). En bas à gauche, le contraste foie-rein est sévère (score 3). En haut à droite, l'atténuation postérieure du faisceau est absente (score 0). Au centre à droite, l'atténuation postérieure du faisceau est présente (score 1) avec le diaphragme (flèche blanche) toujours visible (score 0). En bas à droite, l'atténuation postérieure du faisceau est présente (score 1) avec une visibilité réduite du diaphragme (score 1).

La méthode de référence choisie pour l'évaluation était l'histologie avec deux types de classification : la classification de Brunt et la classification NAS. Un score FLI supérieur à 2, indique une stéatose. Pour la séparation de la stéatose pure de la stéato-hépatite l'analyse ROC suggérait un seuil respectivement à 4 et 5 pour l'US-FLI quand la méthode de référence était la classification de Brunt et NAS. Les indices AUROC étaient estimés à 0,76 et 0,79 respectivement. Un score FLI inférieur à 4 permettait d'affirmer l'absence de NASH avec une valeur prédictive négative de 94% et une spécificité de 46 %.

Les techniques semi-quantitatives ont permis d'améliorer la reproductibilité inter-observateur de l'échographie ainsi que les performances diagnostiques pour l'évaluation de la stéatose hépatique. Toutefois, ces performances sont, comme pour les méthodes qualitatives, nettement diminuées pour les quantités de graisse inférieure à 30% et en cas d'obésité. D'autres part, ces techniques ne permettent pas une approche purement quantitative de la quantité de graisse intra-hépatique et restent insensible aux faibles variations.

II.A.2/ LA TOMODENSITOMETRIE POUR LA QUANTIFICATION DE LA STEATOSE

La tomodynamométrie permet par l'intermédiaire de profils d'atténuation de mesurer la densité du tissu pixel par pixel par le calcul du coefficient d'atténuation linéique, μ , exprimé en cm^{-1} . Pour normaliser ces valeurs, Hounsfield a créé une échelle portant son nom permettant d'attribuer une unité arbitraire (l'unité Hounsfield, UH) aux tissus en prenant l'eau comme référence à travers la relation suivante :

$$UH_{\text{tissu}} = \frac{\mu_{\text{tissu}} - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}} \times 1000$$

Eq. II-1

Ainsi les quatre densités fondamentales rencontrées en radiologie X ont les UH suivantes : 0 pour l'eau pure, la référence, -3000 pour l'air, -60 à -120 pour la graisse et + 1000 pour l'os. Ensuite on retrouve les intermédiaires avec par exemple les tissus mous présentant des UH de 30 à 70 et le sang frais une UH de 110 (Fig. II-4). Le contraste en tomodynamométrie est fondé sur ce principe.

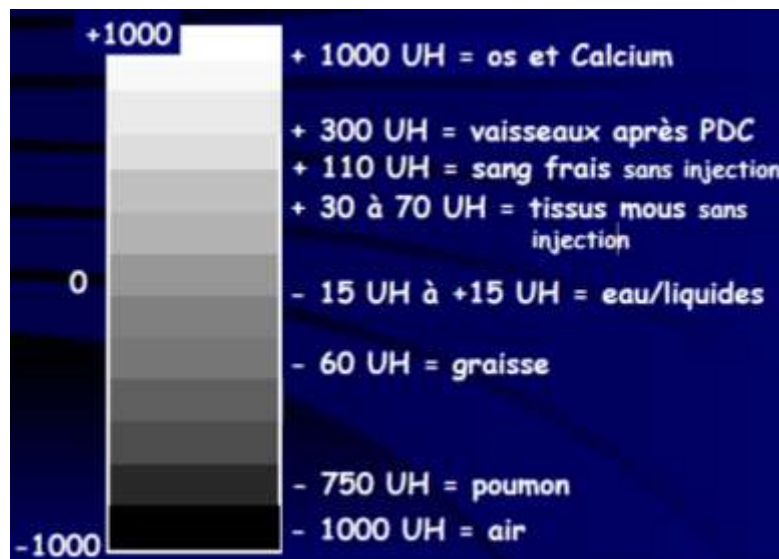


Fig. II-4 : Unité Hounsfield des principaux tissus observables en radiologie X

En s'intéressant plus particulièrement aux organes abdominaux, sans injection, le foie sain possède une UH aux alentours de 60, la rate aux alentours de 50 UH. Il y a donc un contraste relativement faible entre ces deux organes (Fig. II-5).



Fig. II-5 : UH du foie sain et de la rate en tomодensitométrie

La graisse possédant une UH négative, la densité du foie stéatosique va alors diminuer et le contraste entre le foie et la rate va ainsi augmenter (Fig. II-6). L'évaluation de la stéatose en tomодensitométrie est majoritairement fondée sur ce changement de contraste.



Fig. II-6 : Augmentation du contraste entre le foie et la rate en en présence de stéatose.

Afin d'apporter une analyse reproductible et semi-quantitative de l'étendue de la stéatose de nombreuses études ont été menées.

En 2004, Limanond *et al* (89) ont évalués l'intérêt de la mesure de la différence d'atténuation spléno-hépatique (CT_{L-S}) définit comme la différence d'atténuation du foie par rapport à l'atténuation de la rate pour l'évaluation de la stéatose. Ils menaient cette étude sur une cohorte de donneurs vivants pour une greffe hépatique, la méthode de référence était l'histologie. Les auteurs montraient que le CT_{L-S} permettait une prédiction correcte des stades de stéatose macrovacuolaire dans 90% des cas. Dans 100% des cas (4 cas sur 4) ce paramètre permettait la classification correcte d'une stéatose définit histologiquement supérieure à 30% (limite pour que le don du greffon soit acceptable). Dans 9 cas sur 11, il permettait une classification correcte des stéatoses histologiquement comprise entre 6 et 30%. Dans les deux autres cas, cette dernière était surestimée. Dans 25 cas sur 27, un $CT_{L-S} > 5$ UH permettait de prédire une stéatose comprise entre 0 et 5% ; dans les deux autres cas, elle était sous-estimée en raison d'une surcharge ferrique entraînant une augmentation du CT_{L-S} .

En 2006, Park *et al* (90) évaluait l'apport de plusieurs index scanographiques tels que le rapport d'atténuation spléno-hépatique ($CT_{L/S}$) définit comme le rapport de l'atténuation du foie sur l'atténuation de la rate, la différence d'atténuation spléno-hépatique (CT_{L-S}) et l'atténuation du parenchyme hépatique en absence de sang (CT_{LP}) définit selon:

$$CT_{LP} = \frac{A_{\text{foie}} - 0,3 \times (0,75 \times A_{\text{portale}} + 0,25 \times A_{\text{artérielle}})}{0,7}$$

Eq. II-2

Avec A_{foie} , A_{portale} et $A_{\text{artérielle}}$ les atténuations mesurées (en UH) respectivement sur le foie, la veine porte principale et l'aorte abdominale au niveau du tronc cœliaque. La cohorte de sujets était constituée de donneurs vivants potentiels pour la greffe de foie et la méthode de référence utilisée était l'histologie. Les performances de ces index pour le diagnostic d'une stéatose histologiquement supérieure à 30% par l'intermédiaire d'une analyse ROC a ensuite été évaluée. Les auteurs ont établi des seuils pour obtenir une sensibilité/spécificité équilibrée puis pour avoir une sensibilité de 100 %. Dans ce dernier cas, avec des seuils à 0,9, -9 UH et 42 UH, ils obtenaient une spécificité de 82% pour $CT_{L/S}$ et CT_{L-S} et 73% pour CT_{LP} .

En 2006, Kodama *et al.* (91) ont comparé l'atténuation hépatique, le CT_{L-S} et le $CT_{L/S}$ sur des coupes non-rehaussées puis sur des coupes avec injection de contraste en phase portale (après 60 sec) à travers une étude rétrospective menée sur une série de patient ayant subi une résection hépatique suite à la découverte d'une métastase. La quantité de graisse était mesurée histologiquement à partir de la pièce opératoire reséquée comme le pourcentage de la quantité de graisse présente sur le tissu sain. L'étude a conclu que la mesure du coefficient d'atténuation hépatique seul, sans injection de contraste, était le paramètre le plus pertinent pour la quantification de la graisse intra-hépatique.

En 2007, Lee *et al.* (92) ont élaborés une technique de gradation visuelle de la stéatose qui était comparée, sur une série de donneurs vivants, à la différence d'atténuation spléno-hépatique (CT_{L-S}) avec l'histologie comme méthode de référence. Cette technique de visualisation permettait de classer la stéatose en 5 stades de gravité croissante :

Grade 1 : Les vaisseaux sont visibles en périphérie (tiers externe du foie).

Grade 2 : Les vaisseaux sont visibles seulement jusqu'au tiers moyen du foie.

Grade 3 : Les vaisseaux sont visibles seulement dans le tiers interne du foie.

Grade 4 : Les vaisseaux ne sont plus visibles dans le tiers interne.

Grade 5 : Les vaisseaux deviennent visibles en contraste positif.

Le grade 5 considérait une stéatose $\geq 30\%$.

L'analyse ROC réalisée avec 2 lecteurs indépendants donnait des indices AUROC respectivement de 0,93 et 0,93 pour le diagnostic d'une stéatose supérieure à 30 % avec la méthode utilisant des critères visuels et la méthode utilisant la mesure du CT_{L-S} . Les auteurs ne rapportaient aucunes différences significatives entre ces méthodes et la reproductibilité inter-lecteurs était bonne (indice $\kappa = 0,91$ pour la méthode visuelle et coefficient de corrélation intra-classe de 0,96 pour la méthode utilisant la mesure du CT_{L-S}). La spécificité de la méthode était bonne avec 23 sur 24 donneurs (stéatose $\leq 30\%$) correctement classés. En revanche, la sensibilité était moins bonne avec une identification correcte de seulement 10 donneurs sur 24 avec une stéatose excédant les 30 %.

En 2009, Liu *et al.* (93) ont évalués la mesure de l'atténuation sur le foie, l'IMC et le dosage des HDL, des LDL, des triglycérides et du cholestérol pour la quantification de la stéatose. Après une étude statistique multi-variée, l'atténuation et l'IMC ont été identifiés comme facteurs indépendants de choix pour quantifier les stéatoses supérieures à 5%. Ils les combinaient ensuite, puis, à l'aide d'une régression linéaire, ils obtenaient un modèle prédictif de la quantité de stéatose. La méthode de référence utilisée était l'histologie.

En 2011, Shores *et al.* (94) ont étudiés le lien entre les index scannographiques proposés à travers les études précédentes et la stéatose quantifiée histologiquement mais également par rapport à la quantité de triglycérides intra-hépatique déterminée chimiquement à partir des prélèvements biopsiques. Cette étude était menée sur une cohorte de patients programmés pour une chirurgie de réduction pondérale par anneau gastrique ou by-pass.

Une corrélation significative entre le CT_{L-S} , le CT_{L-S} , l'atténuation du foie et les triglycérides intra-hépatique ($r = -0,80$, $p < 0,001$; $r = -0,80$, $p < 0,001$ et $r = -0,71$ $p < 0,01$ respectivement) a été mise en évidence. Ils rapportaient également une corrélation significative entre l'index d'atténuation hépatique (CT_{L-S}), l'atténuation hépatique et le pourcentage de stéatose déterminé histologiquement : $r = 0,89$; $p < 0,0001$ et $r = 0,96$; $p < 0,0001$).

En 2011, Park *et al.* (95) ont proposé de définir la gamme de valeurs idéales pour le CT_{L-S} à partir d'une étude rétrospective construite à partir des données provenant de deux études prospectives antérieures (92,96) sur des donneurs vivants potentiels d'un greffon hépatique. Ils concluaient que la gamme de CT_{L-S} observable sur des patients sans stéatose s'étalait de 1 à 18 UH. Il a été démontré qu'en choisissant une valeur de 1 UH comme seuil, la sensibilité de cette méthode pour le diagnostic d'une stéatose supérieure à 5 % est de 18,6 %. Pour le diagnostic d'une stéatose supérieure à 30 %, elle était de 67 %. Un effet significatif de l'âge ($p = 0,009$) sur le CT_{L-S} avec une augmentation de 0,076 UH par an mais également un effet significatif de la déposition de fer ($p = 0,011$) avec une augmentation de 1,434 UH pour chaque grade a également été mis en évidence.

De la même manière qu'avec l'échographie, la tomодensitométrie ne quantifie pas directement la stéatose mais apporte une analyse semi-quantitative déterminée par la mesure de paramètre scannographiques. La tomодensitométrie souffre également d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisante pour le diagnostic des stades précoces de stéatose et d'autres facteurs concomitants comme l'âge et la surcharge ferrique peuvent biaiser les valeurs des index scannographiques utilisés pour quantifier la stéatose (95). Son utilisation dans un but de suivi-clinique ou de dépistage précoce n'est pas envisageable d'autant plus que cette modalité n'est pas totalement non-invasive en raison de l'irradiation. Toutefois, comme suggéré par les auteurs des études décrites précédemment, elle pourrait permettre d'éviter les biopsies systématiques chez des donneurs vivants de greffons.

En 2010, Lee *et al.* (96), comparait à travers une étude prospective comparative avec l'histologie, l'efficacité de la tomодensitométrie, de l'échographie, de l'IRM avec une séquence double écho de gradient (in/out) ainsi que de la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) du proton pour le diagnostic et la quantification de la stéatose hépatique. Ils conclurent que l'IRM et la SRM étaient les modalités qui apportaient les meilleures performances diagnostiques pour le dépistage d'une stéatose supérieure à 5% et que l'IRM était la modalité la plus performante pour le diagnostic d'une stéatose supérieure à 30 %. Pour l'IRM, avec des valeurs de seuils optimisés, ils ont rapporté une sensibilité et une spécificité respectivement de 76,7 et 87,1 % pour le dépistage d'une stéatose supérieure à 5 % et de 90,9 % et 94 % pour le diagnostic d'une stéatose supérieure à 30 %.

En 2011, Bohte *et al.* (97) Réalisaient une meta-analyse afin d'évaluer les performances diagnostiques de l'IRM, de la spectroscopie par RM du proton, de l'échographie, et de la tomодensitométrie avec l'histologie comme méthode de référence. Basée sur une révision de 46 articles sélectionnés dans la littérature, ils ont conclu que l'IRM et la spectroscopie proton étaient les modalités les plus performantes pour la détection de la stéatose tous stades confondus.

Dans le prochain paragraphe, nous dresserons un état de l'art des méthodes utilisant l'IRM pour la quantification de la stéatose.

II.A.3/ L'IRM POUR LA QUANTIFICATION DE LA STEATOSE

II.A.3.1/ QUANTIFICATION SEMI-QUANTITATIVE

De nombreuses méthodes utilisant l'IRM pour la quantification de la stéatose ont été proposées. Nous retrouvons tout d'abord les méthodes semi-quantitatives utilisant des techniques de séparation du signal de l'eau et de la graisse par l'intermédiaire d'impulsions sélectives de la graisse ou par saturation du signal de la graisse et des techniques mettant à profit le déplacement chimique de deuxième type. Ces dernières, utilisent des séquences double échos de gradient avec des échos en phase (in-phase) et opposition de phase (out-of-phase). Ces séquences spécifiques sont couramment appelées les séquences de type Dixon 2 points.

II.A.3.1.1/ Les méthodes utilisant des impulsions sélectives/destructives de la graisse

En 2005, Qayyum *et al.* (98) ont utilisés une technique de saturation de la graisse pour la quantifier à 1.5T. Pour cela, une première acquisition axiale en apnée avec une séquence single-shot turbo spin écho était réalisée suivi d'une nouvelle acquisition avec une séquence turbo-spin écho avec synchronisation respiratoire et saturation du signal de la graisse. Le pourcentage relatif de chute du signal mesuré à partir des deux séries était comparé avec le pourcentage de graisse déterminé histologiquement. Une bonne corrélation: $r = 0.92$; $p < 0,01$ a été obtenue. En présence de cirrhose, cette corrélation diminuait : $r = 0,76$ $p < 0,01$.

En 2006, Machann *et al.* (99), ont proposés une technique de quantification de la graisse à l'aide d'une séquence de type FLASH couplée à un motif d'impulsion sélective de la graisse utilisant 6 impulsions équidistantes. Cette méthode consistait à appliquer une succession d'impulsion de 2° , -8° , 15° , -15° , 8° et -2 (impulsions binomiales de type 1 5 10 10 5 1) avec une période entre les impulsions de 2,38 ms (période pour laquelle les protons du méthylène et de l'eau sont en phase). Ces impulsions sont appliquées simultanément au gradient de sélection de coupe dont la polarité alterne entre les impulsions pour permettre à la fois de réaliser la sélection spatiale et spectrale. Il en résulte une bascule de l'aimantation dans le plan transversal des protons du méthylène de 50° et nulle pour l'aimantation des protons de l'eau. Cette technique a été comparée à la spectroscopie mono-voxel du proton sur une cohorte de 90 sujets avec un IMC $> 27 \text{ Kg.m}^{-2}$ et un antécédent familial de diabète de type 2.

La spectroscopie était réalisée avec une séquence STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode), un voxel de $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$, un TR de 4 s, un TE de 10 ms et 32 accumulations. La quantité de lipide était calculée comme le rapport de l'intégrale du signal des lipides (entre 0,5 et 1,8 ppm) sur la somme de

l'intégrale du signal de l'eau (entre 3,1 et 6,2 ppm) et des lipides. Ils obtenaient des bonnes corrélations entre ces deux méthodes (r compris entre 0,95 et 0,97 selon le positionnement antérieur ou postérieur des ROIs).

En 2010, cette équipe (100) comparait cette même technique d'excitation sélective de la graisse à une technique de type Dixon 2 points avec correction de la décroissance T_2^* et une prise en compte de l'effet T_1 (ce type de technique est décrit plus tard dans ce manuscrit dans le paragraphe II.A.3.2.2). Ils réalisaient cette étude à 1.5T sur un aimant à diamètre élargit (70 cm)

Avec la technique d'excitations sélectives, le taux de graisse (Tg) était mesurée selon :

$$Tg = \frac{\sqrt{S_{\text{tissu}}^2 - S_{\text{bruit}}^2}}{\sqrt{S_{\text{ref}}^2 - S_{\text{bruit}}^2}}$$

Eq. II-3

Où S_{tissu} est l'intensité du signal mesuré dans une ROI placée sur le foie, S_{bruit} une ROI placée dans une région sans signal et S_{ref} l'intensité du signal mesuré dans une ROI placée sur le tissu adipeux sous-cutané.

Les auteurs ont évalués leur méthode sur une cohorte de 20 sujets ayant un IMC supérieur à 35 Kg.m^{-2} . Une bonne corrélation entre les deux méthodes (coefficient de corrélation de Spearman = 0,915 ; $p < 0,0001$) a été obtenue.

En 2011, cette équipe (101) poursuivait l'évaluation de leur méthode sur une cohorte de 29 adolescents obèses avec la spectroscopie mono-voxel du proton comme référence.

Une fois encore, de bonnes corrélations avec la spectroscopie (coefficient de Spearman compris entre 0,78 et 0,86 selon la localisation des ROIs). Toutefois, à travers les analyses Bland-Altman, une légère déviation entre ces deux méthodes pour les quantités de graisses élevées était observée. A propos des performances diagnostiques, les auteurs montraient que leur méthode permettait une détection des quantités de lipides supérieures à 5 % avec une sensibilité et une spécificité de 95 et 92 % respectivement.

Ces méthodes, fondées sur une saturation ou une excitation sélective, sont limitées par le fait qu'elles sont fortement dépendantes de l'homogénéité du champ statique B_0 . En pratique ce dernier n'est pas parfaitement homogène spatialement ce qui entraînant une plus ou moins bonne suppression ou sélection de la graisse en fonction de la localisation. Ce problème peut être en partie évité en optimisant l'étape de shimming au prix d'un allongement du temps d'examen conséquent.

II.A.3.1.2/ Les méthodes Dixon 2 points

En 2003, Rinella *et al.* (102) ont introduit un index de stéatose obtenu à partir d'une acquisition à double échos de gradient. Cet index de stéatose (Idx_s) était obtenu ainsi :

$$Idx_s = \frac{S_{IP} - S_{OP}}{S_{IP} + S_{OP} + \frac{S_{OP}}{1,54}}$$

Eq. II-4

Avec S_{IP} l'intensité du signal en phase, S_{OP} le signal en opposition de phase. Le facteur correctif de 1,54 était utilisé afin de prendre en compte l'hyperintensité de la graisse en pondération T_1 par rapport à l'eau.

A partir de cet index, la stéatose était classé en 5 stades selon : Stade 0 ; absence de signe de stéatose ; stade 1 : stéatose intéressant moins de 15% des hépatocytes; stade 2 : stéatose comprise entre 16 et 30 % ; stade 3 : stéatose comprise entre 31 et 60 % puis stade 4 pour les stéatoses supérieure à 60 %. Les résultats ont été confrontés à l'histologie et une bonne corrélation entre les deux méthodes ($\rho = 0,84$) a été obtenue. D'après cette étude, l'index de stéatose permettait d'augmenter la sensibilité de l'analyse qualitative des images (81 % contre 61 %) puis, qu'avec une valeur de seuil à 20 %, l'index de stéatose permettait de diagnostiquer une stéatose histologiquement supérieure à 15 % avec une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 85 %.

En 2008, Bahl *et al.* (103) ont comparé la chute du signal observée en opposition de phase à la quantité de graisse évaluée histologiquement selon la classification de Brunt à travers une étude prospective. Ils obtenaient une bonne corrélation entre l'histologie et la chute du signal observée en opposition de phase ($\rho = 0,78$). Ensuite, à partir d'une analyse multi-variée dite de partitionnement récursif, ils concluaient qu'une chute du signal inférieure à 3 % correspondait au stade histologique 0 pour 16 sujets sur 17. Une chute du signal entre 3 et 35 % au stade 1 pour 11 sujets sur 16, une chute du signal entre 35 et 49 % au stade 2 pour 7 sujets sur 13 puis une chute du signal supérieure à 49 % au stade 3 pour 5 sujets sur 6.

En 2008, Yoshimitsu *et al* (104), ont comparé le $CT_{L,S}$ obtenu en tomographie par ordinateur avec la chute du signal en opposition de phase qu'ils définissaient comme le rapport de la différence de l'intensité du signal en phase et en opposition de phase sur l'intensité du signal en phase. Leur cohorte était constituée de sujets candidats pour un don de greffon et de patient ayant subi une résection hépatique suite à une métastase ou à un cholangio-carcinome. La présence d'une cirrhose ou d'une hépatite chronique était un critère d'exclusion mentionné par ces auteurs afin de diminuer la probabilité de rencontrer une surcharge ferrique. La méthode de référence utilisée était l'histologie avec la classification suivante : grade 0 : absence de stéatose ; grade 1 : stéatose intéressant moins de 10 % des

hépatocytes ; grade 2 : stéatose comprise entre 10 et 30 % ; grade 3 entre 30 et 60 % puis grade 4 pour une stéatose supérieure à 60 %. L'analyse ROC suggérait que l'IRM offrait des performances diagnostiques meilleures que la tomodensitométrie pour différencier la stéatose débutante (séparation des grades histologiques 0-1 des grades supérieurs à 2). Les performances sont résumées dans le tableau (Tab. II-2).

Tab. II-2 : Performances diagnostiques de l'IRM via une méthode Dixon 2 points et du TDM via le calcul du CTL-S pour différencier une stéatose débutante des stéatoses modérées et avancées selon Yoshimitsu et al. (104)

Méthode	Précision (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
IRM	91	94	88	89	93
TDM	85	94	75	81	92

En 2008, Borra *et al* (105), étudiaient plusieurs index basés sur la chute du signal mesurable en opposition de phase pour quantifier la graisse. La méthode de référence utilisée était la spectroscopie mono-voxel du proton.

Ces auteurs proposaient trois index différents pour quantifier la graisse :

$$\text{Index 1} = \frac{S_{IP} - S_{OP}}{S_{IP}}$$

Eq. II-5

$$\text{Index 2} = S_{IP} - S_{OP}$$

Eq. II-6

Avec S_{IP} et S_{OP} , les intensités de signal mesurées respectivement en phase et en opposition de phase. Le troisième index était identique à l'index 1 avec l'ajout d'une normalisation de chaque mesure par rapport au bruit dans l'image.

La quantité de graisse était mesurée en spectroscopie selon:

$$\text{Index MRS} = \frac{A_{\text{graisse}}}{A_{\text{graisse}} + \frac{A_{\text{eau}}}{0,7}}$$

Eq. II-7

Ou A_{graisse} et A_{eau} sont les amplitudes des signaux dans le domaine temporel respectivement de la graisse (CH_2) et de l'eau. Ces amplitudes étaient obtenues avec une méthode de quantification utilisant l'algorithme AMARES sur la plateforme JMRUI.

Les auteurs obtenaient de bonnes corrélations entre les index mesurés en IRM et la quantité de graisse mesurée en spectroscopie ($r > 0,94$). Ils concluaient que la différence entre les intensités des signaux mesurés en phase et en opposition de phase permettait d'estimer une quantité de graisse, mesurée par spectroscopie supérieure à 5 %, et ceci avec une sensibilité et une spécificité de 95 et 98 % respectivement.

En 2009, Menesson *et al.* (106) ont évalué la méthode Dixon 2 points par l'intermédiaire d'une étude prospective sur une cohorte de sujets présentant une élévation des enzymes hépatiques sans consommation excessive d'alcool. La méthode de référence utilisée était l'histologie et la graisse était quantifiée selon le score de Brunt. La présence de stéato-hépatite était considérée pour un score NAS supérieur à 5. En IRM, la stéatose était quantifiée par le ratio graisse/eau selon représentatif de la fraction de signal de graisse (FSG) :

$$\text{FSG} = \frac{S_{\text{in}} - S_{\text{out}}}{S_{\text{in}} + S_{\text{out}}}$$

Eq. II-8

Avec S_{in} l'intensité du signal en phase et S_{out} l'intensité du signal en opposition de phase.

Les auteurs rapportaient une bonne corrélation entre les grades histologiques et les quantités de graisse mesurée en IRM (coefficient de régression linéaire, $r = 0,852$). Ils montraient qu'avec un seuil à 0, la détection d'une stéatose histologiquement supérieure à 5% était possible avec une sensibilité et une spécificité de 97 % et 86 % respectivement. Pour la détection d'une stéatose supérieure à 20 %, la sensibilité et spécificité atteignaient respectivement 96 et 93 % avec un seuil fixé à 3,7 %.

L'utilisation de ces séquences appelées également dual-écho, sensibles au déplacement chimique de second ordre, permet une détection des faibles taux de graisse avec une sensibilité et une spécificité bien meilleure qu'en échographie ou en tomодensitométrie. Elles permettent ainsi un diagnostic précoce de la stéatose mais n'apporte qu'une information semi-quantitative concernant le taux de graisse intra-hépatique et ne peuvent pas prétendre de permettre un suivi clinique des patients. Elle bénéficie tout de même d'une mise en œuvre aisée et rapide, avantageuse pour la routine clinique. C'est la raison pour laquelle elle a été intensivement utilisée ces quinze dernières années et est toujours d'actualité aujourd'hui.

II.A.3.2/ VERS UNE QUANTIFICATION ABSOLUE DE LA GRAISSE INTRA-HEPATIQUE

La quantification absolue de la graisse intra-hépatique est un challenge en vue des besoins cliniques en constante augmentation. Ces dernières années, une course a été lancée pour tenter d'améliorer les méthodes décrites précédemment et permettre une quantification absolue de la graisse intra-hépatique. Pour y parvenir, les facteurs biaisant la quantification de la graisse ont été identifiées.

II.A.3.2.1/ Les facteurs biaisant la quantification absolue de la graisse

Tout d'abord, nous retrouvons la décroissance T_2^* , phénomène incontournable en écho de gradient. Avec une séquence Dixon 2 points classique, la différence de T_2^* entre les deux échos est d'environ 2,4 ms à 1.5T et l'écho en opposition de phase précède l'écho en phase. La décroissance T_2^* a pour effet de diminuer le signal du second écho, et atténue ainsi la chute relative du signal rencontrée en opposition de phase par rapport au signal en cohérence de phase. Ceci entraîne une sous-estimation systématique de la quantité de graisse quantifiée. La proportion de cette sous-estimation dépend de la valeur du T_2^* et est d'autant plus importante que le T_2^* diminue. A partir de simulations, j'ai montré que l'erreur relative moyenne commise sur la quantité de graisse estimée en l'absence de prise en compte de la décroissance T_2^* à 1.5T était de 16, 28 et 36 % pour des T_2^* de 15, 10, 5 ms respectivement (107) (Fig. II-9). Cet effet peut donc devenir majeur en présence de surcharge ferrique, souvent associée à la stéatose. Ainsi, des stéatoses modérées peuvent être jugées à tort comme faibles. En l'absence de stéatose, en raison de la décroissance T_2^* , le signal mesuré à partir de l'écho en phase peut alors être inférieur au signal mesuré en opposition de phase, entraînant l'estimation d'une quantité de graisse négative comme rencontrée dans la littérature (Fig. II-7 ; Fig. II-8).

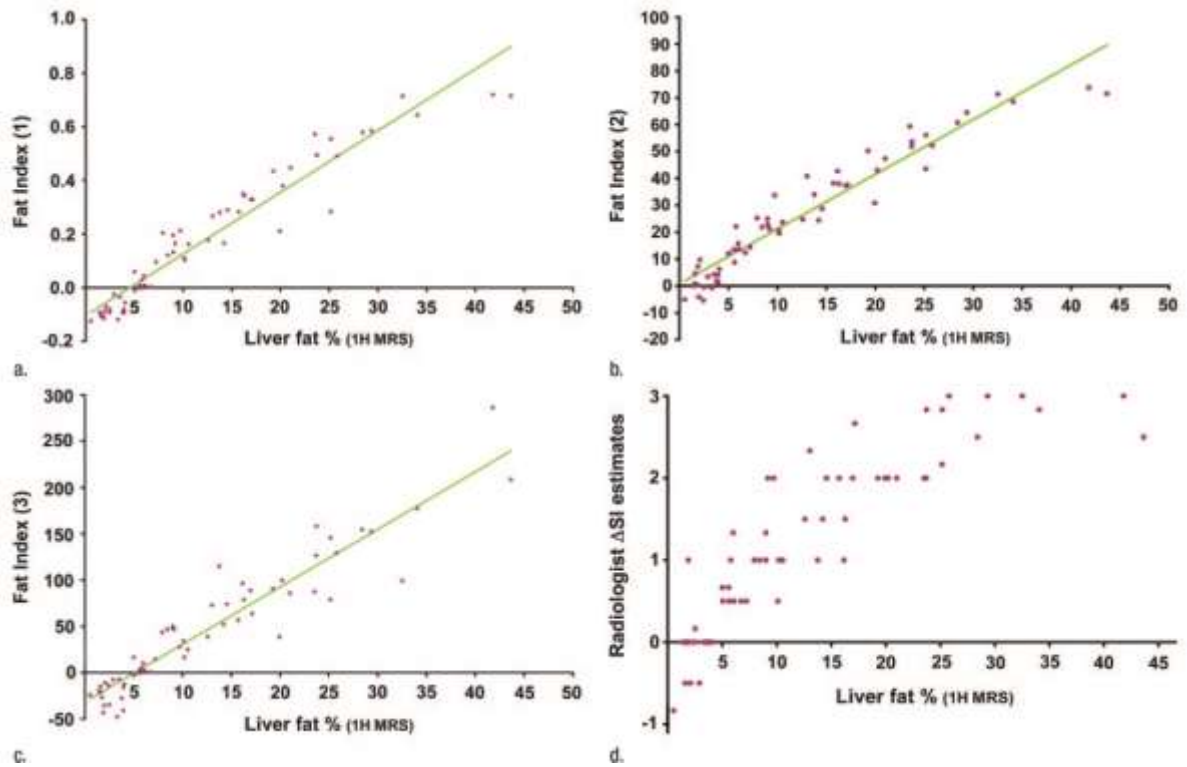


Fig. II-7 : Régressions entre les index de stéatose mesurés par Borra et al. (105) et la quantité de graisse mesurée en spectroscopie. Nous retrouvons les valeurs négatives observées pour les faibles quantités de graisse due à l'absence de prise en compte de la décroissance T_2^* .

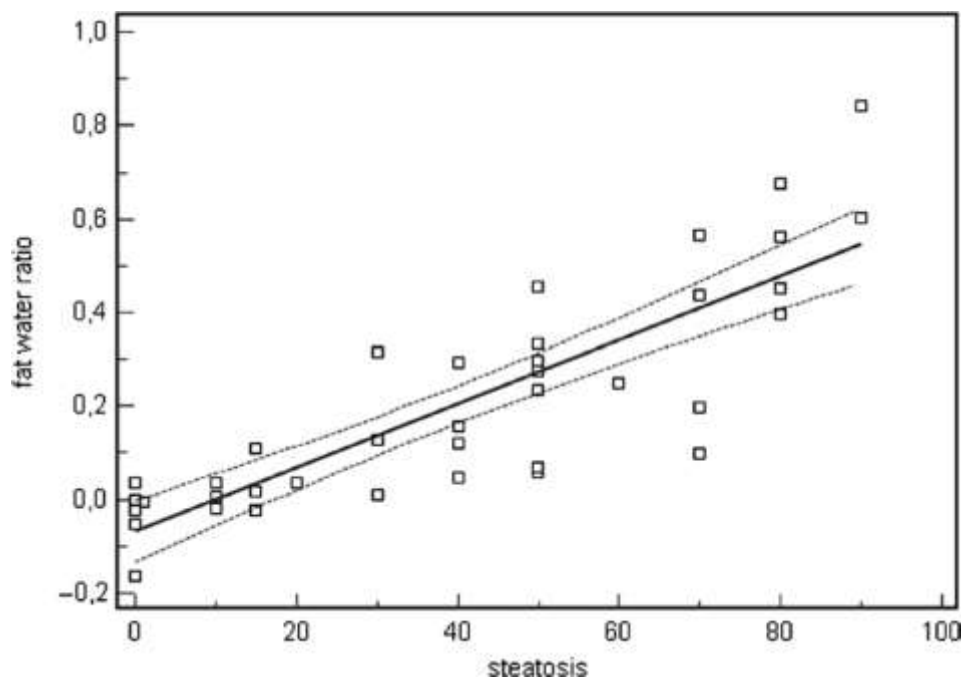


Fig. II-8 : Corrélation entre l'histologie et le rapport graisse/eau issue de l'étude de Menesson et al. (106) montrant des quantités négatives quantifiée en IRM pour les faibles taux de graisse histologie due à l'absence de correction T_2^* .

Un autre facteur biaisant la quantification absolue de la graisse intra-hépatique est l'effet lié au temps de relaxation longitudinal T_1 . Les protons de l'eau et de la graisse ne sont pas dans le même environnement chimique, ce qui entraîne d'une part une modification de leur fréquence de résonance mais également une modification de leur temps de relaxation, particulièrement la relaxation spin-réseau. Le temps T_1 de la graisse est en effet beaucoup plus court que celui de l'eau. A 1,5T, 340 et 590 ms pour le T_1 de la graisse et du foie sain respectivement. Cette différence est accentuée à 3.0T avec respectivement des T_1 de l'ordre de 380 et 810 ms pour la graisse et le foie sain (108).

Afin de proposer un bon rapport signal à bruit, les séquences Dixon 2 points classiques utilisent des angles de bascule élevés (aux alentours de 70°), ce qui leur confère une pondération T_1 . Cette pondération a pour effet de saturer le signal de l'eau par rapport à celui de la graisse. Ce phénomène est responsable d'une surestimation systématique de la quantité de graisse. L'importance de cette surestimation dépend du couple angle de bascule / TR et de la différence de T_1 entre l'eau et la graisse. Elle est d'autant plus importante que la différence de T_1 est importante et que l'angle de bascule augmente pour un TR donné. A partir de simulations (107), j'ai montré que la surestimation liée à l'effet T_1 avec une séquence Dixon classique (angle de bascule à 70°) entraîne une erreur relative moyenne de 22 % avec une différence de T_1 eau-graisse de 300 ms (Fig. II-9). Ce problème peut devenir majeur à 3.0T où cette différence s'accroît.

Un autre problème réside dans l'impossibilité de quantifier des quantités de graisse supérieures à 50% due à l'ambiguïté de composante dominante. Classiquement, le signal est recueilli en magnitude. En opposition de phase, si l'intensité du signal fournit par les protons de la graisse se retrouve supérieure à l'intensité du signal fournit par les protons de l'eau, le signal composite a une partie réelle négative. En magnitude, ce signal se retrouve positif, symétriquement au signal d'origine, par rapport à l'axe des abscisses. Si l'on considère que les protons de l'eau et de la graisse ($-(CH_2)_n-$) ont les mêmes propriétés de relaxation (T_1 , T_2^* identiques) alors un taux de graisse réel de 75% serait quantifié comme 25%. Ce phénomène n'est généralement pas gênant pour la quantification de la graisse intra-hépatique car les quantités de graisse supérieure à 50% dans le foie relèvent de l'exception. Pour illustration, nous pouvons citer l'exemple du foie gras alimentaire. Après gavage intensif, dont le seul but est d'engraisser au maximum le foie, ces palmipèdes de compétitions présentent une stéatose de 54,6 et 62,6 % pour l'oie et le canard de Barbarie respectivement (109). Plus sérieusement, l'étude de Szczepaniak *et al* en 2005, (3) sur la prévalence de la stéatose dans la population générale américaine menée sur 2349 sujets participant à la Dallas heart study rapportait une quantité maximale de graisse au sein de cette cohorte de 47,5%. La quantité de graisse était mesurée au moyen de la spectroscopie mono-voxel du proton (Fig. II-10). Toutefois, le cumul d'un taux de graisse élevé avec la non prise en compte des facteurs biaisant tels que les temps de relaxation peut entraîner des erreurs récurrentes importantes.

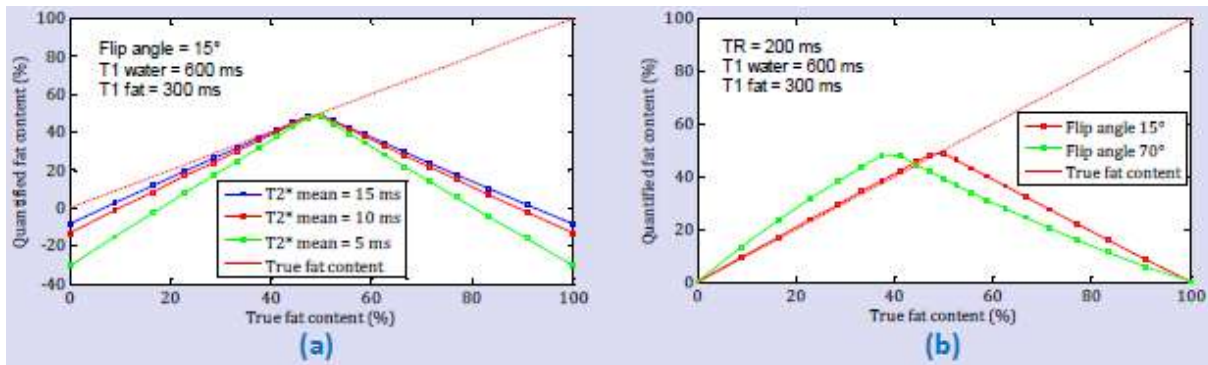


Fig. II-9 : (a) Simulations montrant l'effet de la décroissance T_2^* selon des valeurs différentes de T_2^* pour une quantification réalisée à partir d'une séquence Dixon (avec effet T_1 minoré par l'angle de bascule à 15°). (b) Effet T_1 sur la quantification en fonction de l'angle de bascule pour une différence de T_1 de 300 ms (avec correction de la décroissance T_2^*). Ces deux simulations permettent également de bien visualiser le phénomène d'ambiguïté de composante dominante (107).

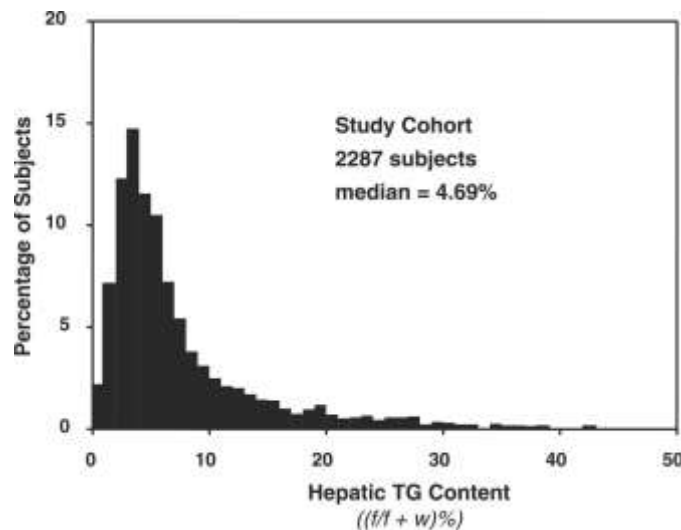


Fig. II-10 : Distribution de la quantité de triglycérides intra-hépatiques chez les sujets incorporée dans la Dallas heart study (3).

Les aimantations de l'eau et les lipides ne sont jamais réellement en phase ou en opposition de phase. Il le serait si, comme les protons de l'eau, les protons des lipides se caractérisaient par une seule résonance ce qui n'est pas le cas. Les lipides ont un spectre complexe, composé de plusieurs résonances. Récemment, Hamilton *et al.* (110) ont démontrés que les protons des lipides produisaient six résonances visualisables *in-vivo* à 3,0 T (Fig. II-11) et résumées dans le tableau Tab. II-3.

Tab. II-3 : Déplacements chimiques et raies observables due à la contribution des différents groupements constituant les triglycérides (110).

Groupement	Formule chimique	Résonance (ppm)	Raie observée (ppm)	Pourcentage du signal (%)
Alcène	-CH = CH-	5,29	5,3	4,7
Glycérol	-CH-O-CO-	5,19		
Glycérol	-CH ₂ -O-CO-	4,2	4,2	3,9
	-CH=CH-CH ₂ -CH=CH-	2,75	2,75	0,6
Acide α-carboxylique	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	2,24	2,1	12
α-alcène	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	2,02		
Acide β-carboxylique	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	1,6	1,3	70
Méthylène	-(CH ₂) _n -	1,3		
Méthyle	-(CH ₂) _n -CH ₃	0,9	0,9	8,8

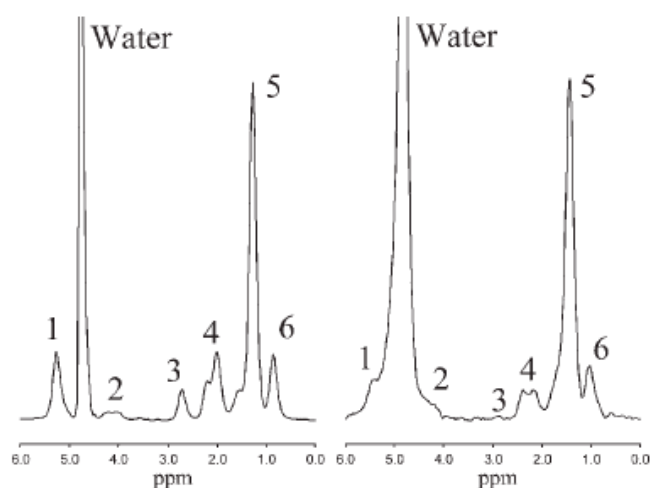


Fig. II-11 : Spectres obtenu à 3,0T in-vitro sur des émulsions de Microlipid (Nestle HealthCare Nutrition, Inc., Minnetonka, MN, USA) (à gauche) et in-vivo à 3.0T (à droite) sur un sujet stéatosique présenté par Hamilton et al (110).

Avec une séquence Dixon 2 points, les temps d'échos sont ajustés pour permettre une interférence entre l'eau et le méthylène (1,3 ppm) uniquement. Ainsi, seul 70 à 80 % du contingent lipidique est mesurable par cette technique. L'absence de prise en compte de la complexité spectrale des lipides dans la quantification entraîne une sous-estimation systématique de la quantité de graisse.

De nombreux travaux ont émergé afin de prendre en compte toutes les contributions en proposant des techniques quelques peu différentes pour les corriger mais toutes convergeant vers un objectif commun: quantifier la graisse le plus précisément possible.

II.A.3.2.2/ Les méthodes basées sur le déplacement chimique de second type et utilisant le signal en magnitude

En 2008, O'Regan *et al.* (111) a introduit un modèle bi-exponentiel pour quantifier la stéatose. L'équation correspondante à ce modèle est donnée par :

$$|S| = S_w \times e^{-\frac{t}{T_{2w}^*}} + S_f \times e^{-\frac{t}{T_{2f}^*} + i\Delta\omega t}$$

Eq. II-9

Avec S le signal en magnitude, S_w et S_f les composantes du signal donné par les protons de l'eau et du groupement méthylène respectivement. Les paramètres T_{2f}^* et T_{2w}^* sont les temps de relaxations T_2^* de l'eau et de la graisse respectivement. $\Delta\omega$ est la différence de fréquence entre les protons de l'eau et du méthylène. t est le temps d'évolution du signal après l'excitation.

La fraction de graisse (FG) était déduite à partir de la relation :

$$FG = \frac{S_f}{S_w + S_f}$$

Eq. II-10

Pour appliquer ce modèle, une acquisition à 3,0 T fondée sur une séquence multi-écho avec 7 échos dont 3 échos en phase (multiple de 2,3 ms) et 4 en opposition de phase (multiple de 1,15 ms) plutôt pondérée en densité de proton (angle de bascule de 20°) a été employée. La méthode a tout d'abord été validée *in-vitro* en imageant l'interface eau-huile d'un fantôme rempli d'eau et d'huile via une coupe oblique reproduisant des quantités de graisse différentes. La validation *in-vivo* a été réalisée sur un groupe de volontaire sains et un groupe de sujets obèses sur lesquels il comparait leur méthode avec la spectroscopie mono-voxel du proton ainsi qu'avec une méthode Dixon 2 points.

In-vivo, les résultats étaient en accord avec la spectroscopie proton (régression linéaire : $y = 0.94 x + 0.63$; $R^2 = 0,99$; $p < 0,001$) et l'analyse Bland-Altman entre ces deux méthodes ne montraient pas de différence significatives avec une limite moyenne d'agrément à $0,03 \pm 1,5\%$ à 1,96 fois la déviation standard. Un biais systématique entre la méthode Dixon 2 points et la méthode proposée a été établi. Ce biais était caractérisé par une sous-estimation systématique des fractions de graisse avec la méthode Dixon 2 points (limite moyenne d'accord de $-2,6 \pm 2,4\%$ à 1,96 fois la déviation standard). Au sein du groupe de sujet obèses, les valeurs moyennes mesurées des T_2^* de l'eau et de la graisse étaient respectivement de $16,0 \pm 4,1$ ms et $7,4 \pm 2,1$ ms.

En 2005, Hussain *et al.* (112) proposaient l'utilisation d'une séquence de type FLASH dual écho répétée selon deux angles de bascule différents et offrant deux pondérations différentes (70°, T₁ et 20°, intermédiaire) afin de lever l'ambiguïté de composante dominante et l'ajout d'une troisième acquisition à double échos avec deux échos en phase (4,5 et 18 ms) afin de mesurer la décroissance T₂* pour effectuer des corrections *a posteriori*.

A partir de l'acquisition double écho en phase, ils corrigeaient les effets de la décroissance T₂* sur l'écho en phase par rapport à l'écho précédent en opposition de phase selon :

$$S_{IPCORR} = S_{IPA} \times \sqrt{\frac{S_{IPA}}{S_{IPB}}} = S_{IPA} \times e^{-\frac{\tau}{T_2^*}}$$

Eq. II-11

Où S_{IP corr} est l'écho en phase après correction de l'effet moyen de décroissance T₂*, S_{IPA} et S_{IPB} le premier et le second écho en phase de l'acquisition double écho de gradient respectivement et τ est la différence en temps entre les deux temps d'échos successivement en phase et en opposition de phase.

La fraction de graisse était ensuite estimée selon :

$$\text{fraction graisse} = \frac{(S_{IPcorrige} - S_{OP})}{2 \times S_{IPcorrige}} \times 100$$

Eq. II-12

Pour lever l'ambiguïté de la composante dominante, les auteurs ont proposés de calculer la fraction de graisse en utilisant les deux pondérations et d'utiliser l'effet T₁ pour déterminer la composante dominante. La graisse ayant un temps T₁ plus court que l'eau, cette dernière est surestimée en pondération T₁ par rapport à la pondération intermédiaire quand l'eau est la composante dominante. Quand la graisse devient la composante dominante, l'effet s'inverse. Ainsi les auteurs ont proposé :

Si la fraction de graisse estimée est plus élevée en pondération T₁ qu'en pondération intermédiaire alors la fraction de graisse retenue est la fraction de graisse mesurée en pondération intermédiaire.

Si la fraction de graisse estimée est inférieure en pondération T₁ qu'en pondération intermédiaire alors la fraction de graisse retenue est : 100 % - la fraction de graisse mesurée en pondération intermédiaire.

Cette méthode permet de diminuer l'effet T₁ et la surestimation associée avec l'utilisation d'un angle de bascule faible (20°) et de prendre en compte la décroissance T₂* entre deux états. Néanmoins, cette correction est mono-composante et est une estimation moyenne de toutes les contributions (proton de l'eau + proton du méthylène). Un biais peut subsister en particulier si l'écart de T₂* entre les protons de l'eau et du méthylène est important.

Une autre limitation réside dans l'utilisation de plusieurs acquisitions pouvant générer des problèmes de décalage en raison des mouvements macroscopiques entre les acquisitions.

Enfin, la levée de l'ambiguïté de composante dominante est imparfaite. Les protons de l'eau et du méthylène n'ont pas les même temps de relaxation. Ainsi, pour des densités protoniques d'eau et de graisse identiques la partie réelle du signal composite n'est pas nulle mais déjà négative en raison d'une contribution de la graisse en terme d'intensité du signal plus forte que l'eau. L'inversion des surestimations permettant de lever l'ambiguïté ne s'effectue pas forcément pour des quantités d'eau et de graisses identiques et explique les erreurs de quantification observables et rapportées par Hussain *et al* (112) pour les fractions de graisse situées entre 40 et 60 % environ.

De plus l'utilisation d'un écho tardif pour la correction du T_2^* (18 ms) peut introduire un biais due aux interférences graisse-graisse. En effet, le déplacement chimique, entre les différentes résonances des lipides est relativement faible et peut être négligé en première approximation pour des temps d'écho court mais pas pour des échos tardifs.

En 2009, Guiu *et al.* (113) s'inspirant des développements de Hussain *et al* ont proposés d'utiliser une seule séquence FLASH triple écho (1^{er} écho en phase, 2nd écho en opposition de phase et 3^{ème} écho en phase) avec un faible angle de bascule (20°). Ceci leur permettait d'une part de quantifier la graisse en corrigeant les effets du temps T_2^* avec une seule acquisition et d'autre part d'être moins sensible aux interférences graisse-graisse survenant aux échos tardifs.

La méthode a été validée *in-vivo* par l'intermédiaire d'une étude prospective comparative avec la spectroscopie mono-voxel du proton sur une cohorte de sujets atteints d'un diabète de type 2. Pour la spectroscopie, une séquence de type PRESS avec un TR long (4000 ms) pour être indépendant du temps T_1 a été utilisée. Les amplitudes de l'eau et du méthylène dans le domaine temporel sont corrigé de la décroissance en T_2 à partir de 7 acquisitions réalisées avec des temps d'écho différents pour mesurer les T_2 de chaque composante spectrale. Une bonne concordance entre les méthodes (coefficient de Pearson à 0,989 ; $p < 0,0001$; l'analyse Bland-Altman donnait tous les points entre les limites d'accord ; coefficient de concordance de Lin à 0,99 ; $p > 0,0001$) a été obtenue.

En 2009, Yokoo *et al.* (114), ont utilisés une séquence 2D FLASH multi-échos (6 échos dont les 3 premiers échos en phase et les 3 premiers échos en opposition de phase) avec un angle de bascule encore réduit (10°) par rapport aux études précédentes. Un nouveau modèle mono-exponentiel prenant en compte la décroissance T_2^* moyenne (eau + graisse) et d'autres composantes que le méthylène a été proposé. Ce modèle prend en compte trois résonances des lipides correspondant aux déplacements chimiques suivants (0,9 ppm 1,3 ppm et 2,1 ppm). Le signal est décrit par la relation suivante :

$$S(\alpha, TE) = k\alpha \times \left| \left(\rho_w + \rho_f \times \sum_{n=1}^3 C_n e^{2\pi i f_n TE} \right) \times e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \right|$$

Eq. II-13

Où TE est le temps d'écho considéré, α l'angle de bascule, ρ_w et ρ_f les densités protoniques de l'eau et de la graisse respectivement. C_n est le coefficient représentant la contribution de la composante spectrale n dans le signal des lipides. Les valeurs des coefficients a été fixé à partir des connaissances *a priori* provenant de la quantification des données spectroscopiques. Les valeurs moyennes choisies étaient $9,0 \pm 2,6 \%$, $77,9 \pm 2,5 \%$ et $13,1 \pm 2,7 \%$ pour les contributions à 2,1, 1,3 et 0,9 ppm respectivement.

Une étude prospective sur une cohorte composée de sujets présentant une stéatose confirmée à la biopsie, des sujets obèses et de sujet sain a permis d'évaluer ce modèle. Une séquence mono-voxel STEAM proton a été utilisée comme méthode de référence. La décroissance en T_2 des amplitudes de l'eau et du méthylène sont corrigé à partir de 7 acquisitions réalisées avec des temps d'écho croissants. L'amplitude totale de la graisse était ensuite déduite à partir de l'intégration des amplitudes (corrigée en T_2) des résonances des lipides située entre 0,5 et 3 ppm.

Les auteurs ont comparés les résultats avec les méthodes triple et double échos. Les performances diagnostiques de la séquence à double échos était les moins bonnes pour la détection d'une fraction de graisse spectroscopique à 6,25 % et ceci en raison de la sous-estimation systématique due à l'absence de correction T_2^* . Les méthodes prenant uniquement en compte le méthylène sous-estiment la quantité de graisse pour les fractions de graisse élevées. Enfin, la quantification réalisée avec le modèle proposé donnait les meilleurs résultats en termes de sensibilité et de précision par rapport à la spectroscopie.

II.A.3.2.3/ Les méthodes basées sur le déplacement chimique de second ordre et utilisant le signal complexe.

En parallèle, Reeder *et al* (115,116) mettait au point un algorithme de séparation de l'eau et de la graisse fondé sur le signal complexe. Les travaux de Dixon *et al* (117), créateur de la méthode dual-écho, dite Dixon 2 points puis les travaux de Glover *et al* (118) qui avait proposé l'ajout d'un troisième point, ou troisième écho, afin de prendre en compte les inhomogénéités B_0 ont été repris.

En théorie, en l'absence d'inhomogénéités de champ statique B_0 , et si l'on considère uniquement 2 espèces chimiques (2 résonances), il suffirait d'un seul écho où la graisse et l'eau sont en quadrature pour pouvoir les séparer. Une espèce constitue la partie imaginaire du signal et l'autre la partie réelle. Néanmoins, dans la pratique, les décalages de phases dus aux inhomogénéités de champ B_0 nécessite de l'information supplémentaire, donc d'autres échos, pour pouvoir séparer ces deux espèces. Cependant, le choix de ces échos influe fortement sur le RSB. Le nombre d'accumulation équivalent (N_{acc}) a été utilisé par ces auteurs comme indicateur. Pour une acquisition 3 points, le nombre d'accumulation équivalent maximal, donc le RSB optimal, est atteint si l'eau et la graisse est présente à 100%. Dans un tel cas les 3 images sources sont moyennées et $N_{acc} = 3$. Néanmoins, en cas de

répartitions différentes de l'eau et de la graisse, le choix des échos influe sur le RSB. Pour choisir de manière optimale ces deux échos face aux bruit, des travaux préliminaires de Pineda *et al* (119), par l'intermédiaire d'une étude Cramer-Rao, ont permis de définir que la combinaison optimale consistait à acquérir deux échos avec un déphasage eau-graisse de plus ou moins 120° , de part et d'autre d'un écho central, où l'eau et la graisse sont en quadratures. Ceci leur permettait d'obtenir un échantillonnage uniforme sur le cercle unité, tout en ayant des performances optimales en termes de RSB, indépendantes des proportions d'eau et de graisse. Ainsi cette technique requiert 3 échos correspondant au déphasage suivant: $-\pi/6 + k\pi$, $\pi/2 + k\pi$ et $7\pi/6 + k\pi$ ce qui correspond, pour $k=1$ à des TE de 2; 3,6 et 5,2 ms respectivement.

A partir d'un algorithme itératif, la variation locale de B_0 est évaluée pixel par pixel. Ensuite, la cartographie B_0 est démodulée du signal provenant des images sources. Puis, ce signal est ensuite décomposé en signal de l'eau et signal de la graisse par inversion de la matrice solution en utilisant une technique des moindres carrés. Pour éviter de confondre l'eau et la graisse, (par exemple pour des déplacements en fréquence des protons de l'eau ou de la graisse égaux à l'écart fréquentiel entre ces deux composantes), les auteurs ont employés un algorithme de croissance de région pour la reconstruction.

La combinaison de l'acquisition d'échos asymétriques, par opposition aux techniques in/out et de l'utilisation d'un algorithme itératif utilisant une estimation par les moindres carrées pour la décomposition des signaux de la graisse et de l'eau est à l'origine du nom donnée à cette méthode : IDEAL pour Iterative Decomposition of water and fat with Echo Asymmetry and Least-square estimation. Cette méthode est à la base de tous les travaux de cette équipe sur la quantification de la graisse intra-hépatique.

Les auteurs ont d'abord validé cette technique avec une séquence turbo-spin écho et l'ont ensuite adapté à une séquence de type FLASH afin de la rendre compatible avec l'apnée et ainsi permettre l'imagerie hépatique (120). Comme pour les méthodes fonctionnant en magnitude, cette méthode nécessite une correction des facteurs biaisant la quantification de la graisse.

Tout d'abord, cette équipe s'est intéressé à l'effet T_1 et, pour le prendre en compte, Liu *et al* (121) a comparé deux méthodes: L'utilisation d'un angle de bascule très petit (5°) pour minimiser l'effet T_1 et l'utilisation de deux petits angles de bascules pour quantifier le T_1 et ainsi corriger son effet *a posteriori*. Cette méthode s'inspire de la technique nommée DESPOT pour Driven Equilibrium Single-Pulse Observation of T_1 décrit par Deoni *et al* (122).

Néanmoins, la diminution de l'angle de bascule accentue un autre biais n'apparaissant pas avec les techniques en magnitude. Il s'agit du biais lié au bruit. Le bruit apparaissant sur les images complexes est un bruit gaussien de moyenne nulle. Lors du passage en magnitude, la statistique du bruit n'est pas affecté quand l'intensité du signal est élevée, en revanche quand elle diminue la statistique du bruit est modifiée, sa moyenne n'est plus nulle, le bruit devient Ricien.

En écriture complexe, la fraction de graisse (η) dans un voxel s'écrit :

$$\eta = \frac{S_f e^{i\varphi_f}}{S_w e^{i\varphi_w} + S_f e^{i\varphi_f}}$$

Eq. II-14

Avec S_w et S_f les signaux de l'eau et de la graisse et φ_w et φ_f leurs phases respectives.

Pour calculer la fraction de graisse, il est nécessaire de passer en magnitude, et η devient :

$$\eta = \frac{|S_f e^{i\varphi_f}|}{|S_w e^{i\varphi_w}| + |S_f e^{i\varphi_f}|} = \frac{|S_f|}{|S_w| + |S_f|}$$

Eq. II-15

Cependant, pour des faibles quantités de graisse ou d'eau, le bruit Ricien s'ajoute et amplifie la valeur de l'amplitude ce qui entraîne alors une surestimation des faibles quantités de graisse et une sous-estimation des fortes quantités (Fig. II-12). Ceci sous-entend que le bruit peut entraîner dans ce cas des faux positifs dans le diagnostic de la stéatose.

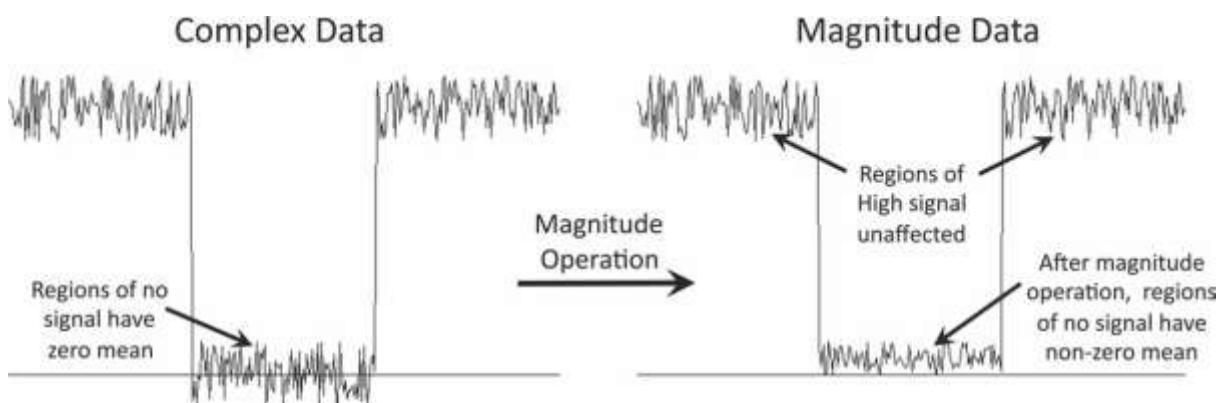


Fig. II-12 : Exemple présenté par Reeder et al (120) illustrant l'influence du bruit lors du passage en magnitude.

Pour corriger ce biais lié au bruit, les auteurs ont proposés deux approches :

La première utilise une discrimination en magnitude. Dans le cas où le signal de l'eau et/ou le signal de la graisse est suffisant pour ne pas être sujet aux effets du bruit Ricien, les auteurs calculent la somme des signaux de l'eau et de la graisse, leur permettant d'obtenir le dénominateur de l'équation (Eq. II-14) en l'absence de biais. Ensuite, les signaux de l'eau et de la graisse sont comparés pour savoir qu'elle composante est dominante puis :

Si la graisse est dominante, la fraction de graisse (η) est calculée suivant :

$$\eta = \frac{|S_f|}{|S_w| + |S_f|}$$

Eq. II-16

Si l'eau est dominante, la fraction de graisse est donnée par:

$$\eta = 1 - \frac{|S_w|}{|S_w| + |S_f|}$$

Eq. II-17

Cette stratégie permet d'éviter les biais au numérateur en utilisant uniquement des signaux dont l'intensité est largement supérieure à 0.

En cas de faible RSB pour les deux composantes, les auteurs proposent alors une approche de phase contrainte. Avec une séquence de type FLASH, il est possible d'admettre que la phase à TE = 0 est identique pour l'eau et la graisse, $\varphi_w = \varphi_f = \varphi$. La fraction de graisse s'écrit alors :

$$\eta = \frac{S_f e^{i\varphi}}{S_w e^{i\varphi} + S_f e^{i\varphi}} = \frac{S_f}{S_w + S_f}$$

Eq. II-18

Cette approche permet ainsi de mesurer la fraction de graisse sans avoir recourt au passage en magnitude pour calculer la fraction de graisse et ainsi de s'affranchir du biais lié au bruit dans l'image.

Ensuite, cette équipe s'est intéressé à la prise en compte de la décroissance liée au temps de relaxation T_2^* . Yu *et al* (123) ont alors proposé d'améliorer l'algorithme IDEAL initial en modifiant la cartographie du champ magnétique intégrée dans le modèle par une cartographie complexe $\tilde{\psi}$ intégrant à la fois les inhomogénéités de champs B_0 et la relaxivité R_2^* (inverse du T_2^*) selon :

$$\tilde{\psi} = \psi + j \frac{R_2^*}{2\pi}$$

Eq. II-19

Les auteurs ont proposés d'ajouter des échos supplémentaires par rapport à la méthode IDEAL précédente afin de mieux quantifier R_2^* . Afin d'obtenir un bon compromis entre les performances face au bruit, la fiabilité de la mesure de R_2^* , les travaux de ces auteurs suggéraient l'utilisation de 6 échos dont un premier nécessairement très court (1,6 ms) puis cinq autres espacés de 2,7 ms (à 1,5T). Pour prendre en compte la différence de RSB selon les échos, l'inversion de la matrice solution n'était plus réalisée par une méthode des moindres carrés classique mais par une méthode des moindres carrés pondérées en fonction de l'écho (plus de poids aux échos précoces qu'aux échos tardifs). Cette méthode se nomme T_2^* -IDEAL.

En 2008, cette équipe (124) a proposée d'améliorer cette méthode en intégrant plusieurs composantes du spectre des lipides au lieu d'une seule comme auparavant avec le modèle suivant :

$$s(t) = \left(\rho_w + \rho_f \sum_{p=1}^p \alpha_p \times e^{j2\pi f_p t} \right) e^{j2\pi \psi t}$$

Eq. II-20

Où ρ_w et ρ_f sont les densités protoniques de l'eau et de la graisse respectivement. f_p les décalages en fréquence entre chaque espèce p et l'eau et ψ la cartographie du champ magnétique utilisée par l'algorithme.

Pour cela, deux approches ont été proposées: une première où les contributions α_p des amplitudes de chaque composante au signal des lipides sont déterminées par l'algorithme (auto-calibration) et une seconde où ces contributions sont déterminées antérieurement et utilisées ensuite comme *a-priori* (pré-calibration).

En 2009, ces méthodes (3 points auto-calibrée, et précalibrée) ont été comparées ainsi que la méthode sans modélisation multi-spectrale sur une cohorte de 31 sujets avec la spectroscopie mono-voxel (125) proton. Les méthodes donnaient toutes des bonnes corrélations avec la spectroscopie. Néanmoins, au regard des régressions, les fractions de graisse quantifiées en spectroscopie concordaient mieux avec les méthodes multi-spectrales qu'avec la méthode sans modélisation spectrale. Les auteurs rapportaient que la méthode qui donnait les meilleures concordances était la méthode utilisant une précalibration. En conclusion, la modélisation multi-spectrale était requise pour une quantification précise de la graisse intra-hépatique.

Enfin, en 2011, cette équipe a identifié et proposé de corriger un biais propre à l'utilisation du signal complexe pour la séparation de l'eau et de la graisse (126). Ce biais est causé par les courants de Foucauld induit par les commutations rapides des gradients. Ces derniers entraînent des décalages de phases au niveau des échos. Ces décalages ne sont pas identiques pour chaque échos ce qui induit un biais au niveau de la séparation de l'eau et de la graisse avec notamment des sur surestimation des faibles quantités de graisse (Fig. II-13).

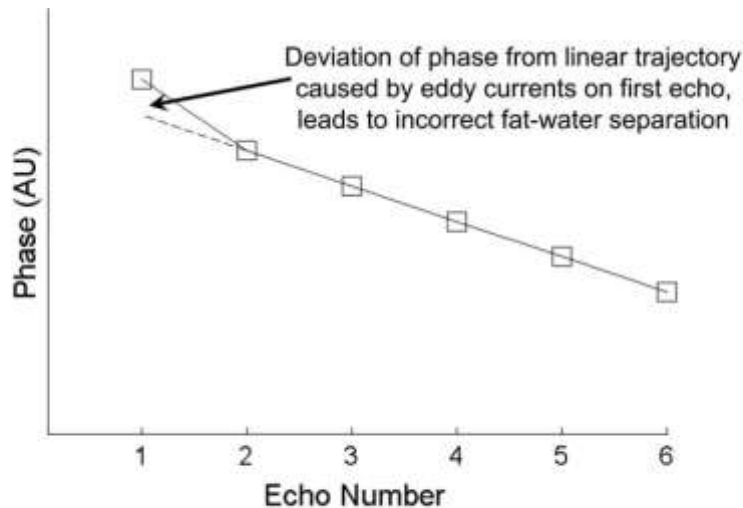


Fig. II-13 : Exemple présenté par Reeder et al. (126) illustrant le biais induit par les courants de Foucauld sur une acquisition 6 points au niveau d'un voxel contenant uniquement de l'eau. Un décalage de phase intervient au niveau du premier écho. Ce décalage a pour effet de mimer à tort une interférence eau-graisse.

Pour corriger cet effet, l'équipe de Reeder a proposé une méthode hybride avec une première séparation de l'eau et de la graisse utilisant le signal complexe suivi d'une seconde avec le signal en magnitude pour affiner la première en s'affranchissant des erreurs de phase induit par les courants de Foucauld.

En 2011, ils validaient leur algorithme intégrant toutes les corrections décrites auparavant à travers étude comparative avec la spectroscopie mono-voxel sur une cohorte de 55 sujets (127).

La séquence d'imagerie était de type FLASH 3D permettant l'acquisition de 6 échos (premier écho de 1,3 ms et 5 échos espacé de 2 ms ensuite) en un seul TR de 13,6 ms couplé à une technique d'imagerie parallèle de type ARC (Auto-calibrating Reconstruction for Cartesian acquisition). L'angle de bascule était de 5° pour minimiser l'effet T₁. Cette acquisition permettait d'imager le foie entier en une seule apnée. Ils ont utilisés une modélisation multi-spectrale utilisant une technique de pré-calibration à partir des connaissances *a-priori* issus des travaux de Middleton *et al* (128).

La spectroscopie mono-voxel était réalisée à partir d'une séquence STEAM avec 5 acquisitions à des temps d'écho différents (10, 20, 30, 40 et 50 ms) pour corriger la décroissance T₂. Chaque acquisition était réalisée avec une accumulation unique avec un TR de 3500 ms, un temps de mixage minimal à 5 ms pour réduire les effets du couplage J et une bande spectrale de 5 kHz sur 2048 points.

La méthode donnant les meilleures concordances avec la spectroscopie étaient celle incorporant toutes les corrections (126). Les performances diagnostiques de cette méthode (avec et sans correction) pour

détecter une stéatose définie par spectroscopie comme une fraction de graisse supérieure à 5,56 % sont reportées dans le tableau Tab. II-4.

Tab. II-4 : Performances diagnostiques pour la détection d'une stéatose avec la méthode IDEAL avec et sans correction des facteurs biaisant la quantification de la graisse suivant les travaux de Meisamy et al (127).

Méthode	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Précision (%)
Mono-spectrale sans correction T_2^*	90	97	95
Multi-spectrale sans correction T_2^*	95	23	46
Mono-spectrale avec correction T_2^*	63	95	64
Multi-spectrale avec correction T_2^*	100	100	100

Aux vues du développement réalisé par les équipes dont les travaux ont été présentés ci-avant, l'IRM apparait comme la modalité d'imagerie de choix pour permettre une quantification de la graisse, sous réserve que les facteurs pouvant biaiser la quantification soit correctement compris et pris en compte. L'étude des points forts et des points faibles de ces techniques a été un prérequis indispensable à l'élaboration de notre méthode de quantification de la graisse.

II.B : Quantification non-invasive de la fibrose hépatique

Chapitre 2: Quantification non-invasive des hépatopathies chroniques: Etat de l'art

Quantification non-invasive de la fibrose hépatique - *Les méthodes fondées sur l'élastographie*

Comme pour la quantification de la stéatose, la quantification non-invasive de la fibrose hépatique est un enjeu majeur avec pour double objectif la limitation des biopsies et pouvoir permettre un suivi longitudinal des patients porteurs d'hépatopathies chroniques. De nombreuses méthodes basées sur des scores clinico-biologiques ont également été proposées. Le but de ces scores est d'estimer indirectement le stade de fibrose, voir celui de l'activité nécrotico-inflammatoire, sans avoir recours à la biopsie, en combinant les résultats du dosage sérique de plusieurs bio-marqueurs analysables par un laboratoire d'analyse classique. Nous ne décrivons pas ces scores et nous nous contentons d'en citer les principaux. Nous retrouvons le fibrotest-actitest qui a fait l'objet d'un brevet par Poynard *et al* (129) et commercialisé par la start-up française Biopredictive de la même manière que le steatostest. D'autres scores ont été mis au point comme l'APRI (130), l'hépascore (131), le fibromètre (132), l'index Forns (133) et le Fib-4 (134).

D'autres méthodes ont été proposées pour quantifier la fibrose de manière non-invasive. Comme pour les scores clinico-biologiques, ces dernières ne quantifient pas directement la fibrose mais indirectement par l'étude des variations de grandeurs physiques ou biophysiques comme l'élasticité, la diffusivité et les propriétés hémodynamiques des tissus. Pour étudier ces grandeurs l'imagerie a beaucoup été sollicitée comme l'échographie et l'IRM pour la mesure de l'élasticité, l'IRM pour la mesure de la diffusivité des tissus puis la tomодensitométrie et l'IRM pour la mesure de la perfusion tissulaire. Nous détaillons tous ces points dans cette partie.

II.B.1/ LES METHODES FONDEES SUR L'ELASTOGRAPHIE

L'élasticité est une grandeur physique permettant de rendre compte de la capacité d'un matériau à se déformer lorsque qu'il est soumis à une contrainte mécanique. Cette dernière peut être évaluée par la mesure des coefficients d'élasticité que sont les modules d'Young et de cisaillement qui ont la dimension d'une pression exprimée en Pascal (Pa). Chaque tissu vivant a un coefficient d'élasticité qui lui est propre dépendant de sa constitution. Plus un tissu résiste aux déformations, plus les modules élastiques de compression et de cisaillement sont élevés.

La fibrose hépatique modifie les propriétés élastiques du foie qui voit alors son élasticité augmentée avec l'importance du dépôt de fibrose. C'est sur ce principe que repose l'évaluation de la fibrose par la mesure des paramètres élastiques. En pratique, il existe plusieurs techniques pour évaluer l'élasticité hépatique : l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan) qui utilise les ultrasons, l'élastographie par résonance magnétique (ERM) qui utilise l'IRM ainsi que l'élastographie US (développé par la société Supersonic Imagine). Nous aborderons uniquement l'élastométrie impulsionnelle et l'ERM dans la suite de ce manuscrit.

II.B.1.1/ L'ELASTOMETRIE IMPULSIONNELLE (FIBROSCAN)

II.B.1.1.1/ Principe du Fibroscan

L'élastométrie impulsionnelle hépatique consiste à envoyer une onde sismique basse fréquence au moyen d'un vibreur en regard du foie via un espace intercostal afin de produire une onde mécanique. La progression de cette onde est suivie par un transducteur ultrasonore. La vitesse de l'onde est alors mesurée et l'élasticité du tissu en est déduite, la vitesse de déplacement d'une onde mécanique variant quadratiquement avec l'élasticité du tissu traversé. C'est sur ce principe que la société Echosens (Echosens, Paris, France) a développé le Fibroscan®

La sonde du Fibroscan® incorpore à la fois le vibreur et le transducteur permettant de générer une onde mécanique basse fréquence (50 Hz) contrôlée (par l'intermédiaire de la technologie VCTE, Vibration-Controlled Transcient Elastography) et de visualiser le foie en mode TM. La sonde est reliée à une interface permettant la visualisation et l'ajustement de la pression exercée au cours de l'impulsion à l'aide d'une jauge de contrainte (135,136)

Le Fibroscan® est également équipé d'une technologie (Controlled Attenuation Parameter, CAP) permettant de mesurer l'atténuation du faisceau ultrasonore (en db.m^{-1}). L'objectif de cet outil est de permettre une évaluation semi-quantitative de la stéatose de la même manière qu'en échographie classique (*cf. paragraphe II.A.1.3*). Cette technique est en cours d'évaluation

Pendant l'examen, le patient est en décubitus le bras droit sur la tête pour dégager l'hypochondre droit et l'impulsion est envoyée dans un espace intercostal droit à l'intersection des lignes axillaires moyennes et de l'appendice xiphoïde. L'opérateur effectue 20 mesures et le résultat obtenu correspond à la médiane. Si l'écart entre les mesures est trop important, l'opérateur réalise 10 nouvelles mesures pour obtenir un résultat médian sur 30 essais. La zone hépatique explorée est de l'ordre de quelques cm^3 .

II.B.1.1.2/ Performances diagnostiques du Fibroscan pour la quantification de la fibrose

Les performances diagnostiques du Fibroscan® ont été évaluées sur plusieurs cohortes de patients avec la ponction biopsie hépatique comme méthode de référence. Ces études ont été menées sur plusieurs étiologies. Nous retrouvons les études de Castera *et al* (137) ainsi que Zioli *et al* (138) sur des patients porteurs d'hépatite chronique C, de Marcellin *et al* (139) sur des sujets porteurs d'hépatites B, Beaugrand *et al* (140) sur des patients porteurs d'hépatites chroniques B et C, de Corpechot *et al* (141) sur des patients porteurs de maladies cholestasiques (cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive). D'autres études ont été menées sur des cohortes, toutes étiologies confondues, comme les études de Fouchez *et al* (142) et Ganne *et al* (143).

Par la suite des Meta-analyses reprenant ces études ont été menées comme la méta-analyse de Friedrich-Rust *et al* en 2008, (144) basée sur 15 études antérieures. Ils concluaient que le Fibroscan® avait une bonne efficacité diagnostique pour la fibrose sévère et pour la cirrhose mais une efficacité moindre pour la fibrose cliniquement significative (score METAVIR \geq F2) (Tab. II-5). Voici les performances qu'ils rapportaient:

Tab. II-5 : Performances du Fibroscan® pour la classification de la fibrose selon la méta-analyse de Friedrich-Rust et al (144).

Diagnostic	AUROC
Score METAVIR \geq F2	0,84
Score METAVIR \geq F3	0,89
Score METAVIR = F4	0,94

Les résultats de ces études ont permis à la Haute Autorité de Santé (HAS) de valider le Fibroscan® en 2008. Ce dernier est validé en France pour l'évaluation d'une part d'une hépatite chronique C non-traitée et sans comorbidité chez l'adulte et d'autre part d'une hépatite chronique C non traitée avec co-infection VIH chez l'adulte (145). Il est en cours d'évaluation pour l'hépatite chronique virale B. Il permet de classer les patients uniquement en 3 catégories : ceux ayant une forte probabilité de ne pas avoir de fibrose significative (seuils entre 5 et 7 KPa), ceux ayant une forte probabilité d'avoir une fibrose extensive (seuils entre 13 et 15 KPa) et une catégorie intermédiaire. Ce dernier ne renseigne pas sur l'activité. Le Fibroscan® bénéficie d'une bonne spécificité pour les stades F4 et son évaluation par le biais d'une variable continue est un avantage dans un contexte de surveillance clinique par rapport à la classification METAVIR organisée en stades. Néanmoins, son efficacité est moindre pour le dépistage des stades F2.

Concernant ces limitations, l'obésité morbide peut être un obstacle à utilisation du Fibroscan® tant par l'épaisseur de la paroi à traverser que par les difficultés pour localiser un espace intercostal. Il est également répertorié que son utilisation est perturbée dans des conditions aiguës de cytolyse hépatique ainsi qu'en présence d'ascite (144).

II.B.1.2/ L'ELASTOGRAPHIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (ERM)

II.B.1.2.1/ Principe de l'ERM

L'élastographie par résonance magnétique, tout comme l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore consiste à mesurer l'élasticité et la viscoélasticité des tissus. Elle nécessite la génération d'une onde de compression au niveau du foie par un stimulateur externe et d'une méthode d'imagerie permettant de suivre les ondes de cisaillement se propageant dans le tissu pour en déduire leur célérité puis l'élasticité. Lorsque qu'un tissu semi-solide, isotrope et homogène est soumis à un stimulus mécanique, deux types d'onde mécaniques sont générées: les ondes mécaniques longitudinales se propageant dans l'axe du stimulus et les ondes mécaniques transversales (ou ondes de cisaillement) se propageant plus lentement dans une direction perpendiculaire au stimulus. Cependant, afin de pouvoir obtenir ces deux types d'ondes dans un tissu mou, il est nécessaire d'utiliser une basse fréquence de stimulation, les tissus mous se comportant comme un liquide à haute fréquence annulant la propagation des ondes de cisaillement. Ces dernières vont déplacer les structures du tissu à la fréquence du stimulus. En revanche, la vitesse de déplacement des ondes est conditionnée par les propriétés d'élasticité du tissu. Cette propriété est très importante et permet, à partir d'une séquence sensibilisée aux mouvements, de remonter aux propriétés d'élasticité du tissu notamment par le calcul du module de cisaillement (μ). En effet, dans les tissus biologiques mous, le module d'Young (E) est considéré comme le reflet du module de cisaillement et approximé comme valant 3 fois la valeur du module de cisaillement.

Pour suivre les ondes de cisaillement, un gradient sinusoïdal sensible au mouvement et synchronisé avec l'excitation mécanique externe est rajouté aux autres gradients. Le décalage en phase (ϕ) de l'aimantation transversale de coordonnée (r) se déplaçant avec un mouvement périodique à la fréquence du stimulateur en présence d'un gradient de champ magnétique G_0 est donné par la relation suivante :

$$\phi(\vec{r}, \vec{\theta}) = \frac{\gamma N T (\vec{G}_0 \cdot \vec{\epsilon}_0)}{2} \times \cos(\vec{k} \cdot \vec{r} + \theta)$$

Eq. II-21

où $\vec{G}_0 \cdot \vec{\epsilon}_0$ est le produit vectoriel entre le vecteur gradient de champ magnétique et le vecteur déplacement, N le nombre de cycle du gradient de mouvement, T la période du gradient de sensibilisation au mouvement (GSM), k le vecteur d'onde et γ le rapport gyromagnétique du proton. La soustraction de deux images de phases obtenues à partir de deux acquisitions réalisées avec des GSM avec des polarités opposées permet de mesurer le déplacement induit par l'onde mécanique. A partir de l'imagerie de phase, la longueur d'onde (λ en m) de l'onde de cisaillement est calculée et sa célérité (v en $m \cdot s^{-1}$) en est déduite selon la relation :

$$v = \lambda \times f_0$$

Eq. II-22

où f_0 est la fréquence en s^{-1} du stimulateur externe. Une fois la célérité de l'onde de cisaillement connu, il est possible d'en déduire le module de cisaillement (μ) du tissu en considérant ce dernier comme purement élastique et en négligeant la dissipation dans le milieu à partir de la relation suivante :

$$\mu = \rho \cdot v^2$$

Eq. II-23

où ρ est la densité du tissu en $kg \cdot m^{-3}$.

Les propriétés du simulateur externe doivent être en accord avec les exigences techniques nécessaire en IRM (amagnétique et ne perturbant pas le champ statique B_0). Trois types de stimulateurs externes sont répertoriés dans la littérature: Des stimulateurs électromécaniques, des stimulateurs piézo-électriques, et des stimulateurs générant une pression via une onde acoustique. Le générateur de signal alimentant ces stimulateurs est synchronisé avec la séquence (Fig. II-14).

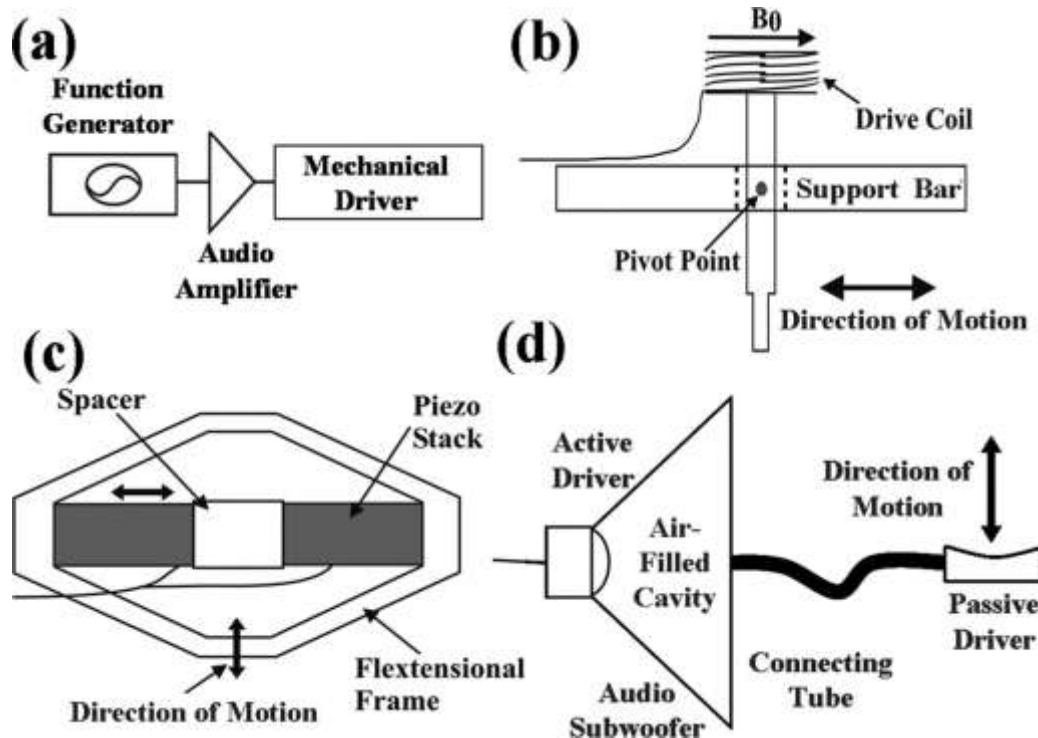


Fig. II-14 : Stimulateurs utilisés pour l'ERM : a) Diagramme de fonctionnement, b) stimulateur électromécanique, c) stimulateur piézo-électrique et d) stimulateur utilisant une onde acoustique.

En 2007, Huwart *et al* (146) ont utilisé un transducteur mécanique amagnétique placé sous le patient allongé en décubitus au niveau de la dernière cote. Le transducteur amagnétique est composé d'un piston oscillant de 6.5 cm de diamètre relié à une bobine commandé par un générateur de signal, la fréquence était fixée à 65 Hz. Le générateur de signal est synchronisé avec la séquence via un signal émis par le spectromètre de l'imageur.

En 2008, Milot *et al.* (147) ont utilisé un générateur de signal permettant de fixer la forme et la fréquence d'un signal amplifié par un amplificateur de puissance à large bande-passante (30 Hz – 50 KHz) pour alimenter un caisson de basse de forte puissance (600 W sous une impédance 8 Ω et de grand diamètre (48 cm) permettant d'atteindre une bande passante restreinte aux basses fréquences (30 Hz – 2 KHz) et placé à distance de l'aimant. Les mouvements d'air émis par le caisson sont recueillis à l'aide d'une enceinte plastique enfermant le caisson et transmis à un tambour placé au niveau du foie via une tubulure semi rigide de 10 mètres de long pour un diamètre de 25 mm. La fréquence de vibration du tambour est la fréquence fixée par l'utilisateur à l'aide du générateur de signal. Ils utilisaient une fréquence maximale de stimulation de 172 Hz.

Rouvière *et al* (148) ainsi que Yin *et al* (149) ont utilisé un principe similaire (Fig. II-15) avec une fréquence respective de 80 et 60 Hz avec une approche transcostale. A ce propos, Yin *et al* rapportait que l'utilisation d'un tambour de grand diamètre diminuait le phénomène de diffraction de l'onde et permettait de mieux s'adapter à la morphologie des patients.

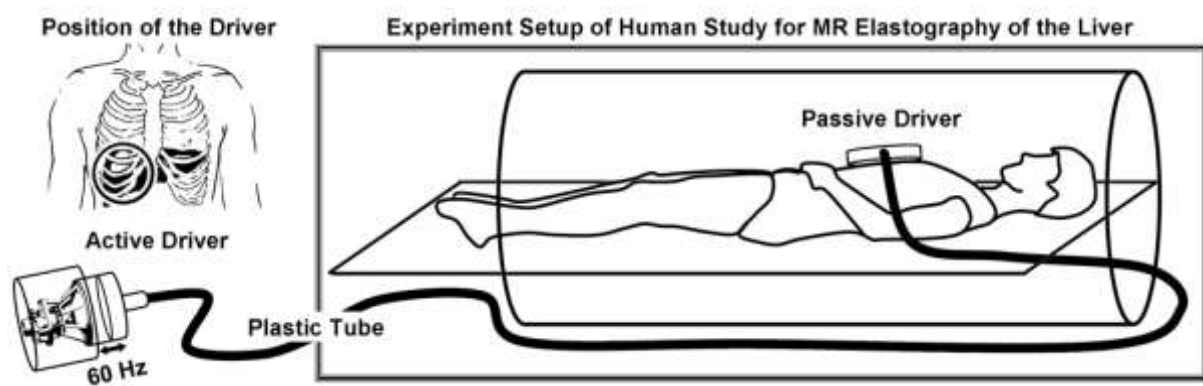


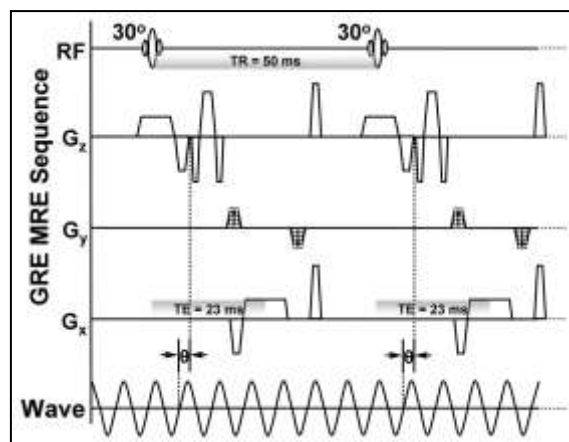
Fig. II-15 : Principe du simulateur externe utilisé par Yin et al (149) pour la réalisation d'ERM hépatique. Ce simulateur expérimental permet de générer des ondes de compression dans le foie sans générer d'artefacts.

Wang *et al* (150), Kim *et al* (151) en 2011 puis Rustogi *et al* (152) en 2012 ont utilisés un prototype développé à la Mayo Clinic (Rochester, USA) et fondé sur le même principe, qui délivrait une onde acoustique de 60 Hz.

Pour recueillir les images de phases, la majorité des auteurs (147-150) ont proposé l'utilisation d'une séquence en écho de gradient de type FLASH afin d'obtenir des temps d'acquisition compatible avec l'apnée. Des angles de bascule situés entre 15° et 30°, des TR situés entre 37,5 et 110 ms et des TE compris entre 19 et 24 ms étaient utilisés. La mise en route du stimulateur externe était synchronisée avec le lancement de la séquence juste avant l'application du gradient de sélection de coupe.

Huwart *et al* (146) ont proposé d'utiliser d'une séquence en écho de spin (TR/TE, 431/61 ms, FOV 25 cm matrice 64 × 64) avec un dispositif de synchronisation respiratoire utilisant un système d'écho navigation, le capteur était placé sur l'hémi-diaphragme droit. Le temps d'acquisition était dépendant du rythme respiratoire et était d'environ 20 minutes. Ces mêmes auteurs ajoutaient qu'il était possible d'utiliser une séquence de type EPI dans ce contexte sans altérer la qualité et les performances du protocole (153).

Fig. II-16 : Chronogramme de la séquence sensibilisée aux mouvements utilisée par Yin et al (149) permettant de suivre la propagation des ondes dans le foie.



II.B.1.2.2/ Performances diagnostiques de l'ERM hépatique dans la quantification de la fibrose

Rouvière *et al* (148) ont évalués l'intérêt de l'ERM dans la quantification de la fibrose hépatique à partir d'une étude sur une cohorte de 12 patients porteurs d'hépatopathies chroniques (8 hépatites virales C, 2 hépatites auto-immunes, 1 NASH et 1 cirrhose post sarcoïdose). Selon la classification METAVIR, 4 sujets étaient classés F1, 3 classés F2, 3 classés F3 et 1 classés F4. Une hausse

significative ($p < 0.001$) du module de cisaillement chez les patients de la cohorte porteurs de fibrose par rapport à un patient sans fibrose (classé F0 METAVIR) (valeur moyenne, 5.6 KPa \pm 5 KPa contre 2.7 KPa) était relevée.

En 2007, Huwart *et al* (146) ont effectué une étude prospective afin d'étudier les performances, de l'ERM hépatique dans la quantification de la fibrose ainsi que celle de l'APRI. La cohorte étaient constituée de 88 patients porteurs d'une hépatopathie chronique (66 hépatites virales C, 3 hépatites virales B, 10 hépatites alcooliques, 1 hépatite auto-immune, 1 cirrhose biliaire primitive, 1 hépatite par déficit héréditaire en alpha-1-antitrypsine et 6 causes inconnues). Parmi les sujets, 25% étaient classés F0, 15% classés F1, 17% classés F2, 16% classés F3 et 27% classés F4 selon la classification METAVIR). Ils ont montré que le module de cisaillement augmentait avec la fibrose et ont définis des seuils pour réaliser une classification de la fibrose de type METAVIR (Tab. II-6).

Tab. II-6 : Performances diagnostiques de l'ERM hépatique pour la séparation des stades de fibrose rapportées par Huwart et al (146).

Diagnostic	METAVIR \geq F1	METAVIR \geq F2	METAVIR \geq F3	METAVIR = F4
Cut-off (KPa)	2,4	2,5	3,1	4,3
Sensibilité (%)	83	98	95	100
Spécificité (%)	100	100	100	100
VPP (%)	100	100	100	100
VPN (%)	67	97	96	100
AUROC	/	0,999	0,997	1,0

En 2007, Yin *et al* (149) réalisait une étude prospective sur une cohorte de 75 individus dont 25 volontaires sains et 50 patients porteurs d'une hépatopathie chronique (dont 33% d'une hépatite chronique virale C, 20% d'une NASH, 7% d'une hépatite auto-immune, 7% d'une maladie alcoolique du foie et 7% d'une cirrhose biliaire primitive). La classification METAVIR était utilisée comme méthode de référence pour la quantification de la fibrose, le délai maximum entre la biopsie et l'imagerie étaient de 1 an. Les échantillons de biopsie présentaient une longueur moyenne de 2 cm et un nombre moyen de 10 espaces porte. Les patients étaient scorés F0-F1 (40%), F2-F3 (20%) et F4 (40%). L'augmentation du module de cisaillement était bien corrélé avec le stage de fibrose ($R^2 = 0,94$; $p < 0,01$). Les performances diagnostiques sont indiquées dans le tableau Tab. II-7.

Tab. II-7 : Performances diagnostiques de l'ERM hépatique pour la séparation des stades de fibrose d'après l'étude de Yin et al (150).

Diagnostic	Sains vs. F0-1-2-3-4	F0-1 vs. F2-3-4	F0-1-2 vs. F3-4	F0-1-2-3 vs. F4
Seuil (KPa)	2,93	4,89	6,47	6,47
Sensibilité (%)	98	86	78	89
Spécificité (%)	99	85	96	90
AUROC	0,998	0,921	0,92	0,918

En 2011, Wang *et al* (150) ont évalué l'efficacité de l'ERM pour la fibrose hépatique sur une étude prospective comparative avec l'histologie à l'aide d'une cohorte de 76 sujets dont 32 sans fibrose. La fibrose était quantifiée histologiquement avec la classification METAVIR chez les sujets porteurs d'hépatites chroniques et auto-immunes, avec la classification de Brunt chez les sujets porteurs de stéato-hépatites puis avec la classification de Batts et Ludwig pour les sujets porteurs d'une cholestase hépatique. Parmi les sujets sans fibrose, 9 ne présentaient pas d'hépatite chronique et 23 avaient une activité nécrotico-inflammatoire modérée à sévère. Parmi les 44 sujets avec fibrose, 12 étaient classés F1, 6 F2, 6 F3 et 20 F4. Ils rapportaient les résultats suivants (Tab. II-8):

Tab. II-8 : Performances diagnostiques de l'ERM hépatique pour la quantification de la fibrose d'après l'étude de Wang et al (150).

Diagnostic	F0 vs. F1-4	F0-1 vs. F2-4	F0-2 vs. F3-4	F0-3 vs. F4
Seuil (KPa)	5,02	5,37	5,97	5,97
Sensibilité (%)	72	91	92	95
Spécificité (%)	100	97	95	87
VPP (%)	100	97	92	73
VPN (%)	72	93	96	98

Dans la même année, Kim *et al* (151) évaluaient les performances diagnostiques de l'ERM dans l'évaluation de la fibrose hépatique par l'intermédiaire d'une étude prospective. La cohorte était composée de sujets porteurs d'hépatopathies chroniques, de pathologie des voies biliaires et de donneurs vivants de greffons hépatique. 33% des sujets étaient scorée F0 selon la classification METAVIR, 18,3 % F1 ; 16,7 % F2 ; 16,7 % F3 et 15 % F4. En ce qui concerne le score d'activité nécrotico-inflammatoire, 33,3 % étaient scorée A0 ; 33,3 % A1 ; 16,7 % A2 et 16,7 % A3. Les

performances diagnostiques pour la quantification de la fibrose sont regroupées dans le tableau Tab. II-9.

Tab. II-9 : Performances diagnostiques de l'ERM hépatique pour la quantification de la fibrose d'après l'étude de Kim et al (151).

Diagnostic	> F1	> F2	> F3	= F4
Seuil (KPa)	2,87	3,05	3,57	5,32
Sensibilité (%)	80	89,7	94,7	100
Spécificité (%)	90	87,1	90,2	92,2
AUROC	0,89	0,94	0,98	0,98

En 2012, Rustogi *et al.* (152) ont évalués les performances de l'ERM pour le diagnostic des fibroses sévères et de la cirrhose. La méthode de référence pour la comparaison était l'histologie et la fibrose était graduée selon la classification METAVIR. Leur cohorte incluait 72 sujets dont 34 classés F1 ; 6 F2 ; 6 F3 et 26 F4. Les auteurs reportaient une longueur moyenne des fragments biopsiques de $20,8 \pm 2,0$ mm. Ils obtenaient les résultats suivants (Tab. II-10):

Tab. II-10 : Performances diagnostiques de l'ERM hépatique pour le diagnostic de la fibrose sévère et de la cirrhose d'après l'étude de Rustogi et al (152).

Diagnostic	Seuil (KPa)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Précision (%)	Variabilité Inter-observateur
F0-F2 vs. F3-F4	5,9	85,4	88,4	87	Indice Kappa pondéré = 0,74

L'ERM hépatique a été décrite par ces auteurs comme une méthode pouvant potentiellement permettre la quantification de la fibrose. Le dépôt de fibrose dans les structures hépatiques rigidifie le parenchyme hépatique et augmente ses constantes d'élasticité expliquant l'augmentation du module de cisaillement avec la fibrose. L'ERM apparait comme une méthode sensible et spécifique, avec l'utilisation de seuils diagnostiques optimisés, pour discriminer une fibrose absente ou débutante (F0, F1) d'une fibrose intermédiaire (F2) d'une fibrose avancée ou cirrhose (F3, F4) Ceci à une importance majeure dans la décision thérapeutique au cours d'une affection hépatique chronique. Cependant, les seuils diagnostiques varient en fonction des protocoles utilisés, les techniques utilisées pour la

stimulation demeurent encore expérimentales et des études sur de plus grandes cohortes sont nécessaires.

Par rapport au Fibroscan, l'ERM offre plusieurs avantages. Premièrement, l'utilisation d'onde de compression, plus pénétrante et se propageant dans les liquides permet l'exploitation d'un volume beaucoup plus grand et minimise les faux négatifs pouvant être dus à un biais d'échantillonnage d'une part et rend l'examen possible chez les patients obèses et ascitiques d'autre part. Deuxièmement, l'ERM permet de suivre la propagation de l'onde dans les 3 plans de l'espace, ce qui améliore la robustesse de la mesure des paramètres visco-élastiques par rapport au Fibroscan. Troisièmement, l'IRM offre des images morphologiques de meilleures qualités et permet un apport anatomique en plus de l'apport fonctionnel par rapport au Fibroscan. Les inconvénients de l'ERM par rapport au Fibroscan sont un coût plus élevée, un temps d'examen plus long et les contre-indications relatives à l'IRM (Pacemaker, corps métalliques, claustrophobie).

Enfin, l'élastographie ne mesure pas directement la fibrose mais évalue les modifications de l'élasticité du au dépôt de fibrose. La mesure de l'élasticité peut être perturbée par des phénomènes extérieurs comme la présence d'une hémochromatose abondante provoquant une chute de signal importante mais aussi au cours d'une phase aigüe d'inflammation pouvant augmenter de manière importante et transitoire l'élasticité hépatique. Au cours d'une étude sur des rats porteurs de stéato-hépatite, Salameh *et al* (154) ont montré une augmentation de l'élasticité hépatique avant l'apparition de la fibrose en lien avec l'inflammation et l'activation des cellules étoilées

II.B.2/ L'IRM DE DIFFUSION POUR LA QUANTIFICATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE

I.B.2.1/ IMAGERIE DE DIFFUSION CLASSIQUE PAR LE CALCUL DE L'ADC

L'IRM de diffusion permet une approche fonctionnelle tissulaire en détectant des modifications architecturales à l'échelle moléculaire. Ces dix dernières années, l'IRM de diffusion a beaucoup été utilisée pour tenter de quantifier la fibrose hépatique en partant de l'hypothèse que les remaniements tissulaires rencontrés dans la fibrose hépatique perturbent la diffusion des molécules d'eau par rapport au tissus sains et puissent être mis en évidence avec l'imagerie de diffusion. L'IRM de diffusion a connu un essor considérable pour les pathologies cérébrales notamment dans la détection précoce de l'ischémie cérébrale. En revanche, il n'en est pas de même au niveau du foie, en raison des difficultés techniques propres à cet organe.

En effet, la mesure de la diffusion est sensible à d'autres facteurs tels que la perfusion tissulaire, la susceptibilité magnétique des tissus (due à l'utilisation d'une séquence EPI) et les mouvements macroscopiques. Ces facteurs sont bien maîtrisés au niveau de l'encéphale, il n'en est pas de même au niveau de l'abdomen où les mouvements du péristaltisme intestinal, les mouvements diaphragmatiques ainsi que les pulsations du cœur et des gros troncs artériels limitrophes engendrent des phénomènes de déphasage aléatoire (155) et perturbe la mesure de la diffusion. L'apnée permet d'abolir les mouvements diaphragmatiques dus à la respiration mais nécessite un temps d'acquisition compatible. Les mouvements de pulsation peuvent être minimisés en synchronisant le TR et le rythme cardiaque mais cette dernière est coûteuse en temps d'acquisition et rend l'utilisation d'acquisition en apnée plus difficile. Mürtz *et al* (156) ont déclaré à ce sujet que l'utilisation d'un trigger en IRM de diffusion abdominale améliorerait significativement la validité et la fiabilité des mesures d'ADC au niveau du foie, du rein et de la rate en diminuant les effets de déphasage aléatoire.

La précision des calculs d'ADC est améliorée avec l'augmentation du nombre de facteur b mais au prix d'une augmentation du temps d'acquisition d'où l'utilisation, en règle générale d'une acquisition avec deux facteurs b différents seulement ($b > 0$ et $b = 0$). Le choix de la valeur b maximale relève d'un compromis entre une valeur de b trop faible diminuant la sensibilité de la séquence à la diffusion et augmentant l'influence des phénomènes extérieurs et une valeur de b trop forte diminuant le rapport signal à bruit.

Nous ne décrirons pas les principes physiques du phénomène de diffusion ainsi que la mise en œuvre pour sa mesure, ces deux notions ayant été largement décrites dans le paragraphe (I.B.2.5.7).

Chapitre 2: Quantification non-invasive des hépatopathies chroniques: Etat de l'art

Quantification non-invasive de la fibrose hépatique - L'IRM de diffusion pour la quantification de la fibrose hépatique

En 2004, Aubé *et al* (157) ont étudiés l'apport de l'IRM de diffusion sur le diagnostic de la fibrose hépatique sur une cohorte composée de 13 sujets cirrhotiques dont 7 classés Child A, 5 Child B et 1 Child C et 14 sujets présumés sains. Ces auteurs ont réalisés l'acquisition en apnée et ont évalués plusieurs couples de facteur b pour mesurer l'ADC : 0/200, 0/400, 0/600, et 0/800 s.mm⁻² ainsi que deux TR (3500 et 5000 ms). L'application d'un seul gradient ou trois gradients orthogonaux ont également été testés pour la quantification de l'ADC.

Des valeurs d'ADC significativement plus basses ($p < 0,05$) chez les patients cirrhotiques ($2,05 \times 10^{-3}$ mm.s⁻²) que chez les sujets contrôles ($2,91 \times 10^{-3}$ mm.s⁻²) avec un couple de facteur b 0/200 s.mm⁻² et un TR de 5000 ms ont été obtenues. Une corrélation significative entre l'ADC et le score Child-Pugh ainsi qu'entre l'ADC et l'acide hyaluronique sanguin quand l'ADC était mesuré avec un couple de facteur b 0/400 s.mm⁻² et un TR de 5000 ms a été mise en évidence.

En 2005, Koinuma *et al* (158) ont étudiés l'apport de l'ADC pour l'évaluation des stages de fibrose à l'aide d'une étude prospective sur une cohorte de 31 patients porteur d'hépatites chroniques dont 10 cirrhotiques ayant eu une biopsie hépatique. Une autre cohorte de 132 sujets n'ayant pas eu de biopsie mais dont le diagnostic était connus (56 cirrhotiques, 42 porteurs d'hépatite chroniques et 34 avec une fonction hépatique normale) était également incluse dans l'étude. Pour les patients biopsiés, la fibrose était quantifiée selon la classification de Knodell. Les acquisitions étaient réalisées en apnée avec une seule accumulation, un TE de 81 ms ; matrice 128² et un couple de facteur b de 0/128 s.mm⁻².

Les auteurs ont montrés une décroissance significative de l'ADC avec le score de fibrose ($p < 0,0001$) et ont conclus que la mesure de l'ADC était potentiellement utilisable pour la quantification de la fibrose. Les valeurs moyennes de l'ADC en fonction de l'avancée de l'hépatopathie sont indiquées dans le tableau (Tab. II-11).

Tab. II-11 : Valeurs moyennes d'ADC reportées par Koinuma et al (158) en fonction de l'avancée de l'hépatopathie.

Groupe	ADC moyen ($\times 10^{-3}$ mm.s ⁻²)
Normal	3,45 \pm 0,33
Hépatite chronique	2,45 \pm 0,25
Cirrhose	1,98 \pm 0,32

En 2007, Olivié *et al* (159), par l'intermédiaire d'une étude prospective sur une population de 21 sujets porteurs d'hépatopathies chroniques ont évalué l'apport de l'ADC dans la quantification de la fibrose. La fibrose était quantifiée histologiquement selon le score d'Ishak et METAVIR. Ils ont alors évalués plusieurs couples de facteur b : 0/150, 0/400 et 0/1000 s.mm⁻². Un abaissement des valeurs d'ADC

Chapitre 2: Quantification non-invasive des hépatopathies chroniques: Etat de l'art

Quantification non-invasive de la fibrose hépatique - L'IRM de diffusion pour la quantification de la fibrose hépatique

avec l'augmentation du grade de fibrose, mais aussi quand la seconde valeur de b augmentait a été montré.

Ils ont en outre démontré qu'il existait des différences significatives ($p < 0,05$) entre les valeurs d'ADC moyennes mesurées pour chaque stade METAVIR avec les couples 0/150 et 0/400 s.mm⁻².

En 2007, Lewin *et al* (160) ont comparé les performances de l'IRM de diffusion pour la quantification de la fibrose hépatique avec celle du Fibrotest, de l'APRI, de l'index Forns et du fibroscan. Cette étude prospective a été menée sur une cohorte de 20 volontaires et 54 patients VHC+ dont 1 scorée F0, 30 F1, 8 F2, 5 F3 et 10 F4 sans signes cliniques de cirrhose. La PBH et l'imagerie étaient réalisées le même jour. La fibrose était quantifiée selon la classification METAVIR. Ces auteurs ont optés pour une acquisition utilisant un dispositif de synchronisation respiratoire associé à l'imagerie parallèle (GRAPPA $\times 2$) avec plusieurs valeurs de b : 0, 200, 400 et 800 s.mm⁻². Le TE était de 76 ms pour une matrice d'acquisition 128². Le gradient de diffusion était appliqué séquentiellement dans trois directions orthogonales de l'espace. Les auteurs confirmaient les résultats des études précédentes et montraient que l'ADC diminuaient en fonction de la sévérité de la fibrose ($1,44 \pm 0,02 \times 10^{-3}$ mm.s⁻² chez les sujet sains ; $1,30 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ mm.s⁻² pour les stades F0-F1 et $1,10 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ mm.s⁻² pour les stades F2-F3-F4.). Ils concluaient que les meilleurs performances diagnostiques pour la détection d'une fibrose significative ($>F2$) étaient en faveur de l'ADC. Les résultats sont indiqués dans le tableau Tab. II-12.

Tab. II-12 : Efficacité diagnostique de l'IRM de diffusion pour la quantification de la fibrose à hépatite C selon l'étude de Lewin et al (160).

Diagnostic	Cut-off ($\times 10^{-3}$ mm.s ⁻²)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUROC
Stade > F2	1,21	87	87	72	94	0,92
Stade > F1	n.c	n.c	n.c	n.c	n.c	0,79

Dans la même année, Taouli *et al*. (161) ont évalués les performances diagnostiques de l'IRM de diffusion pour la quantification de la fibrose à partir d'une cohorte composée de 7 volontaires sains et 23 sujets porteurs d'hépatopathies chroniques dont 4 scorées F0, 5 F1, 4 F2, 4 F3 et 6 F4 selon la classification de Batts et Ludwig. Ces auteurs optaient pour une imagerie réalisée en apnée et synchronisée avec le pouls avec un capteur placé sur un doigt du sujet. Le gradient de diffusion était appliqué séquentiellement dans 3 directions orthogonales de l'espace. Ils évaluaient 5 couples de facteurs b : 0/50, 0/300, 0/500, 0/700 et 0/1000 s.mm⁻².

Ils ont montrés qu'en utilisant un second facteur b d'au moins 500 s.mm⁻² ou en prenant en compte toutes les valeurs de b mesurées, l'ADC était significativement plus bas pour les stades de fibrose $\geq F2$

Chapitre 2: Quantification non-invasive des hépatopathies chroniques: Etat de l'art

Quantification non-invasive de la fibrose hépatique - L'IRM de diffusion pour la quantification de la fibrose hépatique

que pour les autres stades. De manière très intéressante nous voyons dans cette étude, que les performances diagnostiques de l'ADC varient avec la valeur du second b. Les résultats sont résumés ci-après (Tab. II-13) :

Tab. II-13 : Performances diagnostiques de l'ADC pour le diagnostic d'une fibrose significative et d'une fibrose sévère en fonction du choix du couple de facteur b utilisé d'après l'étude de Taouli et al (161).

2 ^{ème} facteur b (s.mm ⁻²)	Stade fibrose F0-F1 vs. F2-F4				Stade fibrose F0-F2 vs. F3-F4			
	Cut-off (10 ⁻³ mm.s ⁻²)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	AUROC	Cut-off (10 ⁻³ mm.s ⁻²)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	AUROC
50	2,97	92,3	40,0	0,67	1,41	40,0	100	0,71
300	1,48	50,0	93,3	0,71	1,39	50,0	94,7	0,71
500	1,45	71,4	75,0	0,79	1,34	70,0	85,0	0,83
700	1,31	92,3	73,3	0,88	1,17	66,7	100	0,90
1000	1,08	85,7	81,2	0,87	1,03	80,0	90,0	0,83
combiné	1,54	83,3	83,3	0,90	1,53	80,9	80,0	0,90

En 2008, Taouli *et al* (162) encore, se sont intéressés à l'apport de la mesure de l'ADC et du tenseur de diffusion pour le diagnostic de la fibrose hépatique et de l'inflammation. Leur cohorte était composée de 13 volontaires sains et de 31 sujets porteurs d'une hépatopathie chronique. Au total, 15 sujets étaient classés F0, 7 F1, 2 F2, 6 F3 et 14 F4 selon la classification de Batts et Ludwig.

De la même manière que pour leur étude précédente, ils favorisaient l'apnée et utilisaient un dispositif de synchronisation du pouls. Les temps d'échos étaient respectivement de 65 et 74 ms pour l'imagerie de diffusion classique et l'imagerie du tenseur de diffusion. Ils utilisaient deux valeurs de b : 0 et 500 s.mm⁻². Pour le calcul de l'ADC, le gradient de diffusion était appliqué séquentiellement et orthogonalement dans 3 directions de l'espace. Pour le calcul du tenseur de diffusion dans 6 directions. Les performances diagnostiques sont reportées dans les tableaux Tab. II-14 et Tab. II-15.

Tab. II-14 : Performances diagnostiques de l'ADC pour la quantification de la fibrose et de l'inflammation selon l'étude de Taouli et al. (162)

Diagnostic	Seuil (10 ⁻³ mm.s ⁻²)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	AUROC
Stade > F1	< 1,40	88,5	73,3	0,85
Stade > F2	< 1,30	73,7	72,7	0,78
Stade > F3	< 1,26	65,0	79,2	0,72
Inflammation (grade>1)	< 1,30	75,0	78,6	0,83
Inflammation (grade>2)	< 1,24	66,7	70,3	0,76

Tab. II-15 : Performances diagnostiques du tenseur de diffusion pour la quantification de la fibrose et de l'inflammation selon l'étude de Taouli et al. (162)

Diagnostic	Seuil ($10^{-3} \text{ mm.}^2\text{s}^{-2}$)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	AUROC
Stade > F1	< 1,36	78,3	69,2	0,75
Stade > F2	< 1,31	62,5	70,0	0,69
Stade > F3	< 1,17	41,2	90,9	0,62
Inflammation (grade>1)	< 1,35	83,3	75,0	0,80
Inflammation (grade>2)	< 1,21	60,0	80,0	0,71

Toutes ces études ont jugé l'ADC comme un indicateur pouvant potentiellement permettre la quantification de la fibrose hépatique en démontrant une diminution de l'ADC avec la fibrose. Comme le souligne ces études, l'ADC permet de détecter la fibrose avec des performances diagnostiques convenables. Toutefois, en ce qui concerne sa quantification, les performances diminuent, elles restent bonnes pour la séparation des fibroses cliniquement significatives des fibroses débutantes mais diminuent pour discriminer tous les stades de fibrose pris individuellement, en particulier les stades débutants (selon la classification METAVIR). L'absence de consensus sur la mise en place des protocoles d'acquisition a probablement contribué largement aux écarts de performances de cette méthode. En effet, cette technique souffre de la dépendance de ses résultats avec le protocole d'acquisition. L'étude de Taouli *et al* (161) qui a montré des performances diagnostiques différentes selon le couple de facteur b et la variation des valeurs de seuil suivant les études illustre bien ce point. Le problème peut être expliqué par le fait que la diffusion dans le foie n'est pas mono-compartimentale mais au moins bi-compartimentale avec une composante de diffusion rapide liée à la perfusion tissulaire et une composante de diffusion pure, beaucoup plus lente, liée à la diffusion. L'ADC est calculé de manière mono-exponentielle ce qui implique que sa valeur dépend grandement du couple de facteur b utilisé. Pour un deuxième facteur b faible, il reflétera beaucoup plus la diffusion liée à la perfusion tissulaire alors qu'avec un second facteur b élevé, il reflétera beaucoup plus la diffusion pure. Ceci explique les variations des valeurs d'ADC observée selon les études décrites précédemment.

L'hypothèse de départ des auteurs ayant utilisée l'IRM de diffusion pour quantifier la fibrose est que le dépôt de collagène associé à l'évolution de la fibrose hépatique restreint les mouvements d'eau et ainsi diminue l'ADC. Cependant, il a été montré que la perfusion tissulaire diminue aussi en fonction de la sévérité de la fibrose (163,164). L'ADC ainsi calculé ne permet pas la séparation de ces deux types de diffusion et refléterait alors plus la diminution de la perfusion tissulaire que la diminution de la diffusion pure liée au dépôt de collagène. Ce problème est encore amplifié par le fait que la valeur du facteur b maximum utilisable en IRM de diffusion hépatique est limitée. Cette limitation est

principalement conditionnée par l'intensité des gradients ne permettant pas de conserver des TE courts pour des facteurs b élevés. La décroissance T_2 du foie étant relativement rapide, le RSB s'en retrouve fortement altéré.

Récemment, les progrès réalisés au niveau des gradients, des antennes de réception et de l'imagerie parallèle ont rendu possible la transposition d'une technique utilisée sur le cerveau permettant de séparer les deux types de diffusion sur le foie. Cette technique a émergé des travaux de Le Bihan *et al* (165) en 1988. Avec cette technique, la diffusion dans le foie est cette fois-ci considérée bi-compartimentale et la décroissance du signal selon le facteur b est modélisée par la relation suivante:

$$\frac{S(b)}{S_0} = (1 - f) \times e^{-b \times D_{\text{Slow}}} + f \times e^{-b \times D_{\text{Fast}}}$$

Eq. II-24

où $S(b)$ est l'intensité du signal en fonction du facteur b, S_0 le signal sans pondération en diffusion. f est la fraction de perfusion, D_{Slow} le coefficient de diffusion pure, D_{Fast} le coefficient de diffusion lié à la perfusion.

Cette technique implique l'acquisition d'une série d'images pondérées selon plusieurs facteurs b, au minimum 4, contrairement à l'imagerie de diffusion conventionnelle qui nécessite l'acquisition de deux pondérations différentes seulement. Ceci implique d'ores et déjà que l'utilisation de l'apnée est difficile pour ce type d'acquisition. Ce type d'imagerie nécessite également des modifications des séquences de diffusion de base afin de pouvoir rendre possible l'acquisition de plusieurs valeurs de b dans la même acquisition. Ce type d'imagerie de diffusion est plus connu sous sa terminologie anglo-saxonne : Intra-Voxel Incoherent Motion imaging (IVIM). Nous poursuivrons dans ce manuscrit en la nommant ainsi.

I.B.2.2/ IMAGERIE DE DIFFUSION DE TYPE « INTRA-VOXEL INCOHERENT MOTION »

En 2008, Luciani *et al* (166) ont utilisés pour la première fois l'IVIM pour quantifier la fibrose. Pour cela, la séquence standard était modifiée (plateforme IDEA, Siemens) pour utiliser 10 facteurs b (0, 10, 20, 30, 50, 80, 100, 200, 400 et 800 s.mm⁻²). L'acquisition se déroulait en apnée. Le protocole d'acquisition a été validé *in-vivo* sur une cohorte composée de 12 sujets porteur d'une cirrhose et de 25 sujets sains ainsi que *in-vitro* sur des fantômes constitués d'alcane différents (tridecane, pentadecane, hexadecane) simulant des propriétés de diffusion différentes, bien connues, et présentant une diffusion monocompartmentale.

Ils ont démontrés que la chute du signal en fonction de la pondération en diffusion était bien bi-exponentielle sur tous les sujets de leur cohorte et mono-exponentielle sur les fantômes et concluaient

que cet aspect bi-exponentiel était lié aux effets de la perfusion tissulaire, les fantômes étant dépourvues de ces effets.

Ils ont montrés que l'ADC était systématiquement supérieur au coefficient de diffusion pure D_{Slow} et que le coefficient de diffusion lié à la perfusion était significativement diminué chez les cirrhotiques ($p < 0,008$) par rapport au sujet sains. Ainsi, la diminution de la diffusion observée chez les patients porteurs de cirrhose était à la fois liée à la diminution de la perfusion tissulaire et à la diminution de la diffusion pure.

En 2010, Patel *et al* (167) a combiné l'IVIM et une technique de quantification de la perfusion tissulaire fondée sur acquisition de type dynamic contrast enhanced (DCE-imaging). Ils ont utilisé une cohorte de 30 sujets dont 16 sans cirrhose et 14 avec cirrhose (diagnostiqués selon l'histoire clinique, le dosage des enzymes hépatiques et l'IRM selon les protocoles classique utilisée en routine clinique). Les acquisitions ont eu lieu à 1,5 T sur deux imageurs différents. Pour l'IVIM, 9 facteurs b: 0, 50, 100, 150, 200, 300, 500, 700, 1000 s.mm⁻² étaient employés et les acquisitions se déroulaient en respiration libre ou en apnée selon l'imageur utilisé.

Les auteurs ont montrés une diminution significative de la fraction de perfusion (f) du coefficient de diffusion liée à la perfusion (D_{Fast}), du coefficient de diffusion pure (D_{Slow}) et de l'ADC chez les cirrhotiques ($p = 0,0056 - 0,0377$). Les paramètres de perfusion qualitatifs comme le temps au pic, et quantitatifs tel que le volume de distribution et le temps de transit moyen étaient significativement augmentés ($p=0,0006 - 0,0154$). Ces résultats confirment ceux de Luciani *et al* (166) en montrant que la diffusion et la perfusion tissulaire sont affectées pendant l'atteinte cirrhotique. Toutefois, la perfusion mesurée indirectement avec l'IVIM n'est pas vraiment représentative de la perfusion tissulaire mesurée avec une méthode dédiée car aucune corrélation significative entre les paramètres IVIM et les paramètres quantitatifs de perfusion n'a pu être mise en évidence. Les auteurs ont suggérés que la combinaison des deux techniques permettrait le diagnostic de la cirrhose avec d'excellentes performances. Les performances diagnostiques pour chaque paramètre quantifié issu de l'analyse ROC sont indiquées dans le tableau Tab. II-16.

Tab. II-16 : Performances diagnostiques des paramètres IVIM et de perfusion tissulaire pour la détection de la cirrhose selon l'étude de Patel et al (167).

Parameter	Az	Cutoff	Sensitivity	Specificity
IVIM				
PF (%)	0.736	≤30.01	84.6	64.2
D* (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0.757	≤25.94	58.3	91.6
D (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0.736	≤1.12	84.6	71.4
ADC (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0.808	≤1.50	84.6	71.4
DCE-MRI				
TTP (sec.)	0.952	≥57.14	85.7	100.0
Upslope [mmol/(L.min)]	0.738	≤0.52	100.0	50.0
IAUC60 (mM.s)	0.804	≥14.69	85.7	75.0
DV (%)	0.952	≥30.20	85.7	100.0
MTT (sec.)	0.845	≥14.59	100.00	83.33
ART (%)	0.750	≥18.90	57.1	100.0
F _a (ml/100g/min)	0.720	≥29.70	50.0	100.0
F _p (ml/100g/min)	0.619	≤106.60	78.5	66.6
F _a + F _p (ml/100g/min)	0.571	≤125.80	64.2	66.6

PF: perfusion fraction, D*: pseudo-diffusion coefficient, D: true diffusion coefficient, ADC: apparent diffusion coefficient, ART: arterial fraction, IAUC60: integrated area under the time activity curve of gadolinium contrast over 60 s from the start of contrast enhancement, DV: distribution volume, F_a: arterial liver blood flow, F_p: portal liver blood flow, F_a + F_p: total liver blood flow, MTT: mean transit time, TTP: time to peak.

Enfin, très récemment en 2012, ces résultats ont été confirmés par deux études.

Une première de Dijkstra *et al* (168), dont l'objectif principal était de montrer que l'utilisation d'un modèle bi-exponentiel pour la quantification de l'ADC était polluée par les effets de la micro-perfusion. Ils ont confirmé les études précédentes et suggéré l'utilisation de l'IVIM sur le foie pour résoudre ce problème.

Une seconde de Chow *et al* (169), à partir d'une étude à 7,0T sur des modèles de souris avec fibrose hépatique (C57BL/6N) induite par administration de tétrachlorure de carbone. Une diminution significative de D_{Slow} et de D_{Fast} 2 semaines et 4 semaine après administration de CCL₄ était démontrée mais il n'existait pas de différences significatives pour la fraction de perfusion (f). Ils ont conclu que l'IVIM avait un potentiel dans la détection précoce de la fibrose hépatique puis dans son suivi sans avoir recours à l'injection d'agent de contraste.

II.B.3/ LA MESURE DE LA PERFUSION TISSULAIRE POUR LA QUANTIFICATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE

II.B.3.1/ PRINCIPES DE LA PERFUSION TISSULAIRE

L'étude de la perfusion tissulaire fait référence à l'étude de la microcirculation par opposition à l'angiographie qui est l'imagerie des gros et moyens vaisseaux. Chaque tissu possède un réseau capillaire particulier caractérisé par la quantité de capillaires, par leur arborescence, par leur forme, leur perméabilité, etc... Dans le cerveau par exemple, la densité et la perméabilité des capillaires est plus faible que pour les autres tissus (notion de barrière hémato-encéphalique). Dans le foie, les capillaires nommés sinusoides hépatiques sont dotés de fenestration et sont dépourvus de lame basale, bénéficiant d'une grande perméabilité même pour les macromolécules (*cf. paragraphe I.A.1.1.3*). La perfusion tissulaire est régulée en permanence par l'organisme en fonction des substances sanguines à éliminer. Une augmentation locale du CO₂ provoque par exemple une augmentation de la perfusion locale.

Les états pathologiques vont perturber la perfusion tissulaire. Au cours d'un processus inflammatoire, une augmentation de la perfusion tissulaire est observée, une pathologie ischémique provoque un arrêt de la perfusion, un processus néoplasique modifie la perfusion tissulaire anarchiquement. Au cours des hépatopathies chroniques, l'espace de Disse est enrichi en fibre de collagène ainsi qu'en matrice extracellulaire pour former une néomembrane basale. Parallèlement, un phénomène de capillarisation des sinusoides est observé. Ces deux processus contribuent à la perte des fenestrations sinusoidales, donc à une diminution de la perméabilité des sinusoides, menant à une diminution du flux sanguin et des échanges entre le sang portal et les hépatocytes. C'est sur ce principe que repose l'intérêt de l'étude de la perfusion tissulaire hépatique pour la quantification de la fibrose. La perfusion hépatique a d'abord été évaluée en mesurant la clairance hépatique d'un xénobiotique. Cependant, ces tests présentaient de nombreux inconvénients et étaient limités car ils ne permettaient pas de déterminer si l'atteinte hépatique était due à une diminution de la perfusion hépatique efficace où bien à une atteinte hépatocytaire. Avec les progrès technologiques dont l'imagerie a bénéficié notamment en termes de résolution temporelle et spatiale, la TDM, l'échographie et récemment l'IRM sont des modalités prometteuses pour la quantification de la perfusion tissulaire hépatique.

L'étude quantitative de la perfusion tissulaire repose sur la mesure de trois paramètres fondamentaux: Le premier est le débit de perfusion tissulaire (F_T) correspondant au débit sanguin entrant ou sortant pour un certain volume de tissu. En règle générale, le volume de tissu est ramené à une masse par

l'intermédiaire de la masse volumique du tissu et le débit n'est pas rapporté à la seconde mais plutôt à la minute. L'unité utilisée est alors le $\text{mL} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Le second est le temps de transit moyen (TTM) correspondant au temps moyen que met le sang pour traverser le réseau capillaire de l'entrée artérielle à la sortie veineuse. Ce paramètre possède la dimension d'un temps exprimé en secondes ou en minutes.

Le troisième est le volume sanguin tissulaire (V_T) correspondant au volume de sang contenu dans un volume de tissu. Comme pour le débit de perfusion tissulaire, le volume de tissu est ramené à une masse et ce paramètre s'exprime alors en $\text{mL} \cdot 100\text{g}^{-1}$.

En règle générale, les méthodes permettant d'étudier la perfusion tissulaire reposent sur l'administration en bolus d'un traceur sanguin, puis sur le suivi de son évolution dans l'organe en question (suivi du premier passage). Ce traceur, dans l'idéal, ne modifie pas le système, conserve ses caractéristiques pendant l'observation et donne une réponse linéaire. Il doit obligatoirement être détectable sans causer d'effets nuisibles. Chaque modalité d'imagerie utilise un type de traceur, en général un produit de contraste, adapté à ses propriétés physiques. Par exemple en TDM, le traceur utilisé est un agent à haut numéro atomique, de l'iode, qui absorbe plus ou moins le faisceau X en fonction de sa concentration. En échographie, le traceur utilisé est à base de microbulles de gaz agissant comme des petits diffuseurs et rehaussant ainsi l'échogénicité des tissus en fonction de leurs concentrations. En IRM, plusieurs familles de traceurs peuvent être utilisées comme par exemple les agents paramagnétiques qui apportent un contraste positif avec une séquence pondérée T_1 par augmentation de la relaxivité longitudinale locale ; ou les agents super-paramagnétiques qui apportent un contraste négatif au cours d'une acquisition pondérée en T_2^* ; ou encore les agents hyperpolarisés (tel que l'hélium) qui apportent un contraste par une modification locale de leur polarisation. Le suivi du premier passage de ce traceur nécessite une acquisition dynamique avec une résolution temporelle élevée afin de suivre au mieux la cinétique du traceur.

II.B.3.2/ QUANTIFICATION DE LA PERFUSION TISSULAIRE

II.B.3.2.1/ Approche qualitative

Une fois la série d'images dynamique obtenue, une première méthode consiste à utiliser le rehaussement ou la diminution du signal induit par le passage du traceur et d'analyser les courbes de variation du signal dans le tissu en fonction du temps. Des indicateurs qualitatifs de perfusion peuvent en être déduits comme le temps au pic (Time To Peak, TTP) qui correspond au temps au bout duquel le rehaussement est maximum. Le TTP apporte une information qualitative sur le débit de perfusion tissulaire (F_T). La hauteur du pic correspondant à la valeur du rehaussement maximum et donne une information qualitative sur le volume sanguin tissulaire. Cependant, cette analyse ne permet pas une

comparaison interindividuelle car les résultats vont être fortement influencés par le protocole d'injection du traceur, par la corpulence du patient ainsi que par le débit cardiaque.

Afin d'obtenir les paramètres quantitatifs de perfusion et s'affranchir de l'influence des paramètres extérieurs, des modèles pharmacocinétiques sont utilisés.

II.B.3.2.2/ Approche semi-quantitative

En présence d'un traceur non diffusible ou considéré à rémanence vasculaire, il y a conservation de la masse et la quantité de traceur présent dans le tissu est considérée comme la différence entre la quantité de traceur entrant dans le tissu et la quantité de traceur sortant du tissu (approche compartimentale).

Pour une durée d'observation (Δt) la quantité (Q) de traceur est :

$$Q = Q_{\text{entrant}} - Q_{\text{sortant}}$$

Eq. II-25

Si l'on considère le flux entrant égal au flux sortant (F) et que la quantité de traceur entrante est égale au produit du volume sanguin entrant par la concentration en traceur entrant (C_A), la quantité de traceur entrante peut être exprimée ainsi :

$$Q_{\text{entrant}} = F \times \Delta t \times C_A(t)$$

Eq. II-26

Il en est de même pour la sortie avec :

$$Q_{\text{sortant}} = F \times \Delta t \times C_V(t)$$

Eq. II-27

Où C_V est la concentration en traceur sortant.

La quantité (Q) de traceur dans le tissu peut alors être exprimée ainsi :

$$Q = F \times (C_A(t) - C_V(t)) \times \Delta t$$

Eq. II-28

La concentration (C) dans le tissu est :

$$C = \frac{F}{V} \times (C_A(t) - C_V(t)) \times \Delta t$$

Eq. II-29

Où V représente une unité de volume tissulaire. La variation de la concentration en traceur dans le tissu vaut alors :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{F}{V} \times (C_A(t) - C_V(t))$$

Eq. II-30

Cependant, en pratique, la sortie veineuse est impossible à mesurer. Pour résoudre l'équation précédente, plusieurs méthodes sont utilisées.

La méthode des pentes

La méthode des pentes est une méthode basée sur une approximation. Elle considère le cas où la sortie veineuse est nulle, c'est-à-dire pour des temps précoces. Dans ces conditions, la variation de la concentration en traceur dans le tissu peut s'écrire :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{F}{V} \times (C_A(t))$$

Eq. II-31

où $t \ll t_{\text{veineux}}$, en règle général t est choisi comme le temps où le rehaussement tissulaire est maximum (T_{max}). Le débit de perfusion tissulaire peut alors être exprimé ainsi :

$$\frac{F}{V} = \frac{\frac{d}{dt} C(t_{\text{max}})}{C_A(t_{\text{max}})}$$

Eq. II-32

Plus concrètement, le débit F/V est obtenu en faisant le rapport entre la pente tissulaire maximum à t_{max} et la valeur de la concentration artérielle à ce même temps. Le temps t_{max} est appelé temps du maximum du gradient (Fig. II-17).

La méthode des aires sous la courbe

Cette méthode est basée sur la même approximation que la méthode des pentes mais la résolution est fondée sur une intégration plutôt que sur une dérivation. En intégrant sur le temps, le débit de perfusion tissulaire peut être exprimé ainsi :

$$\frac{F}{V} = \frac{C(t_{\text{max}})}{\int_0^{t_{\text{max}}} C_A(t) dt}$$

Eq. II-33

Concrètement, le débit F/V est obtenu en faisant le rapport entre la valeur de la concentration maximum tissulaire et l'aire sous la courbe artérielle de $t=0$ jusqu'à t_{max} (Fig. II-17). Pour calculer le volume sanguin tissulaire (V_T), le rapport entre l'aire sous la courbe tissulaire et l'aire sous la courbe artérielle sur tout le temps de suivi (t) est utilisé :

$$V_T = \frac{\int_0^T C(t) dt}{\int_0^T C_A(t) dt}$$

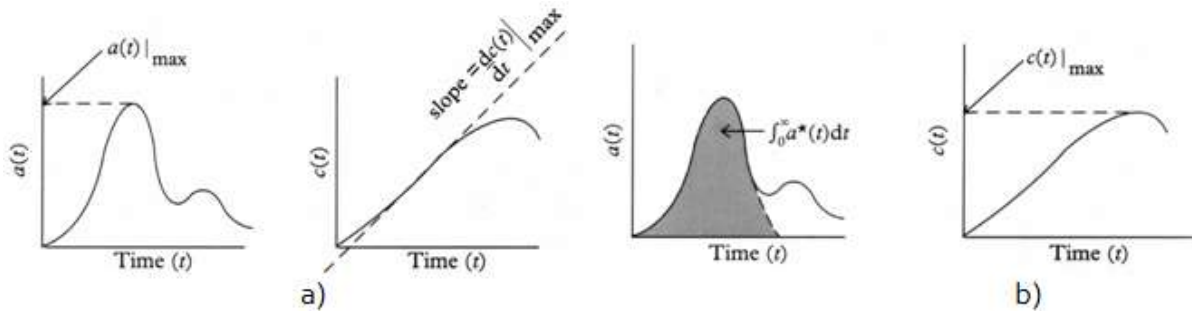


Fig. II-17 : Illustrations des méthodes semi quantitatives pour l'évaluation de la perfusion tissulaire:

a) méthode des pentes ; b) méthode des aires sous la courbe.

II.B.3.2.3/ Approche quantitative : Utilisation d'un modèle cinétique

Contrairement à l'approche précédente, la sortie n'est plus ignorée mais prise en compte par l'intermédiaire d'un modèle cinétique. Nous décrivons uniquement l'approche utilisant la technique de déconvolution pour la modélisation.

Un organe peut être assimilé à un système linéaire invariant dans le temps, $C_A(t)$ est la fonction d'entrée artérielle, considérée comme impulsionnelle après une injection en bolus, la sortie $C_V(t)$ peut être considérée comme égale au produit de convolution de l'entrée par la réponse impulsionnelle $h(t)$ dans le domaine temporel.

$$C_V(t) = C_A(t) \otimes h(t)$$

Eq. II-34

Donc:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{F}{V} \cdot (C_A(t) - C_A(t) \otimes h(t))$$

Eq. II-35

$$C(t) = \frac{F}{V} \times \int_0^t C_A(t) - C_A(t) \otimes h(t) dt$$

Eq. II-36

$$C(t) = \frac{F}{V} \times \int_0^t C_A(t) \otimes (\delta(t) - h(t)) dt$$

Eq. II-37

$$C(t) = \frac{F}{V} \times C_A(t) \otimes \int_0^t (\delta(t) - h(t)) dt$$

Eq. II-38

$$C(t) = \frac{F}{V} \times C_A(t) \otimes 1 - \int_0^t h(t) dt$$

Eq. II-39

$$C(t) = \frac{F}{V} \times C_A(t) \otimes R(t)$$

Eq. II-40

où \otimes désigne le produit de convolution et $R(t)$ la fonction résidu valant :

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(t) dt$$

Eq. II-41

avec $h(t)$ la réponse impulsionnelle. L'intégrale représente la somme des pertes en quantité de traceurs à chaque instant entre 0 et t. La fonction résidu représente la quantité de traceurs encore présente dans le tissu au temps (t) et correspond à la réponse tissulaire à un bolus de traceur unité idéal (170).

Afin de donner une expression de la fonction résidu, il est nécessaire de se référer à un modèle pharmacocinétique et deux approches sont possibles :

Une approche mono-compartmentale où le compartiment intravasculaire ainsi que l'espace interstitiel sont considérés comme un compartiment unique : le compartiment central. Dans ce cas, le mélange du traceur est considéré instantané sur toute la longueur du capillaire.

Une approche bi-compartmentale où une distribution dynamique entre le compartiment intravasculaire et interstitiel est prise en compte. Dans ce cas, un gradient de concentration du traceur le long du capillaire est considéré. Ce modèle donne des renseignements sur la perméabilité des capillaires ainsi que sur le volume intra et extra-cellulaire.

Nous ne décrivons pas ce modèle, le modèle mono-compartmental étant majoritairement utilisé dans les études de perfusion hépatique en lien avec la quantification de la fibrose, l'autre modèle étant beaucoup plus dédié à la pathologie tumorale. L'avantage du modèle mono-compartmental réside

surtout dans la relative simplicité qu'il offre au niveau des traitements mathématiques nécessaires pour l'extraction des paramètres de perfusion. Même si ce modèle reflète moins la vérité physiologique, l'approximation qu'il implique par rapport à l'utilisation d'un modèle bi-compartmental n'est pas très importante pour le foie, l'espace de Disse communiquant librement avec les sinusoides.

Modélisation par un modèle mono-compartmental

Après injection intraveineuse, unique, avec un temps d'administration négligeable (injection en bolus) d'un traceur ne modifiant pas l'environnement et ne diffusant pas avant l'entrée dans le compartiment, la concentration (C) de traceur est éliminée du compartiment central de manière exponentielle dans le temps avec une constante d'élimination K_E (171). Le modèle peut être représenté ainsi (Fig. II-18).



Fig. II-18 : Schématisation du modèle mono-compartmental

La fuite du traceur à partir du compartiment central correspond à une équation différentielle du premier ordre caractérisée par la constante d'élimination K_E . Si C est la concentration en traceur dans le compartiment central de volume constant et dC la variation de la concentration pendant un court instant, il est possible d'écrire :

$$\frac{dC}{dt} = -K_E \times C$$

Eq. II-42

Puis

$$\frac{dC}{C} = -K_E \times dt$$

Eq. II-43

En intégrant sur le temps (t), l'équation Eq. II-43 devient :

$$\int_0^t \frac{dC}{C} = \int_0^t -K_e \cdot dt$$

Eq. II-44

D'où :

$$\ln C = - K_E \cdot t + \text{cte}$$

Eq. II-45

D'après les conditions initiales, la constante correspond à la concentration en traceur initiale C_0 injectée à $t = 0$, l'équation Eq. II-45 devient :

$$C(t) = C_0(t) \cdot e^{-K_E \cdot t}$$

Eq. II-46

En considérant C_0 unitaire, la fonction résidu $R(t)$ peut être assimilée à l'expression : $e^{-K_E \cdot t}$. La variation de la concentration en traceur au niveau du tissu s'exprime alors comme :

$$C(t) = \frac{F}{V} \times C_A(t) \otimes e^{-K_E \cdot t}$$

Eq. II-47

Pour obtenir le débit de perfusion tissulaire (F_T) en $\text{mL} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, la masse volumique ρ (en $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) du tissu doit être prise en compte pour que l'équation soit homogène. L'inverse de la constante d'élimination K_E est le Temps de Transit Moyen (TTM) exprimé en sec ou en min. L'expression finale reliant la concentration en traceur au cours du temps $C(t)$ et son temps de transit moyen dans un tissu de masse volumique ρ perfusé par son entrée artérielle $C_A(t)$ avec un débit F_T est :

$$C(t) = \rho \times C_A(t) \times F_T \otimes e^{-\frac{t}{\text{TTM}}}$$

Eq. II-48

Adaptation du modèle au contexte particulier hépatique

Le modèle précédent doit être adapté au contexte particulier du foie qui dispose d'un double apport : un apport artériel par l'intermédiaire de l'artère hépatique propre issu du tronc coélique et un apport en sang portal par l'intermédiaire du tronc porte principal qui draine tout le territoire splanchnique (veine splénique, veine mésentérique supérieure et veine mésentérique inférieure). Le sang appauvri est collecté par les 3 veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave supérieure avant de rejoindre l'oreillette droite (cf. paragraphe I.A.1.1.1). Le modèle doit donc considérer les deux entrées distinctement : l'entrée artérielle $C_A(t)$ et l'entrée portale $C_P(t)$ dont chacune est caractérisée par un débit sanguin qui lui est propre et nommé respectivement débit artériel (ϕ_A) et débit portal (ϕ_P). Sous cette forme, ce modèle se nomme le modèle mono-compartimental à double entrée et la relation le décrivant est alors :

$$C(t) = \rho(C_A(t) \times \phi_A + C_P(t) \times \phi_P) \otimes e^{-\frac{t}{MTT}}$$

Eq. II-49

En pratique, il est impossible de mesurer l'entrée artérielle et l'entrée portale directement à l'entrée du compartiment. Ces entrées sont mesurées à distance à partir de l'aorte abdominale et de la veine porte principale pour l'entrée artérielle et portale respectivement. Afin de prendre en compte le temps de transit mis par traceur pour atteindre l'entrée réelle du compartiment par rapport à l'endroit où l'entrée a été mesurée, des retards sont ajoutés. La relation complète (Eq. II-49) devient:

$$C(t) = \rho(C_A(t - \tau_A) \times \phi_A + C_P(t - \tau_P) \times \phi_P) \otimes e^{-\frac{t}{MTT}}$$

Eq. II-50

Avec τ_A et τ_P les retards artériel et portal respectivement.

Le schéma du modèle adapté au contexte hépatique est illustré ci-après (Fig. II-19).

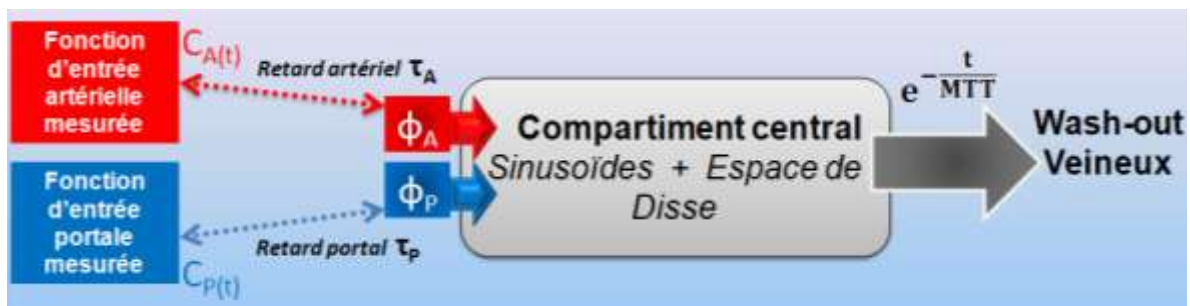


Fig. II-19 : Schéma du modèle mono-compartmental à double entrée utilisé pour quantifier la perfusion hépatique.

Un paramètre de perfusion spécifique au foie est introduit : l'Index de Perfusion Hépatique (IPH) qui exprime l'importance de la contribution artérielle par rapport à la contribution totale. L'IPH est exprimé en % par :

$$IPH = \left[\frac{\phi_A}{(\phi_A + \phi_P)} \right] \times 100$$

Eq. II-51

L'étude quantitative de la perfusion hépatique par une approche mono-compartmentale nécessite de connaître la relation entre l'intensité du signal et la concentration en traceur d'une part mais également d'avoir la possibilité de mesurer les deux entrées. Afin de bien suivre les entrées ainsi que la phase de rehaussement tissulaire (pentes), une résolution temporelle élevée est indispensable.

Chapitre 2: Quantification non-invasive des hépatopathies chroniques: Etat de l'art

Quantification non-invasive de la fibrose hépatique - *Mesure de la perfusion tissulaire pour la quantification de la fibrose*

La TDM a rapidement permis l'imagerie de perfusion hépatique notamment grâce à ses évolutions (acquisition hélicoïdales, multi-barrettes) qui ont permis l'accès à des résolutions temporelles élevées mais également par la possibilité d'obtenir une relation linéaire entre la densité (en UH) et la concentration en produit de contraste iodé. La TDM a largement inspiré l'IRM de perfusion par la suite.

II.B.4/ TDM DE PERFUSION POUR LA QUANTIFICATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE

II.B.4.1/ ACQUISITION DYNAMIQUE

L'imagerie de perfusion nécessite tout d'abord une acquisition dynamique permettant d'imager une zone à divers instants afin de suivre le premier passage d'un traceur injecté en bolus par voie intraveineuse. La durée entre chaque instant dépend de la résolution temporelle, cette dernière doit être la plus élevée possible tout en autorisant une résolution spatiale compatible avec l'examen et un rapport signal à bruit suffisant pour ne pas perturber la mesure. Pour valider ce cahier des charges, plusieurs compromis sont effectués en TDM. Un premier compromis se situe entre la résolution temporelle et la radioprotection du patient. En effet, une haute résolution temporelle est facilement accessible en TDM mais le fait d'accumuler les acquisitions augmente la dose déposée. Sans affecter la résolution temporelle, deux approches sont possibles pour réduire la dose: La réduction du volume d'exploration, (passer d'un volume de 2 cm à 1 cm divise la dose d'un facteur 2) et l'ajustement des constantes (KV et mA). A titre d'exemple, l'index de dose scanographique pondéré (CTDI_w) est diminué de 50% entre une acquisition effectuée à 120 KV/125 mA et une acquisition effectuée à 80 KV/200 mA (172). La dose totale délivrée pour une série dynamique de 25 acquisitions est de 208 mGy (avec un produit-dose-longueur de 8.32 mGy.cm) avec les paramètres suivants : 4 coupes de 5 mm, 80 KV, 200 mA (172). A l'heure actuelle, avec les progrès au niveau de la sensibilité des détecteurs et le développement de filtres à bruit quantique, les doses déposées diminuent pour une qualité d'image identique. Un deuxième compromis se situe au niveau de la gestion des artefacts de mouvements dus à la respiration. Pour les atténuer, les acquisitions sont en règles générales effectuées en multi-apnées. Cependant, pendant les phases de récupération laissées aux patients pour reprendre leur souffle, il n'est pas possible d'acquérir des images. Ces techniques engendrent tout de même un décalage d'image dû à des prises de souffle différentes. Le décalage d'image engendre des irrégularités dans les courbes de rehaussement et provoquerait une surestimation des débits liée à une augmentation des pentes au pic maximum (173). Avec l'apparition des techniques de recalage en post traitement, ces problèmes sont améliorés.

Concernant la taille des volumes d'exploration, Nakashige *et al* (172) utilisaient un volume composé de 4 coupes avec une collimation de 5 mm passant par le tronc porte et la rate pour au cours de leur étude sur la réalisation de perfusion hépatique avec un imageur multibarrettes. Pour leur étude portant sur l'évaluation de la sévérité de pathologies hépatiques et du degré de fibrose associé Hashimoto *et al* (174) réalisaient leurs acquisitions avec un volume composé de 2 coupes de 10 mm.

II.B.4.2/ PROTOCOLE D'INJECTION

Le produit de contraste iodé utilisé comme traceur est injecté par l'intermédiaire d'un cathéter placé dans une veine de l'avant-bras. Plusieurs paramètres conditionnent l'injection comme le débit d'injection, la quantité de produit injecté ainsi que sa nature et sa concentration en iode, la quantité de sérum physiologique utilisé pour le rinçage.

Dans les pratiques, les concentrations en iode sont de l'ordre de 300 à 370 mg.mL⁻¹ et les doses administrées sont assez faibles (de 30 à 40 mL en moyenne) mais les débits d'injection sont élevés avec des valeurs comprises entre 5 et 7 mL.s⁻¹ nécessitant l'utilisation de cathéter de gros calibre (16 à 18 gauges). Les produits utilisés sont en général de nature non ionique. Le rinçage est généralement effectué avec des volumes d'environ 30 mL de sérum physiologique.

II.B.4.3/ TECHNIQUES DE POST-TRAITEMENT

Le traitement des données permet d'obtenir les courbes de rehaussement en fonction du temps, de les convertir en courbe d'évolution de concentration en traceur et d'extraire des paramètres quantitatifs de la perfusion hépatique tel que les débits d'entrée (portal, et artériel), l'index de perfusion hépatique (HPI), le temps de transit moyen (MTT), le volume sanguin tissulaire à partir de ROIs placées par un opérateur. En général, l'entrée artérielle est obtenue en plaçant une ROI sur l'aorte abdominale et l'entrée portale à l'aide d'une ROI placée sur le tronc porte principal. Le rehaussement hépatique est obtenu à l'aide d'une ROI placée sur le parenchyme. Les données sont ensuite filtrées puis modélisées par un modèle pharmacocinétique (cf. paragraphe II.B.4.2). Ensuite, des cartographies paramétriques pour chaque paramètre peuvent également être obtenues. Des techniques de recalages peuvent également être mises en œuvre pour compenser le décalage induit sur les images en raison des prises de souffles différentes au moment de l'acquisition.

En 1991, Miles *et al.* (175) furent des pionniers en obtenant des informations fonctionnelles sur les débits de perfusion en TDM par la méthode des pentes et qu'ils ont adaptés au cas particulier hépatique en séparant la phase portale de la phase artérielle. Pour cela, ils ont fait l'hypothèse que le pic de rehaussement splénique marquait le début de la phase portale (Fig. II-20). Des courbes de rehaussement étaient obtenues à partir de ROIs placées sur l'aorte abdominale sur le parenchyme hépatique et sur la rate. Le débit artériel était mesuré en divisant la pente de rehaussement tissulaire avant le pic de rehaussement splénique par la valeur du pic de rehaussement aortique et le débit portal en divisant la pente de rehaussement tissulaire après le pic de rehaussement splénique par la valeur du pic de rehaussement aortique.

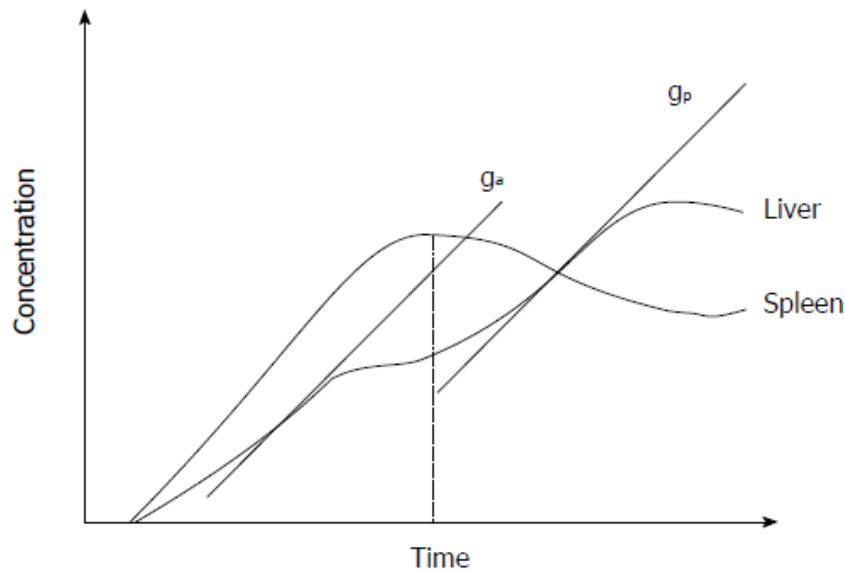


Fig. II-20 : Courbe de rehaussement montrant le rehaussement hépatique en deux phases avec la représentation des pentes permettant de mesurer les débits portal et artériel. Miles et al (175).

En 2002, Cuenod *et al* (176) utilisait un modèle mono-compartmental pour l'étude de la perfusion sur des foies métastatiques et sains en TDM. La technique de modélisation de la perfusion tissulaire utilisait une méthode par déconvolution.

II.B.4.4/ PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA TDM DE PERFUSION HEPATIQUE POUR LA QUANTIFICATION DE LA FIBROSE

Miles *et al.* (175) en 1993, ainsi que Blomley *et al.* (177) en 1995 ont démontrés, dans le cadre de patient atteint de cirrhose, une augmentation du flux artériel avec respectivement des valeurs en moyenne de $36 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ ($17 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ pour le groupe témoin) et $25 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ ($19 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ pour le groupe témoin). Parallèlement, ils observaient une diminution du flux portal avec des valeurs respectives de $17 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ ($34 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ pour le groupe témoin) et de $43 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ ($93 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{mL}^{-1}$ pour le groupe témoin). Miles *et al* ont déterminé également une augmentation de la fraction artérielle (65 % contre 32 % ; $p < 0,005$). Ils utilisaient la méthode des pentes qu'ils ont eux-mêmes décrit pour obtenir ces paramètres.

En 2001, Van Beers *et al* (178) ont étudié avec l'utilisation d'un modèle mono-compartmental à double entrée, l'influence du grade de sévérité d'hépatopathies chroniques dans les paramètres de perfusion. Ils ont montré une augmentation de la fraction artérielle ($41 \% \pm 27 \%$ contre $17 \% \pm 16 \%$

pour le groupe de contrôle), une augmentation du temps de transit moyen (51 sec \pm 79 contre 16 sec \pm 5 pour le groupe de contrôle) ainsi qu'une diminution du flux sanguin total (67 \pm 33 mL.min⁻¹.100 mL⁻¹ contre 108 \pm 34 mL.min⁻¹.100mL⁻¹ pour le groupe de contrôle). Ils ont établi une corrélation entre ces paramètres et le degré de sévérité de la maladie. ($r = 0,59$; $p < 0,001$ entre la fraction artérielle et le degré de sévérité, $r = 0,7$; $p < 0,001$ entre le temps de transit moyen et le degré de sévérité et $r = -0,55$; $p < 0,001$ entre le flux sanguin total et le degré de sévérité). En revanche, ils n'ont pas mis en évidence une variation du volume de distribution entre le groupe sain et le groupe de patients cirrhotiques ($r = 0,29$; $p = 0,07$). L'étude a été menée sur une cohorte de 40 patients dont 16 non cirrhotiques, 18 cirrhotiques, et 6 sains.

En 2004, Nakashige *et al.* (172) montraient une diminution du débit portal chez des patients atteints de cirrhose et d'hépatites chroniques par rapport à des patients sains (respectivement 0,88 \pm 0,39 mL.min⁻¹.mL⁻¹ et 0,97 \pm 0,33 mL.min⁻¹.mL⁻¹ contre 1,32 \pm 0,34 mL.min⁻¹.mL⁻¹ pour le groupe de foie sains). Chez un groupe de patient atteint de tumeurs hépatiques, ils ont établi une corrélation modérée ($r = 0,55$, $p = 0,014$) entre l'aire de fibrose et le débit portal à partir de la méthode des pentes. L'étude était basée sur une cohorte de 43 sujets dont (1 VHB+, 7 VHC+, 1 VHB+ - VHC+, 4 cirrhotiques à VHB et 20 cirrhotiques à VHC). Parmi les 24 sujets cirrhotiques (17 Child A, 4 Child B, 3 Child C). Les débits portaux mesurés pour chaque stade sont : 0,95 \pm 0,43 mL.min⁻¹.mL⁻¹ pour Child A, 0,79 \pm 7 mL.min⁻¹.mL⁻¹ pour Child B, 0,46 \pm 9 mL.min⁻¹.mL⁻¹ pour Child C. Enfin, ils ont montré que le flux portal diminuait significativement entre les sujets Child A et les sujets Child C ($p = 0,045$).

En 2006, Hashimoto *et al.* (174) ont réalisés une étude de corrélation entre le degré de sévérité de pathologies hépatiques chroniques et le degré de fibrose associé. Les paramètres de perfusion ont été estimés sur une cohorte de 48 patients répartis selon le grade de sévérité de leur atteinte cirrhotique avec la classification Child-Pugh plus un groupe de patient sain (10 sains, 21 Child A, 10 Child B, 7 Child C). Ils ont montrés que le flux sanguin total diminuait quand le stade de sévérité augmentait (103,9 \pm 18 mL.min⁻¹.100g⁻¹ chez le groupe sain, 95,1 \pm 24 mL.min⁻¹.100g⁻¹ pour le groupe Child A, 86,7 \pm 29 mL.min⁻¹.100g⁻¹ pour le groupe Child B, 75,5 \pm 6,5 mL.min⁻¹.100g⁻¹ pour le groupe Child C) ainsi qu'une augmentation de la fraction artérielle (18,6 \pm 8,3 % pour le groupe Child A, 29,8 \pm 11,2 % pour le groupe Child B, 40,2 \pm 11,1% pour le groupe Child C). Après des comparatifs avec les résultats histologiques sur un groupe de 20 individus, ils établirent une corrélation entre le degré de fibrose et la fraction artérielle selon la droite de régression $y = 3,303 + 0,388 x$; $R^2 = 0,588$; $p < 0,05$. En revanche, ils n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne le temps de transit moyen. Dans cette étude, les paramètres quantitatifs de la perfusion ont été obtenus par déconvolution.

Tab. II-17 : Récapitulatifs des résultats de 5 publications majeures sur l'étude de la perfusion dans les hépatopathies chroniques (cirrhose + fibrose)

	Miles <i>et al</i> (175)	Blomley <i>et al</i> (177)	Van Beers <i>et al</i> (178)	Nakashige <i>et al</i> (172)	Hashimoto <i>et al</i> (174)
Population	10 cirrhotiques + 5 sains	7 patients cirrhotiques + 19 sains	40 patients (18 cirrhotiques, 16 hépatites chroniques et 6 sains)	33 patients (9 hépatites, 24 cirrhotiques dont 17 Child A, 4 Child B, 3 Child C)	48 patients (10 Child A, 21 Child B, 7 Child C)
Modèle utilisé	Pentes	Pentes	Mono compartimental	Pentes	Mono compartimental
Fraction Artérielle (%)	65% (cirrhose) 32% (contrôle)	/	41 ± 27 (cirrhose) 19 ± 6 (hépatite) 17 ± 16 (contrôle)	/	18,6 ± 8,3 (Child A) 29,8 ± 11,2 (Child B) 40,2 ± 11,1 (Child C)
Débit artériel mL.min⁻¹.100mL⁻¹ ou mL.min⁻¹.100g⁻¹	36 (cirrhose) 17 (contrôle)	25 (cirrhose) 19 (contrôle)	/	/	/
Débit portal mL.min⁻¹.100mL⁻¹ ou mL.min⁻¹.100g⁻¹	17 contre 34 pour le groupe control.	43 contre 93 dans le groupe control.	/	132 ± 34 (contrôle) 97 ± 33 (hépatite) 95 ± 43 (Child A) 79 ± 7 (Child B) 46 ± 9 (Child C)	/
Flux sanguin total mL.min⁻¹.100mL⁻¹ ou mL.min⁻¹.100g⁻¹	/	/	67 ± 23 (cirrhose) 98 ± 36 (hépatite) 108 ± 34 (contrôle)	/	103,9 ± 19 (sains) 95,1 ± 24 (Child A) 86,7 ± 29 (Child B) 75,5 ± 6,5 (Child C)
TTM (sec)	/	/	51 ± 79 (cirrhose) 17 ± 8 (hépatite) 16 ± 5 (contrôle)	/	Pas de différences significatives.
Corrélation	Diminution flux portal et augmentation flux artériel dans cirrhose (p < 0,02). Augmentation fraction artérielle dans cirrhose (p < 0,005).	Diminution flux portal et augmentation flux artériel avec cirrhose.	Augmentation fraction artérielle avec degré sévérité (r = 0,59 ; p > 0,001) Augmentation TTM avec degré sévérité (r = 0,7 ; p < 0,001) Diminution flux sanguin avec degré de sévérité. (r = -0,55 p < 0,001)	Flux portal diminue significativement entre sujet Child A et sujet Child C (p = 0,045) Corrélation entre l'aire de fibrose et le débit portal (r = 0,55 ; p = 0,014).	Corrélation entre degré de fibrose (histologique) et fraction artérielle. y = 3,303 + 0,388 x, r ² = 0,588 ; p < 0,05. Différences significatives entre les classes Child pour la fraction artérielle (p < 0,05)

Les avantages qu'offre le scanner en termes de résolution que ce soit spatiale dans les trois directions et temporelle avec la possibilité d'acquérir un volume sans dépasser la seconde ont permis d'obtenir à la fois une mesure dynamique suffisante pour suivre l'évolution d'un traceur dans le temps tout en ayant une qualité d'image satisfaisante pour permettre une analyse post acquisition.

Chapitre 2: Quantification non-invasive des hépatopathies chroniques: Etat de l'art

Quantification non-invasive de la fibrose hépatique - TDM de *perfusion pour la quantification de la fibrose*

Ces avantages ont permis, dès l'année 1993, d'obtenir les premières informations fonctionnelles sur la perfusion hépatique en TDM limitée à l'obtention des débits artériels et portales avec une méthode d'analyse fondée sur la méthode des pentes. Un autre avantage qu'offre le scanner est d'offrir une relation linéaire entre l'atténuation mesurée en UH et la concentration en traceur associée. Ceci a permis l'obtention des courbes d'évolution en traceur en fonction du temps et l'utilisation de modèles de cinétique du traceur pour obtenir des paramètres de perfusion supplémentaires tel que le temps de transit moyen et le volume de distribution. Les études décrites précédemment ont montré qu'au-delà des méthodes d'imagerie hépatique conventionnelles, l'étude fonctionnelle de la perfusion hépatique en TDM présente un potentiel dans le dépistage de pathologies hépatiques chroniques.

Cependant, la TDM n'est pas totalement non invasive et son irradiation est une limitation importante ne permettant pas l'étude sur le volume hépatique dans sa totalité en raison de l'augmentation excessive de la dose. Des développements sont en cours pour diminuer les doses sans altérer la qualité de l'image. Pour les mêmes raisons, le temps de suivi et le nombre d'acquisition total sont limités. De plus, malgré les améliorations apportées au niveau des agents de contrastes iodés (non-ioniques, iso-osmolaires) ils demeurent tout de même néphrotoxiques et peuvent engendrer des réactions allergiques.

Le caractère non-invasif de l'IRM, qui utilise des rayonnements non ionisants ou au sujet de la tolérance vis-à-vis des agents de contraste, ainsi que les progrès récents dont l'IRM a pu bénéficier en terme de résolution temporelle grâce notamment à l'imagerie parallèle et au développement de séquences volumiques ultra-rapides ont progressivement contribué à substituer l'IRM à la TDM dans les études de perfusion tissulaire hépatique.

II.B.5/ IRM DE PERFUSION POUR LA QUANTIFICATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE

Contrairement à l'IRM de perfusion cérébrale, les méthodes permettant la quantification de la perfusion tissulaire hépatique utilisent le rehaussement de contraste en pondération T_1 obtenu après administration d'un agent de contraste paramagnétique utilisé comme traceur. Ce type d'imagerie est mieux connue sous sa terminologie anglo-saxonne: Dynamic-Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging ; DCE-MR imaging. La modélisation de la cinétique du premier passage de ce traceur, via un modèle pharmacocinétique permet ensuite la quantification des paramètres quantitatifs de perfusion. Les variations de relaxivités ($R_{1\text{post}} - R_{1\text{pre}}$) induites par l'agent paramagnétique peuvent être considérée proportionnelles à sa concentration (c) selon :

$$R_{1\text{post}} = R_{1\text{pre}} + R_1 \times c$$

Eq. II-52

où R_1 est la relaxivité propre à l'agent de contraste exprimée en $\text{sec}^{-1} \cdot (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})^{-1}$.

Contrairement à la tomodensitométrie ou le signal varie linéairement avec la concentration en traceur, le signal IRM ne varie pas toujours linéairement avec la relaxivité du traceur. En revanche, la linéarité de la relation entre l'intensité du signal et le T_1 dépend grandement du paramétrage de la séquence. La relation liant l'intensité du signal en fonction du temps de relaxation T_1 à avec une séquence de type FLASH T_1 est :

$$S = \kappa\rho \times \frac{\sin \alpha \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right)}{(1 - \cos \alpha) e^{-\frac{TR}{T_1}}} \times e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

Eq. II-53

En 2002, Materne *et al* (179) validaient chez le lapin (New Zealand white rabbits) une méthode pour quantifier la perfusion tissulaire hépatique en IRM. L'acquisition dynamique était fondée sur une séquence de type Turbo-FLASH précédée d'un pulse non-sélectif à 90° . Pour lever les problèmes de non-linéarité du signal par rapport à la concentration en traceur mais aussi pour choisir l'angle de bascule de la séquence, ils réalisaient une étude préliminaire leur permettant d'obtenir une calibration entre $1/T_1$ et l'intensité du signal en faisant l'acquisition à différents angles de bascule de 47 tubes d'eau salée dopée avec différentes concentrations de GD-DTPA. Cette étude leur permettait de choisir l'angle de bascule à utiliser pour l'acquisition dynamique. Ils en déduisaient ensuite une relation à partir d'un ajustement polynomial et choisissaient un angle à 45° , compromis entre des angles élevées

favorisant la linéarité de la relation au dépend de la sensibilité de la séquence favorisée par des petits angles.

Pour la modélisation, ils ont utilisés un modèle mono-compartimental à double entrée qu'ils validaient *in-vivo* chez le lapin par une étude comparative avec des microsphères marquées au Scandium (^{46}Sc) utilisée comme référence. De bonnes corrélations entre les paramètres de perfusion quantifiés en IRM et la technique de référence ont été déterminées permettant de conclure que ce modèle (mono-compartimental à double entrée) pouvait être utilisé en IRM pour quantifier le flux artériel et portal, le volume de distribution et le temps de transit moyen du traceur.

En 2003, Van Beers *et al.* (163) ont cherché à évaluer l'apport de l'IRM de perfusion hépatique pour l'évaluation de la capillarisation des sinusoides associée à l'évolution de la fibrose hépatique. Pour cela ils ont utilisés un modèle de lapin de type New Zealand white rabbit. La fibrose hépatique était induite chimiquement par l'administration de cholestérol et de diethylstilbestrol. Le même protocole que celui mis en place précédemment par leur équipe (Modèle + acquisition) était utilisé (179).

A travers cette étude, ils souhaitaient mettre en évidence l'effet du traceur. Pour cela, ils ont utilisés 3 traceurs différents incluant un traceur à faible poids moléculaire (0,56 KDa) de type Gd-DOTA ayant une AMM chez l'homme : le Dotarem (*Guerbet, Roissy, France*) et deux agents de contraste expérimentaux à haut poids moléculaire : le P792 et le P717. (6,47 KDa et 52 KDa respectivement).

Les auteurs ont montrés une diminution significative du volume de distribution des agents de contraste à haut poids moléculaire dans la fibrose ($7,8 \pm 1,7\%$ vs. $10,1 \pm 1,8\%$; $p = 0,038$ pour le P792 et $6,2 \pm 2,1\%$ vs. $9,7 \pm 1,6\%$; $p = 0,007$ pour le P717) et une augmentation significative du temps de transit moyen de l'agent à faible poids moléculaire dans la fibrose ($15,9 \pm 8,0\%$ vs. $8,8 \pm 2,6\%$; $p = 0,015$).

Ils ont également obtenu une corrélation entre la clairance d'un fluorophore: l'ICG (indocyanine green) avec le volume de distribution des agents à haut poids moléculaires et une corrélation inverse entre le volume de distribution du P717 et la quantité de collagène quantifiée histologiquement.

Ils conclurent que les modifications de la microcirculation engendrée par la capillarisation des sinusoides au cours de la fibrose hépatique peuvent être mesurées en IRM de perfusion.

En 2008, Hagiwara *et al* (164) transposaient chez l'homme à 1,5 T une technique de quantification de la perfusion hépatique et furent les premiers à évaluer cette méthode en IRM pour la détection des fibroses hépatiques avancées. De la même manière que pour les études réalisées chez le lapin, ils paramétraient une séquence d'acquisition dynamique basée sur une séquence Turbo-Flash 3D. Les auteurs privilégiaient une acquisition leur permettant de couvrir le volume hépatique entier à la résolution temporelle. Ainsi entre 36 et 40 coupes coronales étaient acquises avec une résolution temporelle comprise entre 3,3 et 5 secondes. L'angle de bascule était de 9° . L'acquisition dynamique durait 2 minutes et était réalisée en multi-apnées.

Chapitre 2: Quantification non-invasive des hépatopathies chroniques: Etat de l'art

Quantification non-invasive de la fibrose hépatique - IRM de perfusion pour la quantification de la fibrose

Le modèle cinétique utilisé était le même que pour les études précédentes (163,179). Le Magnevist était utilisé comme traceur (entre 8 et 10 mL à 5 mL.s⁻¹). A partir d'une étude antérieure réalisée par cette équipe *in-vitro* et *in-vivo* (180), une relation linéaire entre la concentration en traceur (c) et l'intensité du signal pour la gamme de concentration utilisée selon la relation suivante était considérée :

$$c = k \frac{(S - S_0)}{S_0}$$

Eq. II-54

où S est l'intensité du signal après injection, S₀ l'intensité du signal avant injection et k une constante d'échelle déterminée expérimentalement valant 0,395 pour le foie et 0,201 pour le sang.

La validation a été faite sur une cohorte de 27 patients dont 7 patients contrôles et 20 patients porteurs d'hépatopathies chroniques. La méthode de référence pour la quantification de la fibrose était l'histologie avec la classification de Batts et Ludwig. Les résultats des études réalisées sur le lapin étaient confirmés en rapportant une augmentation du flux artériel, de l'index de perfusion hépatique, du volume de distribution du TTM et en parallèle une diminution du flux portal avec l'avancé de la fibrose.

Les variations de ces paramètres étaient significatives entre les stades F0 et les stades F1-F3 pour le volume de distribution et le TTM et entre les stades F0 et le stade F4 pour tous les paramètres. Par l'intermédiaire d'une étude ROC, ils analysaient les performances diagnostiques de chaque paramètre de perfusion quantifiés pour la détection d'une fibrose avancée (stade \geq F3). Ils concluaient une fois encore que l'IRM de perfusion sur le foie entier était réalisable et que les paramètres de perfusion quantifiables par l'intermédiaire de cette imagerie pouvaient potentiellement être utilisés comme biomarqueurs de la fibrose hépatique. Ils ajoutaient qu'en mettant à profit le développement des techniques de recalage d'images et en présentant les résultats de cette méthodes sous formes de cartographies paramétrique, l'imagerie de perfusion pourrait devenir un outil clinique pour l'évaluation des hépatopathies chroniques.

Les performances diagnostiques démontrées par ces auteurs au cours de leur étude sont indiqués dans le tableau Tab. II-18.

Tab. II-18 : Performances diagnostiques des paramètres de perfusion pour le diagnostic de la fibrose avancées (stade $\geq F3$) selon l'étude de Hagiwara et al. (164).

Parameter	Threshold Value	Area under the Receiver Operating Characteristic Curve		Sensitivity (%)		Specificity (%)	
		Estimate	95% Confidence Interval	Estimate	95% Confidence Interval	Estimate	95% Confidence Interval
F_0 (mL/100 g/min)	≥ 5.86	0.791	0.592, 0.922	84.6 (11/13)	54.5, 97.6	71.4 (10/14)	41.9, 91.4
F_p (mL/100 g/min)	≤ 36.90	0.648	0.442, 0.820	30.8 (4/13)	9.3, 61.4	100 (14/14)	76.7, 100
F_s (mL/100 g/min)	≤ 43.60	0.610	0.405, 0.790	30.8 (4/13)	9.3, 61.4	100 (14/14)	76.7, 100
ART (%)	≥ 6.74	0.769	0.568, 0.908	92.3 (12/13)	63.9, 98.7	64.3 (9/14)	35.2, 87.1
PV (%)	≤ 92.61	0.769	0.568, 0.908	92.3 (12/13)	63.9, 98.7	64.3 (9/14)	35.2, 87.1
MTT (sec)	≥ 12.79	0.775	0.574, 0.911	76.9 (10/13)	46.2, 94.7	71.4 (10/14)	41.9, 91.4
DV (%)	≥ 21.05	0.824	0.630, 0.942	76.9 (10/13)	46.2, 94.7	78.6 (11/14)	49.2, 95.1

Note.—Table displays the test criterion and associated area under the receiver operating characteristic curve, as well as the threshold value for each predictor observed to maximize the average of sensitivity and specificity for diagnosis of fibrosis stage ≥ 3 . Data in parentheses are the raw data from which sensitivity and specificity were calculated.

En 2010, Patel *et al* (167) couplait pour la première fois l'imagerie de perfusion à l'IVIM (décrit dans le paragraphe I.B.3.2) pour le diagnostic de la cirrhose hépatique. Les performances diagnostiques des paramètres de perfusion ayant déjà été présentées précédemment en même temps que les paramètres IVIM, nous ne nous attarderons pas sur la description de cette étude. Le protocole d'acquisition était issu de celui élaboré lors de l'étude d'Hagiwara *et al.* (164) et les résultats issues de cette étude confirmaient les résultats précédents.

Ces études montrent l'aspect prometteur de l'IRM de perfusion hépatique pour la quantification non-invasive de la fibrose et confirment les modifications des paramètres de perfusion intervenant au cours de l'évolution de la fibrose déjà observées en TDM de perfusion. Comme en témoigne le nombre relativement restreint d'études à ce sujet, l'IRM de perfusion a longtemps souffert des verrous propres à l'utilisation de l'IRM pour ce type d'imagerie. Ces verrous sont principalement liés au besoin d'atteindre des résolutions temporelles élevées (de l'ordre de la seconde) difficilement atteignable en IRM en gardant une résolution spatiale suffisante ainsi qu'à la non-linéarité de la relation entre l'intensité du signal et la concentration en agent de contraste qui nécessite des calibrations préalables. Néanmoins, avec les progrès techniques important dont l'IRM a pu récemment bénéficier que ce soit au niveau de l'imagerie parallèle ou du développement des séquence 3D ultra-rapide et spécifiques à l'imagerie de l'abdomen, l'IRM de perfusion est aujourd'hui réalisable. D'autres verrous, non spécifique à l'IRM, résidant dans la complexité du post-traitement associé à cette technique tels que la modélisation numérique ou encore le recalage des images ont aussi contribué à freiner son développement.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H *et al.* A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-84.
- (2) Bedogni G, Miglioli L, Masutti F *et al.* Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
- (3) Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:462-468.
- (4) Bernsmeier C. *Forum Med Suisse.* 2011;11:53-57
- (5) Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Non alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004;8:861-879
- (6) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C *et al.* Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-689.
- (7) Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM *et al.* Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1761-1766.
- (8) Schindhelm RK, Diamant M, Heine RJ. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease risk. *Curr Diab Rep* 2007;7:181-187.
- (9) French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
- (10) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.
- (11) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G *et al.* Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-173.
- (12) Cadranet JF, Rufat P, Degos F *et al.* Practices of liver biopsy in France: results of prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-481.
- (13) Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR *et al.* The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:568-571.
- (14) Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, *et al.* Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
- (15) Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
- (16) Couinaud C. *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales.* Masson et Cie, édit., Paris 1957

- (17) S Naveau, A Balian, G Perlemuter *et al.* Hépatogastro-entérologie. Elsevier Masson, 2003.111-112.
- (18) Repère Médical, Numéro 8, Dossier intitulé : Les cirrhoses.
- (19) Frexinos J, Buscail L, Staumont G *et al.* Hépatogastro-entérologie proctologie pour le praticien. Elsevier Masson, 2004, 5ème édition.507-508.
- (20) Morard I, Negro F, Fibroses hépatiques: progression et régression. Revue Médicale Suisse, 2008.
- (21) Giostra E, Rubbia-Brandt L. Fibrose hépatique. Revue Médicale Suisse, 2003;578(22801).
- (22) Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée - cirrhoses. 2008
- (23) Anderson RN, Smith BL, 2001. Deaths: leading causes for 2001. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 52:1-85.
- (24) Lee SS. L'hypertension portale. Principe Fondamentaux de Gastro-entérologie 14:590-96.
- (25) Moirand R. Conférence à l'université de médecine Rennes 1 - L'hypertension portale, 1998.
- (26) Société Nationale Française de Gastro-Entérologie – Conférences de consensus sur l'hypertension portale – Complication de l'hypertension portale chez l'adulte. 2003.
- (27) Wong F, Blendis L. Ascite. Principe Fondamentaux de Gastro-entérologie 14:599-604.
- (28) Scholtze D, Hartmeier S, Müllhaupt B. Ascite et cirrhose hépatique : Comment traiter? Forum Med Suisse 2006;6:237-243.
- (29) Worobetz LJ. Encéphalopathie hépatique. Principe Fondamentaux de Gastro-entérologie 14:605-09.
- (30) Worobetz LJ. Néoplasme du foie. Principe Fondamentaux de Gastro-entérologie. 14:621-622.
- (31) Société Nationale Française de GastroEntérologie – Cancer du foie. 1999.
- (32) Heathcote J. Cirrhose du foie. Principe Fondamentaux de Gastro-entérologie 14:599-604.
- (33) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. The Liver and portal hypertension. Child CG (Ed). Philadelphia: WB Saunders. 1964;50-64.
- (34) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varicies. Br J Surg 1973;60:646-649.
- (35) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis:summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003;37:1202-1219.
- (36) Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis 2004;24:3-20.

- (37) Contos MJ, Choudhury J, Mills AS *et al.* The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:481-500.
- (38) Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ *et al.* Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol* 2004;35:196-199.
- (39) Fassio E, Alvarez E, Dominguez N *et al.* Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826.
- (40) Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2042-2044
- (41) Marcos A, Fisher RA, Ham JM *et al.* Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* 2000;69:2410-2415
- (42) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- (43) Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647-1654.
- (44) Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995;104:23-31.
- (45) Marceau P, Biron S, Hould FS *et al.* Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517.
- (46) Hilden M, Christoffersen P, Juhl E *et al.* Liver histology in a 'normal' population - examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:593-597.
- (47) Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:335-348.
- (48). Benhamou JP, Erlinger S. *Maladies du foie et des voies biliaires*. 5ème édition. Paris Flammarion Médecine Sciences, 2007, p58.
- (49) Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007;91:1125-1149.
- (50) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114:842-845.
- (51) Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France : results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-481

- (52) Brown KE, Janney CG. Liver Biopsy : indications, technique, complications and interpretation. Bacon DBA, Di Bisceglie, editors. Liver diseases : diagnosis and management. New York : Churchill Livingstone, 2000:47-75.
- (53) Callard P, Sibony M. Comment traiter une biopsie hépatique ? La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie, Groupe METAVIR. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris 2000:2-12.
- (54) Degott C. La biopsie hépatique. Act Med Int-Gastroentérol 1991;8:135-137.
- (55) Colombo M, Del Ninno E, de Franchis R *et al.* Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsie : superiority of the Tru Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. Gastroenterology 1988;95:487-489.
- (56) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G *et al.* Complications following percutaneous liver biopsy. A multicenter retrospective study on 68,276 biopsies. J Hepatol 1986;2:165-173.
- (57) Knodell RG, Ishak RG, Black WC *et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1:431-435.
- (58) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41:1313-1321.
- (59) McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR *et al.* A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. Gastroenterology 1990;99:1396-1400.
- (60) Minuk GY, Sutherland LR, Wiseman DA *et al.* Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. Gastroenterology 1987;92:290-293
- (61) Poynard T, Lebec D. The inconvenience of investigations used in hepatology: patients' and hepatologists' opinions. Liver 1982;2:369-375.
- (62) Rayssiguier R, Bonny C, Abergel A *et al.* Pratique et attentes des médecins généralistes en matière d'hépatite C dans la région Auvergne (résumé). Gastroenterol Clin Biol 2000;24:818.
- (63) Purcell E.M, Torrey H.C, Pound R.V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid, Physical Review;1946;69:37-38.
- (64) Bloembergen N, Purcell E.M, Pound R.V. Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. Physical Review 1948;73:679-746.
- (65) Bloch F, Nuclear Induction, Physical Review 1946;70:460-473.

- (66) Fullerton GD, Cameron IL, Ord VA. Frequency dependence of magnetic resonance spin-lattice relaxation of protons in biological materials. *Radiology*. 1984;151:135-138.
- (67) Hahn E.L. Spin echoes. *Physical Review* 1950;80:580-594.
- (68) Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 1986;3:823-833.
- (69) Haase A, Frahm J, Matthaei D *et al.* FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance* 1986;67:258-266.
- (70) Hricak H, Williams RD, Moon KL *et al.* Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the kidney : renal masses. *Radiology* 1983;147:765-772.
- (71) Soila KP, Viamonte M, Starewicz PM. Chemical shift misregistration effect in magnetic resonance imaging. *Radiology* 1984;153:819-820.
- (72) Mansfield P. Real-time echo-planar imaging by NMR. *Br Med Bull*. 1984;40:187-190.
- (73) Rzedzian R, Doyle M, Mansfield P *et al.* Echo planar imaging in paediatrics: real-time-nuclear magnetic resonance. *Ann Radiol (Paris)*. 1984;27:182-186.
- (74) Poynard T, Ratzu V, Naveau S *et al.* The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*;2005;4:10.
- (75) Poynard T, Lassailly G, Diaz E *et al.* Performance of Biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in Patients with Severe Obesity: Meta Analysis of Individual Patient Data. *PLoS ONE* 2012;7:e30325.
- (76) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- (77) Ratzu V, Giral P, Charlotte F *et al.* Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-1123.
- (78) Palekar NA, Naus R, Larson SP *et al.* Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease *Liver Int* 2006;26:151-156.
- (79) Foster KJ, Dewbury KC, Griffith AH *et al.* The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver. *Br J Radiol* 1980;53:440-442
- (80) Debongnie JC, Pauls C, Fievez M *et al.* Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut* 1981;22:130-135

- (81) Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD *et al.* Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:13-15.
- (82) Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A *et al.* One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-1122.
- (83) Mottin CC, Moretto M, Padoin AV *et al.* The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:635-637.
- (84) Strauss S, Gavish E, Gottlieb P *et al.* Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:320-323.
- (85) Webb M, Oren R, Santo M *et al.* Quantification de la steatose hepatique à l'aide d'un nouvel et pratique index echographique. *Journal de Radiologie* 2007;88:1430-1441.
- (86) Xia MF, Yan HM, He WY *et al.* Standardized Ultrasound Hepatic/Renal Ratio and Hepatic Attenuation Rate to Quantify Liver Fat Content: An Improvement Method. *Obesity* 2011;20:444-452.
- (87) Graif M, Yanuka M, Baraz M *et al.* Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: Correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol* 2000;35:319-324.
- (88) Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D *et al.* Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International* 2012.
- (89) Limanond P, SS Raman, Lassman C *et al.* Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Related Liver Donors: Correlation between CT and Histologic Findings. *Radiology* 2004;230:276-280.
- (90) Park SH, Kim PN, Kim KW *et al.* Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Use of CT for Quantitative and Qualitative Assessment. *Radiology* 2006;239:105-112.
- (91) Kodama Y, Chaan S, Tsung T *et al.* Comparison of CT Methods for Determining the Fat Content of the Liver. *AJR* 2007;188:1307-1312.
- (92) Lee SW, Park SH, Kim KW *et al.* Unenhanced CT for Assessment of Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Comparison of Visual Grading with Liver Attenuation Index. *Radiology* 2007;244:479-485.
- (93) Liu ZJ, Gong JP, Yan LN. Quantitative Estimation of the Degree of Hepatic Macrovesicular Steatosis in a Disease-Free Population: A Single-Center Experience in Mainland China. *Liver transplantation* 2009;15:1605-1612.
- (94) Shores NJ, Link K, Fernandez A *et al.* Non-contrasted Computed Tomography for the Accurate Measurement of Liver Steatosis in Obese Patients. *Dig Dis Sci* 2011;56:2145-2151.

- (95) Park YS, Park SH, Lee SS *et al.* Biopsy-proven Nonsteatotic Liver in Adults: Estimation of Reference Range for Difference in Attenuation between the Liver and the Spleen at Nonenhanced CT. *Radiology* 2011;258:760-766.
- (96) Lee SS, Park SH, Kim HJ *et al.* Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *Journal of Hepatology* 2010;52:579-585
- (97) Bohte AE, Van Werven JR Bipat S *et al.* The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis *Eur Radiol.* 2011;21:87-97.
- (98) Qayyum A Goh SH, Kakar S *et al.* Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: Comparison of out-of-phase gradient echo and fat-saturated fast spin-echo techniques – Initial experience. *Radiology* 2005;237:507-511.
- (99) Machann J, Thamer C, Schnoedt B *et al.* Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat selective MRI and volume-localized 1H MR spectroscopy. *MRM* 2006;55:913-917.
- (100) Springer F, Machann J, Schwenger NF *et al.* Quantitative Assessment of Intrahepatic Lipids Using Fat-Selective Imaging With Spectral Spatial Excitation and In-/Opposed-Phase Gradient Echo Imaging Techniques Within a Study Population of Extremely Obese Patients - Feasibility on a Short, Wide-Bore MR Scanner. *Invest Radiol* 2010;45:484-490.
- (101) Springer F, Eehalt S, Sommer J, *et al.* Assessment of relevant hepatic steatosis in obese adolescents by rapid fat-selective GRE imaging with spatial-spectral excitation: a quantitative comparison with spectroscopic findings. *Eur Radiol.* 2011;21:816-822.
- (102) Rinella ME, McCarthy R, Thakrar K *et al.* Dual-Echo, Chemical Shift Gradient-Echo Magnetic Resonance Imaging to Quantify Hepatic Steatosis: Implications for Living Liver Donation. *Liver Transplantation* 2003;9:851-856.
- (103) Bahl M, Qayyum A, Westphalen AC *et al.* Liver Steatosis: Investigation of Opposed-Phase T1-weighted Liver MR Signal Intensity Loss and Visceral Fat Measurement as Biomarkers. *Radiology* 2008;249:160-166.
- (104) Yoshimitsu K, Kuroda Y, Nakamuta M *et al.* Noninvasive Estimation of Hepatic Steatosis Using Plain CT vs. Chemical-Shift MR Imaging: Significance for Living Donors *J Magn Reson Imaging* 2008;28:678-684.
- (105) Borra RJH, Salo S, Dean K *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Rapid Evaluation of Liver Fat Content with In-Phase and Out-of-Phase MR Imaging. *Radiology* 2009;250:130-136.

- (106) Mennesson N, Dumortier J, Hervieu V *et al.* Liver Steatosis Quantification Using Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Comparative Study With Liver Biopsy. *J Comput Assist Tomogr* 2009;672-677.
- (107) Leporq B, Ratiney H, Cavassila S *et al.* Fat content quantification errors using multiple gradient echo imaging: A phantom and simulation study. ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting, Stockholm, Sweden, 2010.
- (108) De Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM *et al.* MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology*. 2004;230:652-659.
- (109) Salichon MR, Guy G, Rousselot D *et al.* Composition des 3 types de foie gras : oie, canard mulard et canard de Barbarie 1994 *Ann Zootech*;43:213-220.
- (110) Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, *et al.* In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR Biomed* 2010.
- (111) O'Regan DP, Callaghan MF, Wylezinska-Arridge M, *et al.* Liver fat content and T2*: simultaneous measurement by using breathhold multi-echo MR imaging at 3.0 T-feasibility. *Radiology* 2008;247:550-557.
- (112) Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, *et al.* Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display-early experience. *Radiology* 2005;237:1048-1055.
- (113) Guiu B, Petit JM, Loffroy R, *et al.* Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 2009;250:95-102.
- (114) Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease:diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multi-echo gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 2009;251:67-76.
- (115) Reeder SB, Wen Z, Yu H, *et al.* Multicoil Dixon chemical species separation with an iterative least-squares estimation method. *Magn Reson Med* 2004;51:35-45.
- (116) Reeder S, Pineda A, Wen Z, *et al.* Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): application with fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med* 2005;54:636-644.
- (117) Dixon W. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984;153:189-194.
- (118) Glover G. Multipoint Dixon technique for water and fat proton and susceptibility imaging. *J Magn Reson Imaging* 1991;1:521-530.

- (119) Pineda A, Reeder S, Wen Z *et al.* Cramer-Rao bounds for three-point decomposition of water and fat. *Magn Reson Med* 2005;54:625-635.
- (120) Reeder SB, McKenzie CA, Pineda AR, *et al.* Water-fat separation with IDEAL gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:644-652.
- (121) Liu CY, McKenzie CA, Yu H *et al.* Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from T1 and noise. *Magn Reson Med* 2007;58:354-364
- (122) Deoni SC, Rutt BK, Peters TM. Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magn Reson Med* 2003;49:515-526.
- (123) Yu H, McKenzie CA, Shimakawa A, *et al.* Multi-echo reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T2* estimation. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1153-1161
- (124) Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA *et al.* Multiecho water-fat separation and simultaneous R2* estimation with multifrequency fat spectrum modeling. *Magn Reson Med.* 2008;60:1122-1134.
- (125) Reeder SB, Robson PM, Yu H, *et al.* Quantification of hepatic steatosis with MRI: the effects of accurate fat spectral modeling. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:1332-1339
- (126) Yu H, Shimakawa A, Hines CD *et al.* Combination of complex-based and magnitude based multiecho water-fat separation for accurate quantification of fat-fraction. *Magn Reson Med* 2011;66:199-206.
- (127) Meisamy S, Hines C, Hamilton G, *et al.* Quantification of hepatic steatosis using T1 independent, T2* corrected MRI with spectral modeling of fat: a blinded comparison with MR spectroscopy. *Radiology* 2011;258:767-775.
- (128) Middleton M , Hamilton G , Bydder M *et al.* How much fat is under the water peak in liver fat MR spectroscopy? (abstr). In: *Proceedings of the Seventeenth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2009;4331.
- (129) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-1075.
- (130) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-526.
- (131) Calès P, Oberti F, Michalak S *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology.* 2005;42:1373-1381.

- (132) Battista S, Bar F, Pollet C *et al.* HEPASCOPE: a decision-support system for the identification, clinical staging and functional assessment of hepatopathies. *Ann Ital Med Int.* 1999;14:20-28.
- (133) Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
- (134) Sterling LK, Lissen E, Clumeck N *et al.* for the APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
- (135) Nguyen-Khac E. Le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique par l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore. Réunion du réseau Hépatologie-Picardie 2005.
- (136) Site internet : www.hepatoweb.com, Espace Innovation/Fibroscan
- (137) Castéra L, Vergniol J, Foucher J *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
- (138) Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
- (139) Marcellin P, Ziol M, Bedossa P *et al.* Non_invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-247.
- (140) Beaugrand M, Ziol M, Sandrin L *et al.* Une nouvelle méthode non-invasive de quantification de la fibrose hépatique : l'élastométrie impulsionnelle. Journée francophone de Pathologie digestive 28ème édition, 2004, Communication orale.
- (141) Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A *et al.* Intérêt de l'élastographie impulsionnelle pour l'évaluation de la fibrose hépatique au cours des maladies cholestatiques chroniques. *Gastro-Entérologie Clinique et Biologique* 2005;29.
- (142) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J *et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan®): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-408.
- (143) Ganne-Carrié N, Ziol M, de Lédinghen V *et al.* Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-1517.
- (144) Fiedrich-Rust M, Ong MF, Martens S *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis : a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974
- (145) Haute Autorité de Santé. Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques - Synthèse, conclusion et perspectives. Décembre 2006.

- (146) Huwart L, Sempoux C, Salameh N *et al.* Liver fibrosis : Non invasive assessment with MR-Elastography versus Aspartate Amino-transferase to Platelet ratio index. *Radiology* 2007;245:458-466.
- (147) Milot L, Grenier D, Pilleul F *et al.* Elastographie par IRM. *Journal de radiologie* 2008;91:71-73.
- (148) Rouvière O, Yin M, Dresner MA *et al.* MR elastography of the liver : preliminary results. *Radiology* 2006;240:440-448.
- (149) Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ *et al.* A preliminary assessment of liver fibrosis with Magnetic Resonance Elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207-1213.
- (150) Wang Y, Ganger DR, Levitsky J *et al.* Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: Comparison of magnetic resonance elastography (MRE) and diffusion-weighted imaging (DWI). *AJR* 2011;196:553-561.
- (151) Kim BH, Lee JM, Lee YJ *et al.* MR Elastography for Noninvasive Assessment of Hepatic Fibrosis: Experience From a Tertiary Center in Asia. *J. Magn. Reson. Imaging* 2011;34:1110-1116
- (152) Rustogi R, Horowitz J, Harmath C *et al.* Accuracy of MR Elastography and Anatomic MR Imaging Features in the Diagnosis of Severe Hepatic Fibrosis and Cirrhosis. *J. Magn. Reson. Imaging* 2012;35:1356-1364.
- (153) Huwart L, Van beers BE *et al.* MR elastography. *Gastro-Entérologie Clinique et Biologique* 2008;32:68-72.
- (154) Salameh N, Larrat B, Abarca-Quinones J *et al.* Early detection of steatohepatitis in fatty rat liver by using MR elastography. *Radiology* 2009;253:90-97.
- (155) Grenier N. IRM de diffusion en pathologie abdominale : un nouvel outil clinique ? *Journal de Radiologie* 2004;85:717-719.
- (156) Mürtz P, Flacke S, Trâber F *et al.* Abdomen ; diffusion weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology* 2002;224:258-264.
- (157) Aube C, Racineux PX, Lebigot J *et al.* Diagnostic et quantification de la fibrose hépatique par IRM de diffusion: résultats préliminaires. *Journal de Radiologie* 2004;85:301-306.
- (158) Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K *et al.* Apparent Diffusion Coefficient Measurements with Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Hepatic Fibrosis. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005;22:80-85.

- (159) Olivie D, Audet P, Eliat PA *et al.* Evaluation par IRM multiparamétrique (perfusion et diffusion) de l'atteinte fibreuse dans les hépatopathies virales C. Congrès SFR 2007.
- (160) Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:658-665.
- (161) Taouli B, Chouli M, Martin AJ *et al.* Chronic Hepatitis: Role of Diffusion-Weighted Imaging and Diffusion Tensor Imaging for the Diagnosis of Liver Fibrosis and Inflammation. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008;28:89-95.
- (162) Taouli B, Tolia AJ, Losada M *et al.* Diffusion-Weighted MRI for Quantification of Liver Fibrosis: Preliminary Experience. *AJR* 2007;189:799-806.
- (163) Van Beers BE, Materne R, Annet L *et al.* Capillarization of the Sinusoids in Liver Fibrosis: Noninvasive Assessment With Contrast-Enhanced MRI in the Rabbit. *Magn Reson Med* 2003;49:692-699.
- (164) Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS *et al.* Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging - initial experience. *Radiology* 2008;246:926-34.
- (165) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D *et al.* Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
- (166) Luciani A, Vignaud A, Cavet M *et al.* Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology*. 2008;249:891-899.
- (167) Patel J, Sigmund EE, Rusinek H *et al.* Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast enhanced MRI alone and in combination: Preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:589-600.
- (168) Chow AM, Gao DS, Fan SJ *et al.* Liver Fibrosis: An Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Study. *J. Magn. Reson. Imaging* 2012;36:159-167.
- (169) Dijkstra H, Baron P, Kappert P *et al.* Effects of microperfusion in hepatic diffusion weighted imaging. *Eur Radiol*. 2012;22:891-899.
- (170) Wiart M. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de la perfusion cérébrale, modélisation de la cinétique d'un produit de contraste pour la quantification de la perfusion. Thèse présentée devant l'Université Claude Bernard Lyon 1, 2000, N°ordre:236-2000.
- (171) Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie 2ème édition 2002, ISBN 2294003861, 9782294003868, p. 53-57.
- (172) Nakashige A, Horiguchi J, Tamura A *et al.* Quantitative measurement of hepatic portal perfusion by multidetector row CT with compensation for respiratory misregistration. *British Journal of Radiology* 2004;70:728-734.

- (173) Bader TR, Grabenwöger F, Prokesch RW *et al.* Measurement of hepatic perfusion with dynamic computed tomography, assessment of normal values and comparison of two methods to compensate for motion artifacts. *Invest Radiol* 2000;35:539-547.
- (174) Hashimoto K, Murakami T, Dono K *et al.* Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: The usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncology Reports* 2006;16:677-683.
- (175) Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology* 1993;188:405-411.
- (176) Cuenod CA, Leconte I, Siauve N *et al.* Deconvolution technique for measuring tissue perfusion by dynamic CT: application to normal and metastatic liver. *Acad Radiol* 2002;9:205-211.
- (177) Blomley MJ, Coulden R, Dawson P, *et al.* Liver perfusion studied with ultrafast CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:424-433.
- (178) Van Beers BE, Leconte I, Materne R *et al.* Hepatic Perfusion Parameters in Chronic Liver Disease: Dynamic CT Measurements Correlated with Disease Severity. *AJR* 2001;176:667-673
- (179) Materne R, Smith AM, Peeters F *et al.* Assessment of Hepatic Perfusion Parameters With Dynamic MRI. *Magn Reson Med* 2002;47:135-142.
- (180) Bokacheva L, Rusinek H, Chen Q, *et al.* Quantitative determination of Gd-DTPA concentration in T1-weighted MR renography studies. *Magn Reson Med* 2007;57:1012-1018

III. DEVELOPPEMENTS REALISES

Introduction

L'objectif de ces travaux de thèse était de proposer un développement méthodologique associant l'acquisition et le traitement associé permettant une quantification non-invasive de la fibrose d'une part et de la stéatose d'autre part pour le diagnostic et le suivi des hépatopathies chroniques. Le développement a d'abord été mené à 1,5 T puis à 3,0 T.

La quantification de la stéatose et de la fibrose sont indissociable pour le suivi d'un patient. Nous présenterons successivement les développements réalisés:

- pour la quantification fiable de la stéatose.
- pour la quantification de la fibrose hépatique par imagerie dynamique de perfusion et avec la méthode IVIM.

Enfin, décrivons l'étude mise en place pour le diagnostic des hépatopathies chroniques mettant en œuvre toutes les méthodes précédemment décrite.

III.A: Quantification de la stéatose

III.A.1/ Identification des facteurs biaisant la quantification de la graisse et quantification de l'erreur commise en multi-écho.

Pour quantifier la graisse intra-hépatique, nous avons optés pour une approche fondée sur une acquisition en écho de gradient sensible au déplacement chimique de second type.

Un premier travail a consisté à quantifier les erreurs commises sur la quantification de la fraction volumique de graisse calculable à partir d'une séquence multi-écho de gradient en lien avec les facteurs confondants, biaisant la quantification absolue de la graisse (nous avons détaillé ces facteurs dans le paragraphe II.A.3.2.1).

Ces travaux étaient fondés sur des simulations et une étude in-vitro réalisée sur un fantôme eau-graisse.

Ce travail a été présenté sous forme de communication affichée à la conférence annuelle de l'ISMRM-ESMRMB à Stockholm en 2010. Ce travail a été récompensé par le poster award, 3rd place, de l'ISMRM dans la catégorie "Body imaging" (*cf. p. 326*).

**Fat content quantification errors using multiple gradient echo
imaging: a phantom and simulation study.**

--

B. Leporq, H. Ratiney, S. Cavasilla, F. Pilleul, O. Beuf.

--

Communication affichée présentée à la conférence annuelle de

L'ISMRM-ESMRMB

Mai 2010, Stockholm, Suède



Fat content quantification errors using multiple gradient echo imaging: A phantom and simulation study

B. Laporq¹, H. Ratiney¹, S. Cavassila¹, F. Pilleul^{1,2}, O. Beuf¹

¹Université de Lyon, CREATIS-LRMN, CNRS UMR 5220, Inserm U630, INSA-Lyon, UCBL Lyon 1, Villeurbanne, FRANCE

²Hospices Civils de Lyon, Department of digestive imaging, CHU Edouard Herriot, Lyon, FRANCE

Introduction

The incidence increase of obesity, diabetes and lipid metabolism disorders involved an epidemic increase of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD). NAFLD can evolve to Non-Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) and may lead to liver fibrosis up to cirrhosis from which complications involve 15,000 deaths per year in France [1-2]. A clinical follow-up of NAFLD evolution would be very valuable.

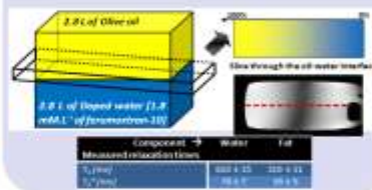
While the histology after liver biopsy is the gold standard for liver steatosis assessment, inherent risk, interobserver variability and sampling errors of this method are inappropriate. Several MR quantification methods have been proposed for liver fat content quantification including ¹H spectroscopy, in- and out-of-phase dual-gradient echo, three-point Dixon IDEAL or multiple gradient echoes [3-6]. This work investigated fat content quantification error using different models based on multiple gradient echo imaging. This work presents some computer simulations and phantom study.

Method

MR-acquisitions

Parameter	2D-FIASH Dixon Dual echo	2D-FIASH Multiple echo
Imaging device	Siemens Magnetom Symphony 3.0T	
Resolution (mm)	2,50/4,75	0 x 2,58 with 1.2, 1.2
Repetition time (ms)	128	219
Flip Angle (degree)	78	15/70°
TR / Matrix (mm/line)	2048/96 / 2048/96	
Use of Gz (mm/line)	0	8
Orientation	Acial plane	
Number of (kx, ky)²	400	300

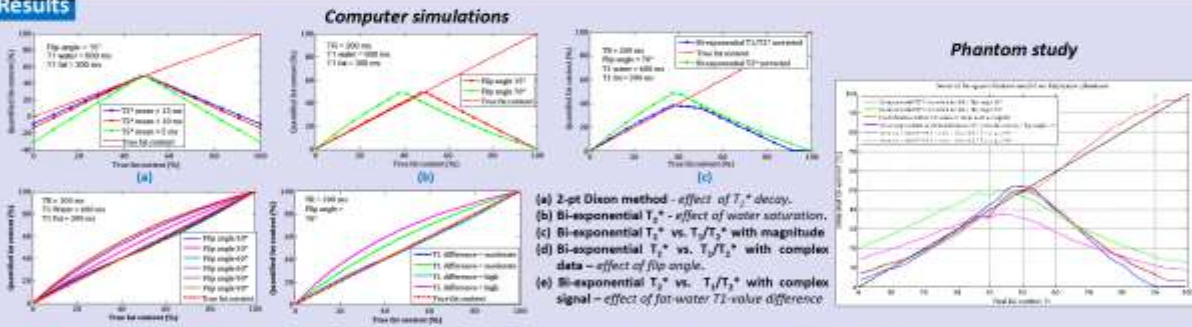
Phantom study



Computer simulations

Tested effects	Varying Parameters	Values
T ₂ [*] signal decay	Mean tissue T ₂ [*] -value	10/15/20 ms
Water component saturation	Fat and Water T ₂ [*] -value difference	300/500 ms
MR-Sequence	Flip Angle	15/70° 30/60/90°

Results



Computer simulations

Simulations showed a systematic underestimation of fat content with 2-pt-Dixon method (a) when liver T₂^{*}-values decrease. The Mean Relative Error (MRE) between estimated and true fat content was estimated at 16, 28 and 36 % for 15, 10 and 5 ms mean T₂^{*}-values respectively. Bi-exponential T₂^{*}-corrected model (b) with a 15° flip angle reduced this error to 8%. However, with a 70° flip angle (T₁W), quantification accuracy decreased while fat and water T₂^{*}-value difference increased. For example, an overestimation of fat by 22% was observed with 300 ms T₂^{*}-value difference.

Based on T₁W multiple gradient echoes magnitude image, bi-exponential T₁/T₂^{*} corrected model (c) allowed a better correction of fat quantification for 0 to 40% fat contents. For higher fat content, the quantification is not improved compared to bi-exponential T₂^{*}-corrected model. Using complex images, simulations (d,e) showed a very good correction of fat quantification using bi-exponential T₁/T₂^{*} corrected model with MRE < 5%. Quantification accuracy was not influenced by flip angle values or fat and water T₂^{*}-value difference. Moreover, it removed dominant component ambiguity induced by magnitude signals.

Phantom study

Results from phantom study confirmed simulation results and showed a good fat quantification accuracy with bi-exponential T₂^{*}-model using PD magnitude images (12.1% MRE). With T₁W magnitude images, fat content was overestimated (20.4% MRE). Bi-exponential T₁/T₂^{*} model do not improve fat content estimation (19.4% MRE). The mono-exponential multi-spectral model applied on PD_ρ acquisition showed 10.4% MRE.

Discussion

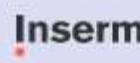
Fat quantification accuracy with 2-pt Dixon method was limited due to T₂^{*} decay and could become ineffective in presence of iron overload or at 3T where T₂^{*}-values decreased. Bi-exponential T₂^{*}-corrected or T₂^{*}- and T₁-corrected models using multiple-echo acquisitions and taking into account T₂^{*} and proton density of fat and water components independently improved the quantification accuracy.

T₂^{*}-value difference between fat and water (close to 250 ms at 1.5T) [7] involve fat quantification error (close to 20%) due to water saturation effect when T₁W multiple-echo acquisition is used. PD_ρ acquisition is a straightforward solution to reduce associated fat quantification errors. However, at 3T, this error may become non-negligible because of the higher fat and water T₂^{*}-value difference (close to 430 ms) [7].

Our results showed that using complex signals from multiple gradient echoes associated to bi-exponential T₁/T₂^{*}-corrected model could be a suitable alternative to remove the dominant component ambiguity as well as induced T₂^{*} decay and water saturation errors.

References

¹Wieckowska A et al. Hepatology 2007;46:582-58. ²HAS – Guide affection longue durée – Cirrhoses 2008. ³Thomas EL et al. Gut 2005;54:122-127. ⁴Hussain HK et al. Radiology 2005;237:1048-1055. ⁵Liu CY et al. MRM 2007;58:354-64. ⁶D’regan DP et al. Radiology 2008;247:550-57. ⁷Guio B et al. J Radiol 2007;88:1845-53.



III.A.2/ Développement d'une méthode de quantification et validation in-vivo à 1,5 et 3,0T

Dans le paragraphe précédent, nous avons identifié les facteurs biaisant la quantification de la graisse en IRM à partir d'une séquence multi-écho de gradient, et d'autre part, quantifié leur impact sur la quantification.

Trois facteurs principaux ont été identifiés:

- La décroissance en T_2^* qui entraîne une sous-estimation de la fraction de graisse, d'autant plus importante que le T_2^* est court (pouvant devenir très problématique en cas de surcharge ferrique, souvent co-associée à la stéatose hépatique).
- Les effets de saturation dus à la différence de T_1 eau-graisse, entraînant une surestimation de la fraction de graisse, d'autant plus important que cette différence augmente (pouvant devenir problématique à 3,0 T où cette différence augmente en raison de l'augmentation du T_1 du tissu hépatique mais aussi dans certaines pathologies comme la cirrhose où une élévation du T_1 a été rapportée).
- L'ambiguïté de composante dominante, due à la reconstruction des images en magnitude. Ce problème peut être gênant pour quantifier des taux de graisse supérieur à 50 % mais n'est pas majeur dans le cadre de la quantification de la graisse intra-hépatique, les taux de graisse supérieurs à 50% étant exceptionnels.

Suite à ce travail, une première méthode de quantification de la graisse a été développée à 1,5 T. Cette méthode utilisait:

- Une séquence multi-écho, multi-angle avec utilisation des images de phase et de magnitude afin de reconstruire la partie réelle du signal et de lever le problème d'ambiguïté de composante dominante.
- Un modèle bi-exponentiel à 6 paramètres intégrant indépendamment le T_1 et le T_2^* de l'eau et de la graisse pour corriger à la fois les effets de saturation et les effets de la décroissance T_2^*
- Une correction de la densité protonique de l'eau par rapport à celle de la graisse pour quantifier une fraction surfacique/volumique de graisse.

Néanmoins, cette méthode n'était pas pleinement satisfaisante pour trois raisons:

- Le modèle ne considérait que les protons du groupe méthyle (CH_2 à 1,3 ppm) ce qui entraîne d'une part une sous-estimation de la quantité de lipides, leur spectre n'étant pas composé d'une seule résonance mais de plusieurs résonances (cf. II.A.3.2). L'autre effet nuisible étant la non prise en compte des interférences graisse-graisse pouvant entraîner une sous-estimation des T_2^* , notamment celui des lipides, et ainsi apporter un nouveau biais.

Chapitre.3: Developpements réalisés

Quantification de la stéatose

- Le modèle comportant 6 paramètres, nécessitait une forte connaissance *a-priori*, en raison d'un degré de liberté important. Ceci avait pour conséquence de limiter la robustesse de l'algorithme face aux variations de temps de relaxation, fréquentes sur un foie pathologique (effet paramagnétique d'une surcharge ferrique, augmentation des temps de relaxations au cours d'une fibrose avancées). Une autre conséquence était la diminution des performances de l'algorithme face au bruit, notamment pour les faibles ou fortes concentrations de graisse. Enfin, une dernière conséquence était l'augmentation du nombre d'écho nécessaire pour le calcul, ce qui entraîne inévitablement un allongement du temps d'acquisition réduisant la marge de manœuvre pour couvrir le foie entier tout en bénéficiant d'une résolution spatiale acceptable le tout en restant compatible avec l'apnée.
- Enfin, l'utilisation des images de phase pour la levée de l'ambiguïté de composante dominante n'était pas forcément souple pour une application clinique et diminuait les performances de la méthode face au bruit, face aux inhomogénéités B_0 . De plus, les courants de Foucault pouvaient induire des déphasages difficilement contrôlable, biaisant la reconstruction de l'image de signal réel.

Ainsi un nouvel algorithme de quantification a été développé pour prendre en compte ces défauts. Ce dernier intègre les 5 composantes spectrales principales des lipides par précalibration, utilise une mesure du T_1 indépendante de l'eau et des lipides et ne nécessite que les images de magnitude pour la levée de l'ambiguïté de composante dominante.

Sa description ainsi que sa validation à 1.5 et 3.0 T sont présentés à travers l'article suivant soumis dans le journal "European Radiology".

Liver fat volume fraction quantification with fat and water T_1 and T_2^* estimation and accounting for NMR multiple components in patient with chronic liver disease at 1.5 and 3.0T

--

B.Leporq¹, H.Ratiney¹, F. Pilleul^{1,2}, O.Beuf¹

--

Article original soumis dans le journal

European Radiology

¹*Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; UCBL; Villeurbanne, France*

²*Hospices Civils de Lyon; Département d'imagerie digestive; CHU Edouard Herriot; Lyon, France*

ABSTRACT

Aim was to validate a magnitude-based method, transposable on any imaging system and for all current clinical fields (1.5 T and 3.0 T) for Fat Volume Fraction (FVF) quantification in the liver without dominant component ambiguity problem.

MR imaging was performed at 1.5 and 3.0T using a multiple-angle multiple-gradient echo acquisition. A quantification algorithm correcting for relaxation time effects using a disjointed estimation of T_1 and T_2^* of fat and water and accounting for the NMR spectrum of fat was developed. Validations were performed at 1.5 and 3.0T on fat-water emulsion and compared with ^1H -MRS, then, *in-vivo*, in a prospective comparative study with histology.

Phantom study showed a good agreement between MRI method and MRS. MR-estimated FVF and histological results were strongly correlated and FVF allowed the diagnosis of a mild (cut-off = 5.5 %) and a moderate steatosis (cut-off = 15.2 %) with a sensitivity/specificity of 100%.

FVF could be a relevant biomarker for the clinical follow-up of patient with or at risk of NAFLD and to follow steatosis in patients with others chronic liver diseases. Because of disjointed fat and water relaxation times estimates, this method could potentially detect iron with or without fat as well as cirrhosis.

Keywords: MRI, fat quantification, NAFLD, NASH, chronic liver diseases.

INTRODUCTION

In the past decade, the incidence rise of obesity, particularly of childhood obesity [1,2], diabetes and lipid metabolism disorders involved an epidemic increase of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD) prevalence which was estimated at 33.6 % in the USA [3] and between 20 and 30 % in Europe [4,5]. In Western countries, NAFLD is the most common cause of chronic liver disease [6]. In about 20 % of cases, NAFLD progress to its aggressive form known as Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH) and characterized by inflammation and fibrosis in addition to steatosis. Many of these patients may progress to cirrhosis, the end-stage of liver fibrosis, and complications such as hepatic decompensation, portal hypertension and hepatocellular carcinoma (HCC) are linked to growing public health concerns. A study has shown that the risk of HCC was high in patients with NAFLD and that 7% of the patients with NAFLD-related cirrhosis developed HCC over a 10 year period [7]. HCC has been also reported in patients with NAFLD without fibrosis or cirrhosis, suggesting the direct carcinogenic effect of hepatic fat [8]. Moreover, it has been shown that steatosis may reduce the efficiency of antiviral therapy and accelerate disease progression in patient with C hepatitis [9].

While histology after liver biopsy is the gold standard for liver steatosis assessment, inherent risk with a recognized morbidity and mortality renders this method unsuitable and problematic for longitudinal clinical monitoring on children [10,11]. Furthermore, liver biopsies have other limitations such as cost, inter-observer variability and sampling errors [12,13]. For these reasons, non-invasive and cost effective quantification methods are needed for an accurate quantification of liver fat content.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a promising imaging modality for the assessment of fat content, thanks to its sensitivity to the presence of fat. This arises due to difference in chemical shift between fat and water proton. Proton (^1H) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) is considered as the gold standard amongst all imaging modalities [14] and its specificity/sensitivity has been demonstrated to be higher than other imaging modalities such as X-ray CT and ultrasound [15]. Nevertheless, MRS may be prone to sampling error because quantification is typically realized on a single voxel. A variety of non-invasive quantification methods using MRI have been proposed for liver fat content quantification. The two-point Dixon method was first proposed [16-21]. These methods were limited by the inability to correct the confounding factors including the T_2^* decay, the T_1 related-bias and the complex NMR spectrum of fat which may impair fat content quantification [22]. Other methods such as methods based on low flip angle three-point Dixon acquisitions [23-24] have been developed to both take into account the T_2^* -decay between two states (In Phase (IP) and out of phase (OP)) and to reduce T_1 saturation effect. These methods are correcting for T_2^* -decay by using a single T_2^* estimation including both water and fat, that may induce error when the difference of T_2^* between fat and water is significant [24]. Multiple gradient echo acquisition with dual T_2^* calculation was reported but this method does not correct for T_1 -related bias and multiple NMR components of fat [25]. Then, low-flip angle multipoint method using IDEAL fat-water separation algorithm was introduced, taking into account the NMR spectrum of fat in addition to the other confounding factors

[26-28]. Recently, a complex-based multipoint method was proposed using IDEAL fat-water separation algorithm to solve the dominant component ambiguities problem and thus offering a fat quantification over a full dynamic range of 0-100 % [29-31]. This latter technique, available today only on GEHC MR systems, allows an accurate estimation of the fat fraction and is still currently under investigation.

The aim of this study was to validate a magnitude-based multipoint method, easily transposable on any imaging system and for all current clinical fields for Fat Volume Fraction (FVF) quantification in the liver without dominant component ambiguity. Based on a multiple-angle and multiple gradient echo acquisitions, we present a method correcting for T_2^* and T_1 effect using a T_2^* - and T_1 -values estimation for fat and water components and accounting for the complex NMR spectrum using a precalibration procedure and resolving the dominant component ambiguity for a FVF quantification on a dynamic range of 0 to 100 %. Validations of the describe method were then performed (i) on fat-water emulsion phantom at 1.5 and 3.0 T and compared with ^1H MRS; (ii) in-vivo at 1.5 T and 3.0 T in a prospective comparative study with histology in a group of 28 patients with chronic liver diseases.

MATERIAL AND METHODS

MRI FVF quantification algorithm

This algorithm was developed on Matlab r2010a (The MathWorks, Natick, MA, USA). It is composed of fourth step.

In a first step, separation of fat and water transversal magnetization (M_{0xyf} and M_{0xyw}) was repeated for each weighting (angles) including the T_2^* estimation of both components from the multiple echoes and images. This procedure was achieved using a 4-parameters interference bi-exponential model integrating the modeling of five fat resonances (at 0.9, (1.3 + 1.6), (2.1 + 2.25), 4.2 and 5.3 ppm) as described by Hamilton *et al* [32]. The 2.75 ppm CH_2 peak was neglected because it contributes to only 0.6% of the total fat and is rarely seen in-vivo. The following equation describes the model used:

$$S(\text{TE}) = \text{real} \left(\mathbf{M}_{0xyw} \times e^{-\frac{\text{TE}}{T_2^*w}} + \left(\mathbf{M}_{0xyf} \times e^{-\frac{\text{TE}}{T_2^*f}} \times \sum_{n=1}^5 C_n e^{2\pi i f_n \text{TE}} \right) \right)$$

Eq.1

$S(\text{TE})$ represents the signal intensity according to the echo time, T_2^*w and T_2^*f are the estimated T_2^* of water and fat component respectively. C_n are coefficients representing the part of signal given by the modeled fat resonance n over the total fat signal with $C_1 = 0.047$, $C_2 = 0.039$, $C_3 = 0.12$, $C_4 = 0.706$ and $C_5 = 0.088$. f_n corresponds to the chemical shift between water and each modeled fat resonance n in Hz with ($f_1 = -64.6$ Hz, $f_2 = 63.8$ Hz, $f_3 = 332$ Hz, $f_4 = 432$ Hz, $f_5 = 485$ Hz at 3.0T and $f_1 = -32.3$ Hz, $f_2 = 31.9$ Hz, $f_3 = 166$ Hz, $f_4 = 216$ Hz, $f_5 = 242$ Hz at 1.5T).

To benefit from the best Signal-to-Noise Ratio (SNR), fit procedure was first performed from T_1 -weighted images then, T_2^* -values obtained are retained and used as *a-priori* values for the next steps of the optimization procedure realized with the others weighting. In case of very small fat content (inferior to 3%), the fitting procedure may not converge and fat T_2^* -values may decrease to the lower bound value chosen arbitrarily to 5 ms. In that case, fat T_2^* -value was fixed to 15 ms at 3.0 T and 20 ms at 1.5 T.

From this step, for each component (fat and water), a transversal magnetization value depending on the acquisition weighting was obtained.

The second step estimates the T_1 -values of each component using the transversal magnetizations obtained from the previous step (M_{0xyw} for water T_1 estimation and M_{0xyf} for fat T_1 estimation) according to the following relation:

$$M_{0xy}(\alpha) = M_0 \times \frac{\sin(\alpha) \times \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right)}{(1 - \cos(\alpha)) \times e^{-\frac{TR}{T_1}}}$$

Eq.2

$M_{0xy}(\alpha)$ represents the transversal magnetization values according to the flip angle of the considering component (fat or water), α is the variable flip angle and TR the repetition time. M_0 corresponds to the longitudinal magnetization at the origin.

As described previously, in case of very small fat content, fat proton density measured might be very small compared to water proton density and optimization procedure for fat T_1 quantification may become irrelevant. Thus, in this situation, similarity to T_2^* case, fat T_1 was assumed equal to 250 ms and 300 ms at 1.5 T and 3.0 T respectively.

In the third step, quantification of proton densities of fat and water components whose values are independent of the confounding factors such as (T_1 saturation, T_2^* decay and NMR fat spectrum complexity) was performed. This quantification was done from the multiple echoes T_1 -weighted images with the largest flip angle and best SNR. The model used was the same as described in [Eq.1] with inclusion of the T_1 expression of each component derived from the previous step. Fat and water T_2^* -values, quantified in the first step with the flip angle giving the best image SNR, were used as *a priori* to set the upper and lower bound of this parameters at the beginning of this optimization to improve the reliability of this procedure. The model is described below:

$$S(TE) = \text{real} \left(\left(\mathbf{PD}_w \times e^{-\frac{TE}{T2_w^*}} \times \frac{\sin(\alpha) \times \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1_w}}\right)}{(1 - \cos(\alpha)) \times e^{-\frac{TR}{T1_w}}} \right) + \left(\mathbf{PD}_f \times e^{-\frac{TE}{T2_f^*}} \times \frac{\sin(\alpha) \times \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1_f}}\right)}{(1 - \cos(\alpha)) \times e^{-\frac{TR}{T1_f}}} \times \sum_{n=1}^5 C_n e^{2\pi i f_n TE} \right) \right)$$

Eq.3

S(TE) represents the signal intensity according to the echo time, $T_{2_w}^*$ and $T_{2_f}^*$ are the T_2^* of water and fat component respectively, T_{1_w} and T_{1_f} are the T_1 previously estimated of water and fat component respectively. \mathbf{PD}_w and \mathbf{PD}_f are the proton densities of fat and water respectively. The FVF is then computed as follows:

$$FVF = \frac{\mathbf{PD}_f}{(k \times \mathbf{PD}_w) + \mathbf{PD}_f}$$

Eq.4

k is a scaling coefficient ($k = 0.95$) correcting for the relative difference between proton density and volume of fat and water as described by Reeder *et al.* [33].

The last step consisted in solving the dominant component ambiguity. To do this, a FVF was computed for each weighting from the first step, thus without T_1 correction. Then, FVFs were compared between themselves. If FVF increase according to the flip angle, water was considered as dominant component. On the opposite, if FVF decrease with the flip angle, fat was considered as dominant component. In this case, fat and water proton density-values computed at the end of the third step were exchanged.

In order to improve the robustness and reliability of optimization, but also to avoid any convergence to local minima, the procedure was run with a grid of pseudo-random initial conditions generated within two bounds. Each fit procedure was carried out 50 times, with 50 different initializations. Based on a pixel-by-pixel computing, 7 parametric maps (T_{1_w} , T_{1_f} , $T_{2_w}^*$, $T_{2_f}^*$, \mathbf{PD}_f , \mathbf{PD}_w and FVF) were generated.

MR Acquisition

Acquisitions were performed at 1.5 and 3.0 T. To obtain a scan duration compatible with apnea, a spoiled gradient echo sequence was privileged. Acquisitions were repeated with different flip angle to achieve the T_1 calculation.

A Magnetom Symphony (*Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany*) system with 30 mT.m^{-1} gradient amplitude was used for 1.5 T acquisitions. A 2D fast low angle shot and spoiled-gradient echo (2D FLASH) sequence was repeated twice on the liver with two flip angles: 15° and 70° . Seven slices with a 8 mm thickness in the axial plane were acquired using: 6 first Out-of-Phase (OP) echoes and 6 first In-Phase (IP) echoes; TR/TE, $219/n \times 2.38 \text{ ms}$ with $n = 1, \dots, 12$; 208×256 matrix;

244 × 400 mm² FOV; 500 Hz.pixel⁻¹ receiver bandwidth and 1 signal accumulation. Signal was collected using the circularly-polarized body and spine array coils. Total scan duration was 22 s.

3.0T acquisitions were performed on a GE Discovery MR 750 (GEHC, Milwaukee, WI, USA) system with 50 mT.m⁻¹ gradient amplitude. A 2D fast spoiled-gradient echo sequence (2D SPGR) with parallel imaging employing the Array Spatial Sensitivity Encoding Technique (ASSET) was used. SPGR sequence was repeated 4 times on the liver with 4 different flip angles: 5°, 15°, 30° and 45°. Fifteen slices of 10 mm thickness in the axial plane were acquired using four echoes: 1.10, 2.33, 3.55 and 4.78 ms; a 100 ms TR; a 256² matrix; a 410 mm² FOV; a 976 Hz.pixel⁻¹ receiver bandwidth and 2 signal accumulations. Signal was collected using a 32-channel body coil. Total scan duration was 24 s. All acquisitions were performed during breath-holding at the end of the expiration phase to improve the reproducibility between acquisitions and reduce the risk of misregistration artifacts.

Phantom study

A phantom consisting of nine fat emulsions reproducing different FVF ranging from 0 to 50 % was conceived. Emulsions were prepared in tubes of 40 mL filled with variable volumes of olive oil (0 to 20 mL), water (8.8 to 36.8 mL), surfactant (9.5 to 18.1 mL), and different concentration of agar (between 0.25 to 0.5 %). Different concentrations of gadolinium (between 0.8 to 1.6 mM) were used to dope the emulsion in order to decrease T₁-relaxation times (T₁-value around 400 ms).

MRS acquisition was performed at 3.0T using an investigational version of STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) without water suppression. A TR of 3000 ms which was 7.5 folds greater than the T₁ of emulsions to reduce T₁ effect was used. Echo time was minimal (14 ms) to reduce J-coupling artifacts. Voxel size was 1.5³ cm³ with 64 accumulations, a phase cycling of 8 and 2048 readout points.

MRS post-processing

MRS post-processing consisted of correcting spectra of each coil for the zero order phase and in combining them using a sum of squares weighting function. Combined spectra were quantified using a nonlinear least-squares algorithm that fits the time-domain signal to a Voigt model function and uses multiple random starting values and bounds [34]. Ten Voigt components were selected from 0.9 ppm to 4.7 ppm. As the 4.2 and 5.3 ppm peak was included in the large water peak, the total fat signal was calculated by summing the amplitude of the three main peaks located at 0.9, (1.3 + 1.6) and (2.1 + 2.25) ppm. To avoid bias introduction by comparing MRI to MRS, fat spectral modeling part of the models used for MRI quantification [EQ.1 and EQ.3] were modified accordingly. The water and fat amplitudes were then corrected for T₂-decay using *a-priori* knowledge of the emulsions T₂-values. T₂-value was assumed equal for all fat peaks. As for MRI, FVF was calculated according to [Eq.4].

Signal-to-noise ratio (SNR) measurement

Quantification based on optimization procedure requires a suitable SNR. SNR according to echo time at 1.5 and 3.0 T was measured. Measurements were performed on subjects without fat contents and on subjects with high fat content. Mean signal intensity was calculated on three different ROIs placed on uniform regions of the liver. Care was taken to avoid bile ducts or large vessels. Noise level was measured for each echo by calculating the standard deviation in the largest possible rectangular-shaped ROI, placed on a region with no signal intensity and free of artifacts. Location of all ROIs was the same for the entire set of echoes.

Subjects

The study protocol was approved by the local experimentation ethics committee and, informed consent was obtained from each patient. Two group of patients suspected of having chronic liver disease based on clinical and biological data (liver function tests) were enrolled. Contra-indications of MRI were the only exclusion criterion. Patients successively underwent MR imaging and liver biopsy in our department in the same day.

The 1.5T group was constituted of fifteen patients (5 women, 10 men; mean age, 52.4 ± 14.8 years; mean weight 78.3 ± 11.4 kg). The underlying etiologies of disease within this group were: 11 viral hepatitis (type B and C), 3 NASH and 2 haemochromatosis.

At 3.0T, thirteen patients (5 women, 8 men; mean age, 39.6 ± 15.0 years; mean weight, 75.7 ± 16.2 Kg) were enrolled. The underlying etiologies were 6 viral hepatitis (whose 1 type B and 4 type C and 1 co-infected with HIV), 4 NASH, 2 NAFLD and 1 cholangiopathy.

Liver biopsies were performed by percutaneous sampling of the right lobe with a 15-gauge needle. All biopsies were 1.5 cm or more in length. Tissue samples were fixed in buffered formalin and embedded in paraffin. 4 μ m thick sections were stained with hematoxylin-eosin-saffron, iron stain, and Masson trichrome reagents and evaluated by two pathologists. The histopathological evaluation was performed blinded from any clinical information.

For 1.5 T group, fibrosis was evaluated on trichrome stained slides according to the METAVIR classification [35] (*score F0*: absence of fibrosis; *score F1*: portal fibrosis; *score F2*: portal fibrosis with isolated bridges; *score F3*: fibrosis with numerous bridges without cirrhosis; *score F4*: cirrhosis).

For the 3.0 T group, fibrosis was evaluated according to METAVIR classification in case of viral hepatitis and cholangiopathy. In subject with steatosis, fibrosis was quantified according to the Brunt classification [36]. In any cases, steatosis percentage was evaluated as the number of cells with intracellular vacuoles of fat over the total number of cells on the sample. Steatosis was then stratified as follow: grade 0 (*normal*) : < 5 % of cells affected; grade 1 (*mild*): 5-33 %; grade 2 (*moderate*): 34-66 % and grade 3 (*severe*) > 66 %.

Statistical analysis

To evaluate the performance of our method to diagnose an histological mild steatosis (grade 1) and a moderate steatosis (grade 2), a receiver operating characteristics (ROC) analysis was performed. To do this, FVF quantification was performed on ROIs placed by an experienced radiologist (F.P. 12 years of postgraduate experience in body imaging) blinded from any clinical information and histological results. For all subject, eight square-shaped Regions Of Interest (ROI) (12.7 cm^3 each) were placed on the anterior and posterior parts of the liver from 4 different slices levels. Bile ducts and vascular trunk were carefully avoided.

For grade 1 diagnosis, cut-off point used was the 5.5 % suggested by the results of the study of Szczepaniak *et al.* [3]. For grade 2 diagnosis, cut-off point was optimized for best sensibility and specificity. For comparison purpose, this ROC analysis was repeated with and without T_1 correction. All comparisons were performed using the nonparametric Wilcoxon's test and correlations were established using the nonparametric method of Spearman's rank correlation coefficient.

RESULTS

Phantom study

The contribution over total fat signal for the three main resonating groups taken into account for MRS quantification was $4.6 \pm 4.2 \%$, $80.7 \pm 6.1 \%$ and $14.3 \pm 7.8 \%$ for the 0.9, 1.3 and 2.1 ppm peaks respectively. At 3.0 T, mean T_2^* -values for water and fat were $38.9 \pm 20.2 \text{ ms}$ and $6.9 \pm 1.6 \text{ ms}$ respectively. Mean T_1 -values for water and fat were $425 \pm 36.4 \text{ ms}$ and $192 \pm 23.3 \text{ ms}$ respectively. At 1.5 T, mean T_2^* -values for water and fat were found to be higher than at 3.0T: $53.8 \pm 28.5 \text{ ms}$ and $12.1 \pm 6.1 \text{ ms}$ respectively. T_1 -value of water was found similar with $430 \pm 10.1 \text{ ms}$ compared to 3.0 T whereas fat T_1 -value was found higher with $371 \pm 10.6 \text{ ms}$. Linear regression between MRI quantified PDFF and MRS quantified PDFF on the nine fat emulsions showed a good agreement between these methods with a slope equal to 0.96 and 0.97 at 3.0T and 1.5T respectively; and intercept equal to 0.15 and 0.33 at 3.0T and 1.5T respectively ($R^2 = 0.99$; $p < 0.001$) (Fig.1).

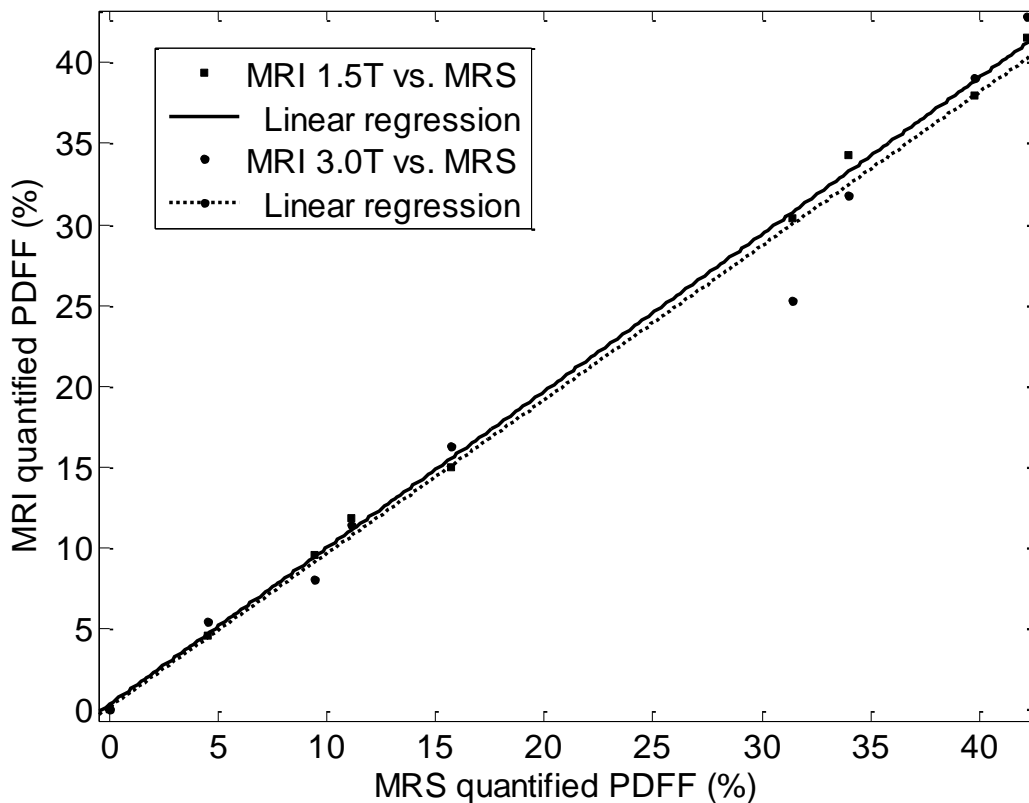


Fig.1: Linear regression between proton density fat fraction (PDFF) quantified with the MRI-based method at 1.5 and 3.0 T and MRS from the nine fat emulsion mimicking fat fraction ranging from 0 to 50%.

Subjects

Among the 15 patients enrolled at 1.5 T, the histological results were as follows: 4 patients were scored F0, 3 patients scored F1, 3 patients scored F2, 2 patients scored F3 and 3 patients were scored F4 for fibrosis analysis according to the METAVIR classification. Regarding hepatic steatosis analysis, 7 subjects were scored grade 0; 4 scored grade 1 (mean: $27.5 \pm 5\%$); 3 scored grade 2 (mean: $46.5 \pm 5.8\%$) and 1 scored grade 3 (90%). Repartition of METAVIR scores according to the grade of steatosis were as follow: 2 F0, 2 F1, 1 F2, and 2 scored F4 for grade 0; 2 F0, 1 F2 and 1 scored F3 for grade 1; 1 F1, 1 F3 and 1 scored F4 for grade 2 then 1 scored F2 for the grade 3.

Among the 3.0 T group, 1 patient was scored F0, 3 patients scored F1, 1 patient scored F2 and 1 scored F3 according to the METAVIR classification. For patients with NAFLD, 2 were scored grade 0, 3 were scored grade 2 and 1 scored grade 3 according to the Brunt classification.

About steatosis analysis 7 were scored grade 0, 2 scored grade 1 (mean: $25 \pm 7.1\%$) and 4 scored grade 2 (mean: $42.5 \pm 5.0\%$).

In-vivo results

SNR measurements were summarized in Tab.1. For all images acquired at 3.0 T, we did not observed dielectric resonance effects. A set of multi-echo native images acquired at 3.0 T is shown in Fig.2.

Tab.1: Comparisons of SNR at 1.5 T and 3.0 T measured on patients without fat content and with a large fat content. SNR was measured on T1-weighted ($T1_w$) and DP-weighted (DP_w) image. Best and worst SNR measured for each case (w/o and w. high fat content) are reported corresponding to the first OP and last IP images in patients without fat content and on the first IP and last OP images in patients with fat content.

	Subject without fat content				Subject with high fat content			
	1 st OP echo		Last IP echo		1 st IP echo		Last OP echo	
B₀ field	T1_w	PD_w	T1_w	PD_w	T1_w	PD_w	T1_w	PD_w
1.5T	75	49	51	30	72	45	39	21
3.0T	300	95	250	77	300	101	45	35

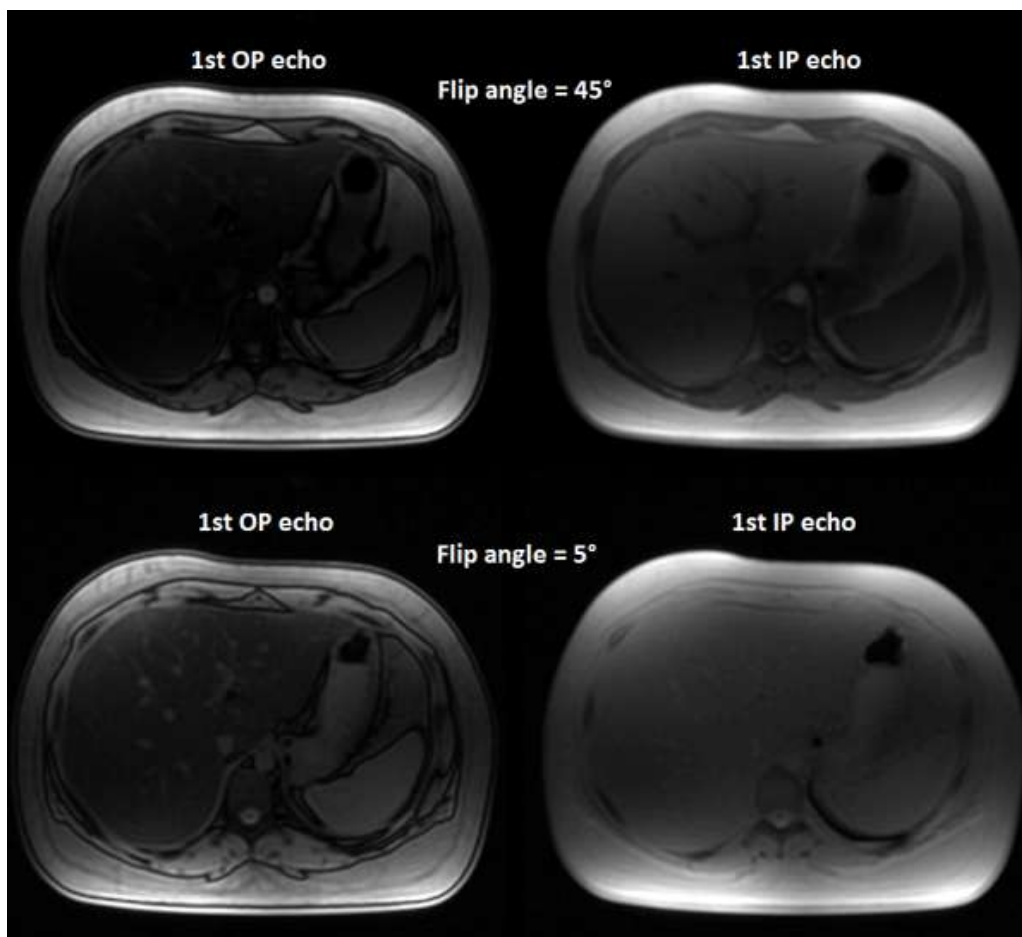


Fig.2: First OP and IP images acquired with 2 different weightings (PD-weighted with 5° flip angle and T₁-weighted with 45° flip angle) acquired at 3.0 T on a 19 years old woman with a NASH.

An illustration of a ROI-based quantification achieved with the presented FVF quantification algorithm is shown in Fig.3. FVF stratified according to the grade of steatosis with and without T_1 correction at 1.5 and 3.0 T were summarized in Tab.2.

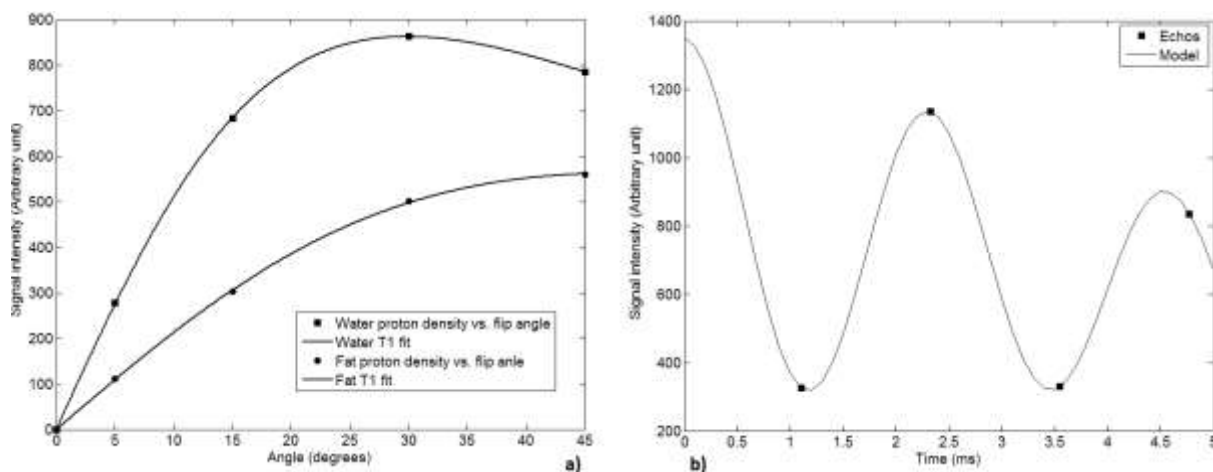


Fig.3: a) T_1 fit for both water and fat components achieved from respective proton density corrected for T_2^ and measured at different flip angle at 3.0T. T_1 -values measured were 703 and 250 ms for water and fat component respectively. b) Data fit using the 4-parameters dual T_2^* bi-exponential model including the T_1 correction from estimated fat and water T_1 -values and including the NMR spectrum of fat from multiple-echo T_1 -weighted acquisition (flip angle = 45°) on a 44 year-old man with a NASH. Estimated FVF was equal to 28.4 %. Water and fat T_2^* -values were 17.3 and 44.8 ms respectively.*

Tab.2: Mean FVF quantified with and without T_1 correction from the 1.5 and 3.0 T groups stratified according to the histological grade of steatosis.

Grade of steatosis	FVF (%) 1.5T		FVF (%) 3.0T	
	With T_1 correction	Without T_1 correction	With T_1 correction	Without T_1 correction
Grade 0	2.0 ± 0.8	3.0 ± 1.7	1.9 ± 0.5	2.9 ± 0.9
Grade 1	11 ± 2.6	18 ± 4.7	11.7 ± 5.0	19.1 ± 8.9
Grade 2	19 ± 3.6	29 ± 3.4	23.8 ± 4.5	37.6 ± 5.9
Grade 3	28.5	43.0		

Without any T_1 -correction, quantified FVF were found systematically and significantly higher ($p < 0.001$) than with T_1 -correction, even for low flip angle. Based on measurements at 1.5 and 3.0 T from ROIs placed on abdominal subcutaneous fat region on FVF maps, mean FVF of subcutaneous fat was 92.1 ± 3.4 % (Fig.4).

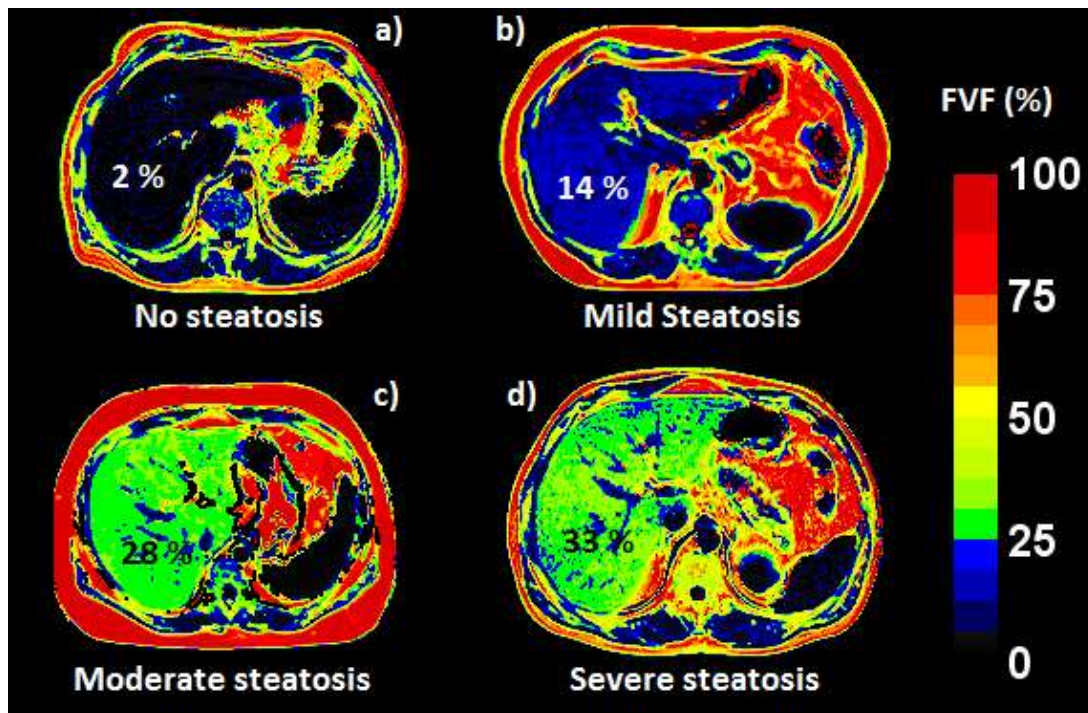


Fig.4: FVF-maps computed in: (a) a 49 years-old man with cirrhosis and grade 0 steatosis; (b) a 53 years-old woman with NAFLD (grade 1 steatosis and grade 0 according to the Brunt classification); (c) a 19 years-old women with a NASH (grade 2 steatosis and grade 2 according to the Brunt classification); (d) a 58 years-old man with a NASH (grade 3 steatosis and F2 according to the METAVIR classification). (b) and (c) FVF-maps were obtained at 3.0 T whereas (a) and (d) were obtained at 1.5 T.

Quantified FVF were found to be strongly correlated with histology (Spearman coefficient = 0.99, $p < 0.001$; 0.98, $p < 0.001$ and 0.96, $p < 0.001$ at 1.5, 3.0 T and for all subjects respectively) (Fig.5).

About ROC analysis, a FVF of 5.5 % taken as cut-off gave the best sensitivity and specificity for the diagnosis of a mild steatosis. For the diagnosis of a moderate steatosis, the optimized cut-off was 15.2 %. Using the same cut-off values, specificity of this method decreased when the T_1 correction was not achieved. Performances were summarized in Tab.3. At 1.5 T, mean T_2^* -values calculated on all subjects were: 23.0 ± 3.8 ms and 30.5 ± 17.8 ms for water and fat component respectively. Mean T_1 -values were 612 ± 79 ms and 227 ± 46 ms for fat and water component respectively. Regarding relaxation times measured at 3.0 T, mean T_2^* -values were 22.1 ± 5.0 ms and 23.9 ± 9.9 ms for water and fat component respectively. Mean T_1 were 767 ± 186 ms and 277 ± 77 ms for water and fat component respectively. Using the same ROIs as used to measure FVF on subcutaneous fat tissue, mean T_1 -values of subcutaneous fat was 351 ± 36 ms and 392 ± 81 ms at 1.5 T and 3.0 T respectively. Both water and fat T_1 -values were found significantly higher at 3.0 T than at 1.5 T ($p < 0.001$ and $p < 0.05$ respectively) whereas fat T_2^* -values were found significantly lower at 3.0 T than at 1.5 T ($p <$

Chapitre.3: Developpements réalisés
Quantification de la stéatose

0.001). No significant differences were found between both magnetic field intensities for water T_2^* -values.

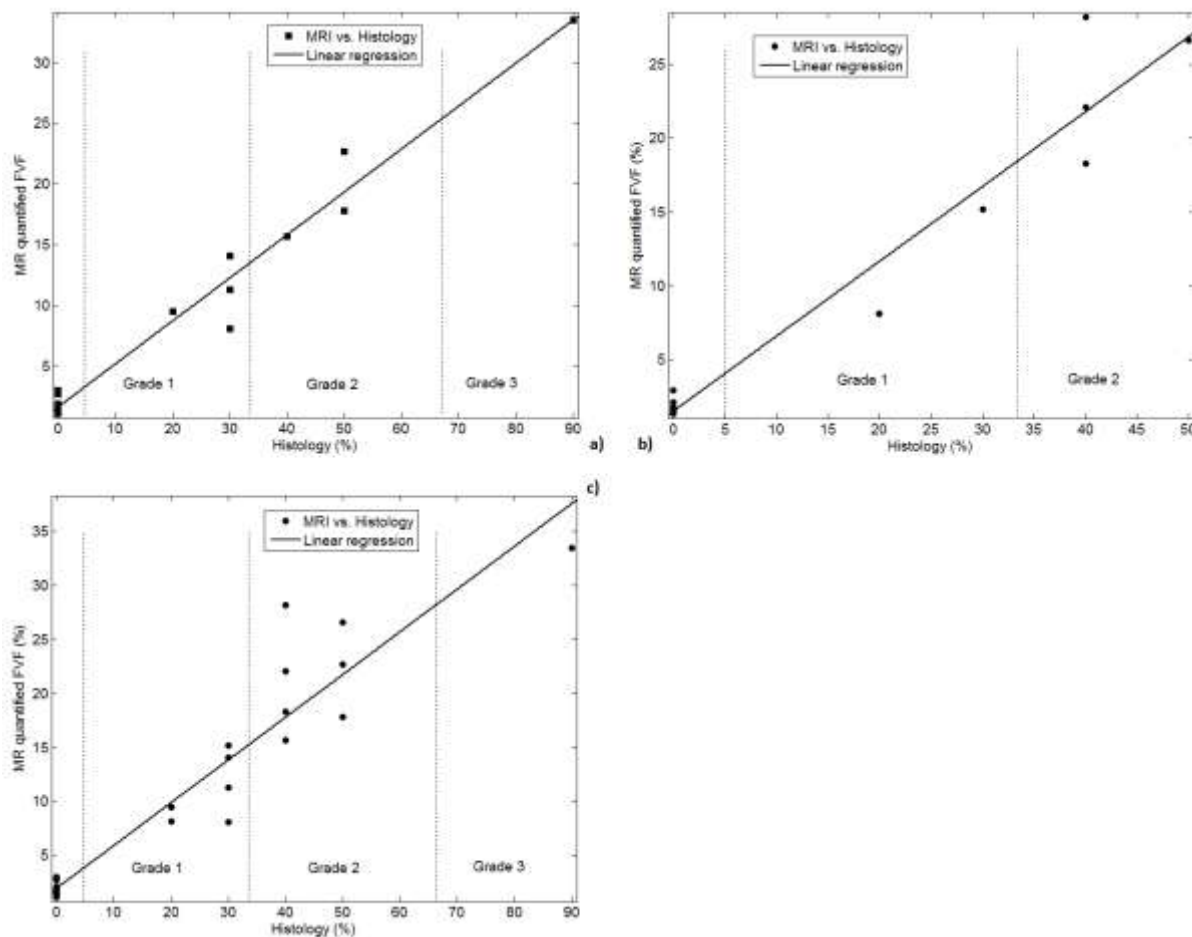


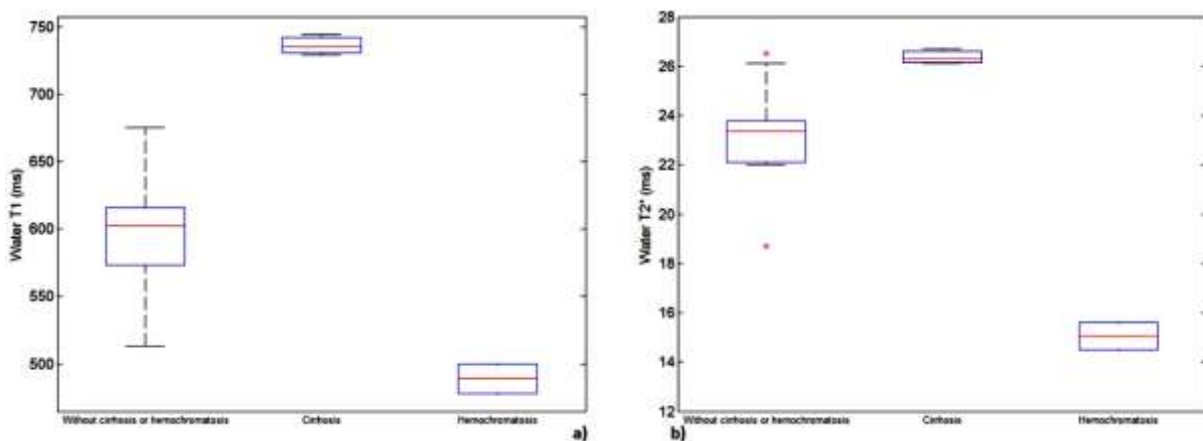
Fig.5: Linear regression between fat volume fractions (FVF) quantified with MRI and with histology for patients examined at 1.5 T (a); 3.0 T (b); both magnetic fields (c).

Tab.3: Sensitivity and specificity for the diagnosis of a mild and moderate steatosis with and without T_1 correction.

Diagnosis	Cut-off (%)	Sensitivity (%)		Specificity (%)	
		T_1 corrected	w/o T_1 correction	T_1 corrected	w/o T_1 correction
Mild steatosis (grade 1)	5.5	100	100	100	93
Moderate steatosis (grade 2)	15.2	100	100	100	80

In the 1.5 T group, water relaxation times were modified according to the disease. In patients with haemochromatosis T_1 - and T_2^* -values were largely reduced compared to other patients (496 ± 25 ms vs. 599 ± 42 ms for T_1 ; 15.1 ± 0.8 ms vs. 23.2 ± 2.2 ms for T_2^*) (Fig.6). In patients with cirrhosis, water T_1 - and T_2^* -values significantly increased compared to other subjects (736 ± 7.5 ms vs. 599 ± 42 ms for T_1 ; 26.4 ± 0.3 ms vs. 23.5 ± 2.3 ms for T_2^* ; $p < 0.01$) (Fig.6). The 3.0 T patient group did not include patients with cirrhosis or haemochromatosis to confirm this observation.

Fig.6: Boxplot representations of water relaxation times according to the disease. T_1 -values (a) and T_2^ -values (b) measured at 1.5 T in patients with biopsy-confirmed cirrhosis (METAVIR score = F4), haemochromatosis or without cirrhosis and haemochromatosis. Wilcoxon's test highlighted a significant difference between these 3 groups for T_1 - and T_2^* -values ($p < 0.01$).*



DISCUSSION

Results on the phantom showed a good agreement between MRI method and MRS at 3.0 T as well as at 1.5 T. *In-vivo* results showed that MR-estimated FVF and histological results were strongly correlated. Although these results were correlated, they were not in agreement because FVF and histological analysis do not measure the same parameter. Indeed, in this study, pathologists estimated the percentage of hepatocytes involved with fat vesicles whereas FVF was based on the relative fat proton density over water proton density. Nevertheless, FVF allowed the diagnosis of a mild and a moderate steatosis with an excellent sensitivity/specificity. A 5.5 % FVF taken as cut-off optimized the sensitivity and the specificity of our method to diagnose a mild steatosis. The presented results are in agreement with results of the study of Szczepaniak *et al* [3] where the upper limit of patients without steatosis, established by ^1H MRS on subjects included in the Dallas Heart Study, was 5.56 %. With the same cut-off point, the specificity of our method decreased when T_1 -effect was not corrected.

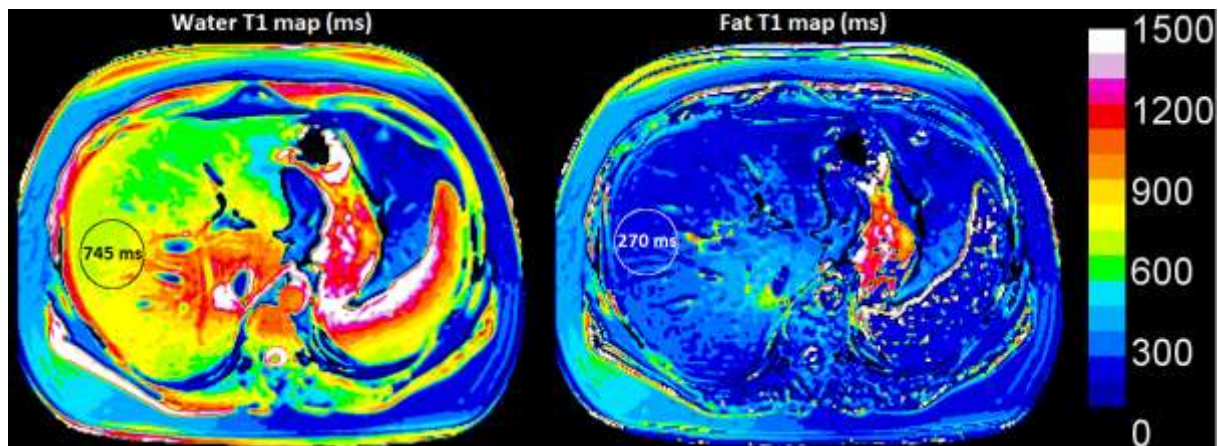
This can be explained by the over-estimation of FVF induced by T_1 -effect and sustained by in-vivo results where FVFs computed without T_1 correction was found systematically and significantly higher than FVFs computed with T_1 correction procedure.

These observations demonstrates the need to avoid T_1 effect or to correct for it, especially at 3.0 T where fat and water T_1 difference increase compared to 1.5 T, mainly due to an increase of water T_1 -values. Indeed, as expected *in-vivo* results confirmed that mean water T_1 -values at 3.0 T were significantly higher than mean water T_1 -values measured at 1.5 T.

Liver water T_1 -values were found similar to values encountered in the literature. Mean water T_1 -values in the present study was 599 ± 42 ms and 767 ± 186 ms at 1.5 and 3.0 T respectively in subject without advanced fibrosis or haemochromatosis compared to 586 ± 39 ms and 809 ± 71 ms in the study of De Bazelaire *et al* [37].

Concerning fat T_1 -values, they were different in this study (227 ± 46 ms and 277 ± 77 ms at 1.5 T and 3.0 T) compared to fat T_1 -values reported by De Bazelaire *et al.* (343 ± 37 ms and 382 ± 13) (Fig.7). These disparities could be attributed to different chemical environment of the lipids in the adipose tissue compared to liver fatty infiltration. Indeed, T_1 -values measurements in subcutaneous region were different from values assessed in the liver (351 ± 36 ms and 392 ± 81 ms at 1.5 T and 3.0 T respectively). The subcutaneous T_1 -values however, were close to measurements done in adipose tissue by De Bazelaire *et al.*

Fig.7: T_1 -maps of water and fat components computed from a 44 years-old man with a NASH.



About water T_2^* -values, Heye *et al.* [38], reported at 1.5 T a mean T_2^* -value of 21 ± 5 ms and 26 ± 7 ms in their control and cirrhosis group respectively that is close to mean water T_2^* -values measured in our study (23.2 ± 2.2 ms in patients without haemochromatosis or cirrhosis and 26.4 ± 0.3 ms in patient with cirrhosis). At 3.0 T, O'Reagan *et al.* [25] quantified T_2^* of fat and water independently and reported mean water T_2^* -value of 21.8 ± 11.7 ms in healthy volunteers close to our results in

patient without cirrhosis or haemochromatosis (22.1 ± 5.9 ms). Nevertheless, their mean fat T_2^* -values in obese group (7.4 ± 2.1 ms) were found lower than our values (23.9 ± 9.9 ms). This dissimilarity may be explained by fat-fat interferences not taken into account in their model compared to our method. Indeed, as it has been shown by Sirlin *et al*, fat-fat interference may occur, due to the complex spectrum of fat, and cause an apparent accelerated signal decay involving an underestimation of T_2^* [39]. Another reason of this difference may be due to the degradation of noise performance of fit algorithm when dual- T_2^* correction from proton density weighted images with limited SNR is used. As dual T_2^* correction added degrees of freedom, noise performance of fit algorithm is degraded, in particular for low fat fraction.

Concerning the resolution of the dominant component ambiguity, FVF measured on subcutaneous regions were similar to those presented by Reeder *et al* [40] with the latest version of IDEAL. All these features demonstrate the good accuracy of the described method with the possible advantage of being used on different MR platforms and at different static magnetic fields.

An advantage to correct for T_1 effect based on T_1 measurement of fat and water component is that the quantification procedure does not necessary require proton density weighted image acquisitions contrary to pseudo T_1 -independant methods with low flip angle. T_1 -weighted images depict a higher SNR that can be used to improve quantification reliability . In this study, SNR gain between PD weighted and T_1 weighted images was 1.5 to 3 folds (Tab.1). This is an important point when a dual T_2^* correction is preferred to a single one as it is the case in our algorithm.

We could have used fixed *a priori* T_1 -values for this processing step; however, as expected, disease induces modifications of the relaxation times, principally the relaxation times of non-fatty tissue leading to inappropriate corrections. This was confirmed by *in-vivo* results where important variations of water T_1 -values according to disease were observed. For example, we reported a diminution of water relaxation time (T_1 and T_2^*) in subjects with biopsy-confirmed haemochromatosis probably due to paramagnetic effect of iron oxide present in the cytoplasm of the hepatocytes. In parallel, we observed a significant increase of water relaxation times (T_1 and T_2^*) in patients with biopsy-confirmed cirrhosis. These observations were in agreement with the literature. About T_1 variations in cirrhosis, Thomsen *et al* [41] as well as Heye *et al* [38] reported an increase of liver T_1 in subjects with cirrhosis. These latter authors also concluded that MR T_1 relaxometry of the liver parenchyma differentiated healthy subjects from patients with histologically confirmed liver cirrhosis. About haemochromatosis, measurement of T_2^* (or R_2^*) has been reported in the literature to quantify iron overload [42]. Signal enhancement in T_1 weighted images has been also reported in presence of iron overload [43]. As iron overload may constitute a potential aggravating cofactor in patients with NAFLD [44], these modifications could be interesting to detect iron overload when it is concomitant with fatty liver since the presence of fat may bias iron quantification. Indeed, fat-fat interferences may cause an apparent accelerated signal decay involving an underestimation of T_2^* -values thus an overestimation of iron overload. Focusing on T_1 quantification, as fat T_1 -value is largely shorter than

water T_1 -values, it is not possible to determine if water T_1 decrease is caused by fatty liver or by iron deposition, when T_1 -weighted images or a mono-exponential fit is used. The described method take into account the complex spectrum of lipids and estimate T_1 - and T_2^* -values of water separately in order to quantify fat and water proton densities, to be sensitive to modifications induced by iron deposition as suggested by in-vivo results. Nevertheless, cirrhosis increasing water relaxation times and iron content decreasing it, iron overload with cirrhosis could hide iron content. The proposed method has some limitations. T_1 quantification was based on a multiple flip angle method and was sensitive to the non-uniformity of transmitted B_1 as well as the non-linearity of the radiofrequency transmission chain which may particularly affect the small flip angles. The work does not address this point but further work will be devoted to the implementation of a flip-angle-mapping technique to control and may be improve T_1 measurement accuracy. The acquisition requires separated sequences for each weighting which may introduce misregistration artifacts between series. Finally, the number of patients included in this study was limited and ^1H MRS was only performed on *in-vitro* study. Nevertheless, the validation of our method on different imaging system and static magnetic fields was the main objective. Further study will be focused on the interest of the proposed method for iron quantification when fat is present with comparison with ^1H MRS.

In conclusion, the proposed method, corrected for the different confounding factors of fat and water respectively, allows an accurate quantification of the FVF without dominant component ambiguity. This method was demonstrated effective at 1.5 and 3.0 T on different manufactured brands and was achieved in patients with chronic liver disease with various etiologies. The estimated FVF could be a relevant biomarker for the clinical follow-up of patients with NAFLD allowing the diagnosis of mild and moderate steatosis with an excellent sensitivity/specificity. In parallel, the estimation of relaxation times (T_1 and T_2^*) of both component could potentially inform on aggravating factors in patients with NAFLD such as iron overload or the detection of cirrhosis. Nevertheless, these results need to be confirmed with further large scale prospective study.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Anoop Ramgolam for help with English edition and Hervé Saint-Jalmes for providing lipid emulsions.

REFERENCES

- (1) Reilly JJ. Diagnostic accuracy of the BMI for age in paediatrics. *Int J Obes* 2006;30:595-597
- (2) Stamatakis E, Primatesta P, Chinn S, Rona R, Falaschetti E. Overweight and obesity trends from 1974 to 2003 in English children: what is the role of socioeconomic factors? *Arch Dis Child* 2005;90:999-1004
- (3) Szczepaniak L, Nurenberg P, Leonard D *et al.* Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:462-468
- (4) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H *et al.* A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-84.
- (5) Bedogni G, Miglioli L, Masutti F *et al.* Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
- (6) Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Non alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004;8:861-879
- (7) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C *et al.* Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–689.
- (8) Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM *et al.* Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1761-1766.
- (9) Lok AS, Everhart JE, Chung RT, *et al.* Evolution of hepatic steatosis in patients with advanced hepatitis C: results from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2009;49:1828-1837.
- (10) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G *et al.* Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
- (11) Cadranet JF, Rufat P, Degos F *et al.* Practices of liver biopsy in France: results of prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-81.
- (12) Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR *et al.* The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:568-71.
- (13) Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
- (14) Wong WF, Northrup SR, Herrick RC *et al.* Quantification of lipid in biological tissue by chemical shift magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1994;32:440-46.

- (15) Bohte AE, van Werven JR, Bipat S *et al.* The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:87-97
- (16) Rinella ME, McCarthy R, Thakrar K *et al.* Dual-echo, chemical shift gradient-echo magnetic resonance imaging to quantify hepatic steatosis: implications for living liver donation. *Liver Transpl* 2003;9:851-856.
- (17) Pacifico L, Celestre M, Anania *et al.* MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr* 2007;96:542-547.
- (18) Schuchmann S, Weigel C, Albrecht L *et al.* Non-invasive quantification of hepatic fat fraction by fast 1.0, 1.5 and 3.0 T MR imaging. *Eur J Radiol* 2007;62:416-422.
- (19) Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:937-945.
- (20) Borra RJ, Salo S, Dean K *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. *Radiology* 2009;250:130-136.
- (21) Mennesson N, Dumortier J, Hervieu V *et al.* Liver Steatosis Quantification Using Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Comparative Study With Liver Biopsy. *J Comput Assist Tomogr* 2009;672-677.
- (22) Leporq B, Ratiney H, Cavassila S *et al.* Fat content quantification errors using multiple gradient echo imaging: A phantom and simulation study. *ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting proceedings*, 2010.
- (23) Guiu B, Petit JM, Loffroy R *et al.* Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 2009;250:95-102.
- (24) Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ *et al.* Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display - early experience. *Radiology* 2005;237:1048-1055.
- (25) O'Reagan DP, Callaghan MF, Wylezinska-Arridge M *et al.* Liver Fat Content and T2*: Simultaneous Measurement by Using Breath-hold Multiecho MR Imaging at 3.0T - Feasibility. *Radiology* 2008;247:550-557.
- (26) Bydder M, Yokoo T, Hamilton G, *et al.* Relaxation effects in the quantification of fat using gradient echo imaging. *Magn Reson Imaging* 2008;26:347-359.

- (27) Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multi-echo gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 2009;251:67-76.
- (28) Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA *et al.* Multi-echo water-fat separation and simultaneous R2* estimation with multi-frequency fat spectrum modeling. *Magn Reson Med* 2008;60:1122-1134.
- (29) Yu H, Shimakawa A, Hines CD *et al.* Combination of complex-based and magnitude-based multi-echo water-fat separation for accurate quantification of fat-fraction. *Magn Reson Med* 2011;66:199-206.
- (30) Meisamy S, Hines C, Hamilton G, *et al.* Quantification of hepatic steatosis using T1 independent, T2* corrected MRI with spectral modeling of fat: a blinded comparison with MR spectroscopy. *Radiology* 2011;258:767-775.
- (31) Hines C, Frydrychowicz A, Hamilton G *et al.* T1 independent, T2* corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:873-881.
- (32) Hamilton G, Yokoo T, Bydder M *et al.* In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR biomed* 2011;24:784-790
- (33) Reeder SB, Hines CD, Yu H *et al.* On The Definition of Fat-Fraction for In Vivo Fat Quantification with Magnetic Resonance Imaging. *ISMRM proceedings*, 2009.
- (34) Ratiney H, Bucur A, Sdika M *et al.* Effective Voigt model estimation using multiple random starting values and parameter bounds settings for in vivo hepatic 1H Magnetic Resonance Spectroscopy data. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging proceedings*, 2008.
- (35) French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
- (36) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
- (37) De Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM *et al.* MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology*. 2004;230:652-9.
- (38) Heye T, Yang SR, Bock M *et al.* MR relaxometry of the liver: significant elevation of T1 relaxation time in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol* 2012;22:1224-1232
- (39) Sirlin CB, Reeder SB. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. 2010 Aug;18:359-81.

Chapitre.3: Developpements réalisés
Quantification de la stéatose

- (40) Reeder SB, Cruite I, Hamilton G *et al.* Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy *J Magn Reson Imaging* 2011;33:873-881.
- (41) Thomsen C, Christoffersen P, Henriksen O, Juhl E. Prolonged T1 in patients with liver cirrhosis: an in vivo MRI study. *Magn Reson Imaging* 1990;8:599-604
- (42) Wood JC, Enriquez C, Ghugre N *et al.* MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106:1460-1465
- (43) Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;3:421-429.
- (44) Stark DD, Bass NM, Moss AA *et al.* Nuclear magnetic resonance imaging of experimentally induced liver disease. *Radiology*. 1983;148:743-751.

III.A.3/ Prise en compte des inhomogénéités du champs magnétique RF B_1 sur le foie à 3.0T

Cette méthode permettait de quantifier de manière précise la fraction volumique de graisse (FVG). La FVG permettait de diagnostiquer les stades histologiques (grade 1 et grade 2) de stéatose avec une excellente sensibilité/spécificité puis d'en réaliser une cartographie. La valeur de sensibilité/spécificité de la méthode pour le diagnostic du grade 3 n'a pas pu être établie en raison d'un nombre de sujet scoré histologiquement grade 3 insuffisant.

Cette méthode ne nécessite que les images en magnitude ce qui la rend facilement utilisable sur tous les imageurs actuels.

Elle ne nécessite pas de connaissances *a priori* fortes sur les temps de relaxation ce qui la rend robuste face aux variations induites par les modifications tissulaires rencontrées dans les pathologies hépatiques. Par ailleurs, l'étude de cette variation rendue possible par l'estimation séparée des temps de relaxations de l'eau et de la graisse apparait comme avantageuse car elle pourrait permettre la détection voir la quantification d'une surcharge ferrique associée à la stéatose, ce qui est cliniquement intéressant, la surcharge ferrique associée à la stéatose étant un co-facteur aggravant de la maladie.

Néanmoins, le fait de mesurer le T_1 par une approche multi-angle au lieu de l'ajuster directement via son intégration dans le modèle introduit une nouvelle source potentielle d'erreur liée aux inhomogénéités du champ magnétique radiofréquence B_1 . Pour contrôler l'erreur éventuelle commise, une méthode de mesure pour la correction des inhomogénéités B_1 a été introduite et est présentée dans la suite de ce manuscrit.

**Intérêt de la prise en compte des inhomogénéités de B_1 sur le foie
à 3.0 T pour l'estimation des temps de relaxation T_1 à partir de
séquences FLASH multi-angles**

--

B. Leporq¹, H. Saint-Jalmes^{2,3}, F. Pilleul^{1,4,5}, O. Beuf¹.

--

Communication soumise aux journées scientifiques

Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant

Décembre 2012, Lyon, France

¹Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; Université Lyon 1; Villeurbanne, France ;

²LTSI; Inserm U1099; Université Rennes 1, Rennes, France ;

³CRLCC; Centre Eugène Marquis, Rennes, France ;

⁴Hospices Civils de Lyon; Département d'imagerie digestive; CHU Edouard Herriot; Lyon, France ;

⁵Centre Léon Bérard – Centre de lutte contre le Cancer; Lyon, France

INTRODUCTION

En imagerie hépatique, de nombreux travaux ont utilisés la mesure du T_1 pour en étudier les variations en fonction d'une pathologie. Des méthodes d'imagerie fonctionnelle hépatique comme l'imagerie de perfusion dynamique avec injection d'agent de contraste ou bien certaines méthodes de quantification de la graisse peuvent nécessiter une mesure préalable des temps de relaxation T_1 . Les séquences spin-écho dédiées à la mesure du T_1 sont difficilement utilisables sur le foie en raison de leur incompatibilité avec l'apnée. Pour ces raisons, les séquences de type FLASH multi-angles, sont attractives. Néanmoins, ces dernières sont sensibles aux inhomogénéités du champ radiofréquence B_1 qui sont notables en particulier sur le foie à 3,0 T. L'objectif de ce travail est de proposer une méthode de correction des inhomogénéités B_1 , compatible avec les contraintes de l'imagerie hépatique pour la mesure des temps de relaxation T_1 à partir de séquences FLASH multi-angles.

METHODE

Cette méthode reprend celle de Balezeau *et al.* (1) mais la séquence de type FLASH utilisée par ces auteurs a été substituée par une séquence d'écho de gradient EPI segmentée pour permettre l'apnée. Afin d'obtenir une pondération uniquement dépendante de l'angle, un TR long (3000 ms) et un TE court (5 ms) ont été utilisés avec les paramètres suivants : 15 coupes axiales de 10 mm ; matrice de 128^2 ; FOV de 410^2 mm². Une acquisition avec un angle de bascule à 90° a été utilisée comme référence, valeur pour laquelle une erreur de l'angle sur l'intensité du signal est minimisée. Puis l'acquisition a été répétée avec d'autres angles de bascule (α) afin de réaliser une cartographie selon:

$$\alpha = \sin^{-1}\left(\frac{S_\alpha}{S_{90}}\right)$$

La mesure du T_1 était réalisée à partir d'acquisition utilisant une séquence de type FLASH 2D multi-angles (5, 15, 30 et 45°) avec un TR fixe de 100 ms. La validation était réalisée sur 14 volontaires sains, sans présence de graisse intra-hépatique. Des cartographies T_1 ont été réalisées à partir des cartographies d'angles de bascule mesurés puis à partir des valeurs d'angles prescrites. Sur chaque cartographie, le foie a été segmenté manuellement pour mesurer le T_1 moyen, l'angle moyen ainsi que les écart-type respectifs afin de calculer le coefficient de variation intra-individu.

RESULTATS

Les valeurs moyennes (sur tous les sujets) des angles mesurés dans le foie sont respectivement $5,2 \pm 0,2^\circ$; $15,1 \pm 0,5^\circ$; $30,3 \pm 1,5^\circ$ et $44,5 \pm 1,6^\circ$ pour des valeurs prescrites à 5, 15, 30 et 45° . Les coefficients de variations moyens associés sont respectivement $13,3 \pm 2,2 \%$; $13,5 \pm 5,2 \%$; $16,3 \pm 7,4 \%$ et $14,9 \pm 5,2 \%$. Concernant les valeurs de T_1 , les erreurs relatives intra-individu obtenues à partir des mesures de T_1 réalisées avec et sans correction sont comprises entre 1,1 et 21,8 % (moyenne: 7,4 %). Les valeurs moyennes de T_1 mesurées sur le foie sans et avec correction B_1 sont proches avec respectivement 728 ± 70 ms et 725 ± 75 ms. Le coefficient de variation moyen intra-individu, associé à la mesure du T_1 sur le foie, diminue lorsque les cartographies de B_1 sont prises en compte ($17,1 \pm 4,6 \%$ contre $22,3 \pm 3,5 \%$).

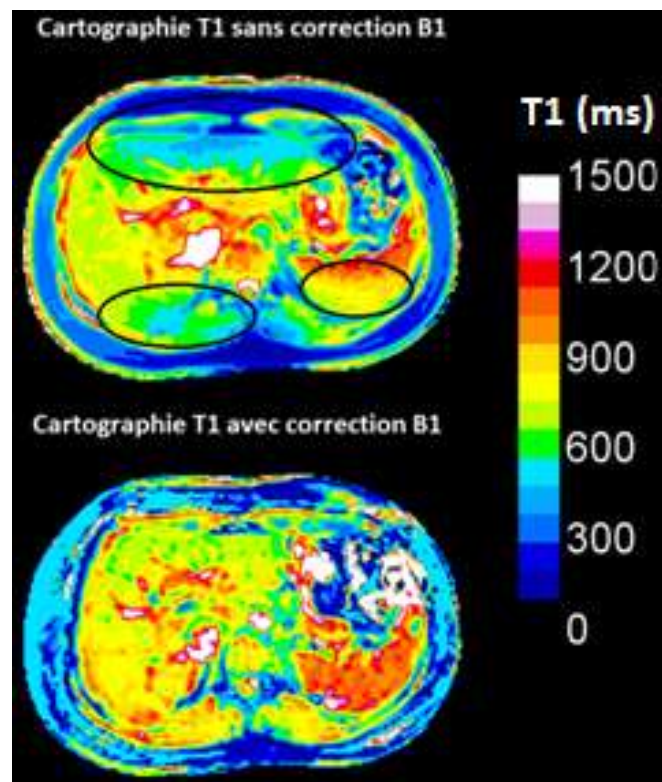


Fig.1: Cartographie T_1 réalisée sans correction des inhomogénéités B_1 (en haut) puis avec correction (en bas). Les cercles noirs mettent en évidence les zones où ces dernières sont les plus importantes, se traduisant par une sous-estimation du T_1 .

DISCUSSION

Les inhomogénéités du champ magnétique radiofréquence B_1 sont présentes sur le foie à 3.0T (cf. Fig.) comme l'illustre les valeurs non négligeables des coefficients de variation mesurés sur les cartographies d'angle (entre 13 et 16 %). Néanmoins, l'effet est en moyenne compensé spatialement

Chapitre.3: Developpements réalisés

Quantification de la stéatose

comme en témoigne les similitudes entre les moyennes mesurées sur les cartographies d'angle et les valeurs prescrites. Malgré cela, les inhomogénéités du champ B_1 peuvent engendrer une erreur non négligeable sur la mesure du T_1 , comme l'indique les erreurs relatives intra-individus observées avec et sans correction. Avec correction B_1 , les valeurs des coefficients de variations associées à la mesure du T_1 diminuent, indiquant l'intérêt de la correction. Cette méthode simple et compatible avec les contraintes liées à l'imagerie hépatique permet de corriger les effets des inhomogénéités B_1 et permettrait d'augmenter la précision de la mesure de T_1 réalisée avec une séquence multi-angle, notamment lorsque cette mesure est locale.

REFERENCE

[1] Balezeau *et al.* Phys Med Biol. 2011;56:6635-6647.

Chapitre.3: Developpements réalisés

Quantification de la stéatose

Ce travail nous à permis de mettre en place une méthode rapide et adaptée à l'imagerie hépatique (compatible avec l'apnée) afin de l'ajouter à la méthode précédente.

L'association de cette méthode avec la méthode de quantification de la graisse est à l'heure actuelle en cours d'évaluation sur des sujets volontaires avec et sans graisse intra-hépatique. Les résultats de cette étude permettront de déterminer si l'absence de prise en compte des inhomogénéités du champ RF B_1 biaise la quantification de la graisse.

Les résultats préliminaires de cette étude feront l'objet d'une soumission pour la conférence annuelle de l'ISMRM 2013. Ces derniers semblent montrer que les inhomogénéités B_1 associé à notre méthode ne biaisent pas les résultats de la quantification de la graisse. En effet, le biais agit de manière identique à la fois sur l'estimation du T_1 de l'eau et de la graisse. En revanche, si l'étude des variations du temps de relaxation T_1 des protons de l'eau est utilisée pour une application comme la quantification simultanée de la quantité de fer et de graisse, la correction des inhomogénéités est probablement nécessaire.

III.B: Quantification de la fibrose

III.B.1/ Développement d'une méthode permettant l'imagerie de perfusion hépatique à 1,5 T

Contrairement à la stéatose où la méthode de quantification est directe (mesure de la fraction volumique de graisse), le choix de départ pour quantifier la fibrose a été d'utiliser une approche indirecte. Des études chez l'homme au moyen de la tomodensitométrie (cf. II.B.4.4) puis sur le petit animal en IRM (cf. II.B.5) ayant montré des modifications de la micro-perfusion hépatique en lien avec la sévérité de la fibrose, nous avons choisi de mettre au point une méthode permettant de quantifier la perfusion tissulaire hépatique en IRM chez l'homme afin de pouvoir en étudier ses variations avec la sévérité de la pathologie. Pour cela nous avons opté pour une technique d'imagerie dynamique de perfusion injectée.

Un premier travail préliminaire a consisté à mettre en place un protocole d'acquisition à 1.5T permettant de quantifier la perfusion tissulaire hépatique en utilisant un agent de contraste à rémanence vasculaire, le MS-325 comme traceur à l'aide d'une technique de type MR-DCE Imaging.

Ce travail a consisté à:

- Optimiser une séquence permettant une acquisition dynamique en respiration libre à haute résolution temporelle (1 s).
- Déterminer une relation entre l'intensité du signal et la concentration en MS-325 par l'intermédiaire d'une calibration *in-vitro* prenant en compte les spécificités du MS-325.
- Implémenter une méthode de traitement des données qui intègre:
 - Une technique de recalage pour compenser les décalages induits par les différentes prise de souffle du à l'acquisition en respiration libre.
 - Un algorithme permettant la modélisation et ainsi la quantification des paramètres hémodynamiques hépatiques.
- Etablir une preuve de concept sur volontaire sain.

Ce travail est présenté à travers une note technique publiée dans le "journal de radiologie".

Liver perfusion MR imaging with a blood pool agent (MS-325)

B.Leporq¹ , O.Beuf¹ , F.Pilleul^{1,2}

--

Note technique publiée dans le journal

Journal de Radiologie

⁽¹⁾Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; UCBL, Villeurbanne, France.

⁽²⁾Hospices Civils de Lyon; CHU Edouard Herriot; Département d'imagerie digestive, Lyon, France

RESUME / ABSTRACT

L'objectif de cette étude est de proposer un protocole complet d'acquisition, traitement et quantification permettant d'estimer les paramètres de perfusion tissulaire hépatique (débits, index de perfusion hépatique, temps de transit moyen et volume de distribution) en utilisant un agent de contraste paramagnétique à rémanence vasculaire (MS-325) comme traceur. Les acquisitions ont été réalisées en respiration libre sur un imageur 1,5 T. Une séquence 3D VIBE permettant d'obtenir une résolution temporelle élevée tout en conservant un rapport signal à bruit et une résolution spatiale acceptable a été utilisée. Une relation entre la concentration en traceur et l'intensité du signal a été établie à partir d'une étude sur fantômes. Un algorithme de recalage d'image utilisant comme référence la position du dôme du parenchyme hépatique a été utilisée pour s'affranchir des décalages du aux mouvements diaphragmatiques. Les paramètres quantitatifs de la perfusion hépatique ont été extraits à partir des courbes de concentrations en utilisant un modèle mono-compartmental à double entrée.

The purpose of this study was to develop a dedicated protocol (MRI sequence, data-processing and quantification tool) to assess the liver perfusion parameters (blood flows, hepatic perfusion index, mean transit time and distribution volume). At first, free breathing liver perfusion imaging was performed using a 3D VIBE sequence which allowed a good compromise between temporal resolution, signal to noise ratio and spatial resolution. A paramagnetic blood pool contrast agent (MS-325) was used as a tracer. Then, a relationship between the tracer concentration and the signal intensity was established based on phantom study. The pixel position mismatches were corrected by images registration method. Finally, the liver was modeled by a dual-input one-compartment model and liver perfusion quantitative parameters were extracted from the tracer concentration evolution curves.

MOT-CLES : IRM, perfusion hépatique, MS-325, foie, modèle mono-compartmental à double entrée

KEYWORDS : *MRI, liver perfusion, MS-325, liver, dual-input one-compartment model*

INTRODUCTION

Une nouvelle génération de produits de contraste IRM à rémanence vasculaire (blood pool agent) arrive sur le marché. Le MS-325 est un précurseur dans ce domaine en utilisant un chélate de gadolinium pouvant se lier de manière réversible à l'albumine humaine (1). Les propriétés de ce produit couplées aux avantages qu'offre l'IRM par rapport aux autres modalités d'imagerie en termes de contraste, et de discrimination tissulaire contribuent au développement de nouvelles méthodes d'imagerie digestive telle que l'imagerie de perfusion hépatique. Cependant, l'étude de la perfusion tissulaire nécessite une résolution temporelle élevée plus difficile à obtenir en IRM qu'avec d'autres modalités d'imagerie. Il est possible actuellement avec le développement des techniques d'acquisitions parallèles et des séquences volumiques à remplissage partiel du plan de Fourier d'obtenir des résolutions temporelles élevées tout en conservant une résolution spatiale satisfaisante et un volume d'acquisition adapté. L'imagerie de perfusion hépatique apporte des renseignements fonctionnels quantitatifs et permettrait une évaluation objective dans certaines pathologies comme la fibrose hépatique, et la néo angiogénèse tumorale. Toutefois, pour atteindre cet objectif une dernière condition est indispensable et concerne l'adaptation des modèles mathématiques de cinétique du traceur aux conditions particulières de l'IRM.

OBJECTIF

Proposer un protocole complet incluant une séquence d'IRM et un outil de traitement des données acquises pour permettre de quantifier les paramètres de la perfusion hépatique (Débit portal et artériel, index de perfusion hépatique, volume de distribution et temps de transit moyen) après injection de MS-325.

MATERIEL ET METHODE

Séquence

Les acquisitions ont été réalisées sur un imageur Magnetom Symphony Maestro Class 1.5 T (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Une séquence VIBE 3D (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) de type écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale, volumique et pondérée T_1 est utilisée. Elle offre un meilleur rapport signal à bruit que la séquence FLASH 3D pour l'étude de la perfusion hépatique et le dépistage de tumeurs hypervasculaires comme l'hépatocarcinome est amélioré (2). L'utilisation de cette séquence permet également d'obtenir une résolution temporelle élevée (1 sec), indispensable pour l'étude dynamique de la perfusion (3). Pour cela, l'iPAT avec un algorithme de reconstruction GRAPPA et un facteur d'accélération de 2, un remplissage partiel de l'espace K ($6/8^{\text{ème}}$ selon la direction de coupe et $6/8^{\text{ème}}$ selon la phase), une diminution du pas d'encodage de coupe (63%) et de phase (50%), ainsi qu'un TR très court (2,87 ms)

Chapitre 3: Développements réalisés

Quantification de la fibrose

est utilisé. L'utilisation de TR très courts vis-à-vis des valeurs de T_1 rencontrées nécessite l'emploi d'un angle de bascule faible de l'ordre de 12° afin de ne pas saturer le signal pour les valeurs de T_1 élevées et conserver un rapport signal à bruit optimal (angle de Ernst). L'effet T_2^* est minimisé par l'emploi de TE très courts (1,22 ms). Le plan de coupe est coronal oblique et l'utilisation d'un FOV rectangulaire (400 x 300 mm) avec une direction du codage de phase droite/gauche permet de diminuer le temps d'acquisition et d'éviter les phénomènes de repliement. Une matrice rectangulaire (256 x 192 pixels) ainsi qu'une épaisseur de coupe de 4 mm a été choisie afin d'avoir un voxel suffisant pour garder un rapport signal à bruit correct sans dégrader la résolution spatiale. Une bande passante relativement large (650 Hz.pixel⁻¹) a été utilisée pour accéder à des Tr très courts. La suppression du signal de la graisse par impulsion sélective est désactivée afin de diminuer le temps d'acquisition. Enfin, deux antennes en réseau phasé sont utilisées : Les antennes CP Body Array et CP Spine Array.

Mode opératoire :

Le principe actif du MS-325 se fixe de manière réversible à l'albumine humaine pour former un complexe Gd-Albumine. Ceci permet d'obtenir une relaxivité (r_1) supérieure à un chélate de gadolinium standard par abaissement de la vitesse de réorientation du complexe (effet RIME, Receptor-Induced Magnetization Enhancement) (1). L'augmentation de la relaxivité (r_1) entraîne nécessairement une modification des pratiques avec une posologie réduite de moitié (0,12 mL.Kg⁻¹), un débit plus faible (1 mL.sec⁻¹) et un rinçage nécessaire avec 25 mL de sérum physiologique (4).

Les acquisitions sont obtenues en respiration libre. Le temps d'acquisition court (1 sec) permettant de figer le mouvement respiratoire dont la période est supérieur. Ce choix permet également d'acquérir pendant toute la durée du temps de suivi (120 sec) sans interruption comme c'est le cas avec des techniques de multi-apnées et d'obtenir un nombre de points représentatif et espacés régulièrement dans le temps avec une période courte permettant une analyse plus précise. En effet, il a été identifié que de passer d'une acquisition par seconde à une acquisition toutes les 3 secondes diminue la précision de la mesure de 10 % et entraîne des difficultés dans le suivi du pic aortique (5). Une technique de recalage est utilisée en post traitement afin de s'affranchir principalement des décalages selon l'axe z (tête-pied) dû aux mouvements diaphragmatiques.

Post traitement :

La fonction hépatique est modélisée suivant un modèle mono-compartmental à double entrée (artérielle, portale) (3,6,7,8). Avec ce modèle, les espaces vasculaire (sinusoïdes hépatiques) et extracellulaire (espace perisinusoïdal) sont considérés comme un compartiment unique. En situation physiologique, les sinusoïdes présentent des fenestrations et des discontinuités, ils sont dépourvus de lame basale et sont perméables aux macromolécules (dont le MS-325 sous forme liée) où le poids moléculaire n'excède pas les 250 KDa. Cependant, au cours d'une atteinte fibreuse l'espace

perisinusoïdal est enrichi en fibre de collagène ainsi qu'en matrice extracellulaire pour former une néomembrane basale. Parallèlement, un phénomène de capillarisation des sinusoides est observé. Ces deux processus contribuent à la perte des fenestrations sinusoidales, donc à une diminution de la perméabilité des sinusoides, menant à une diminution du flux sanguin et des échanges entre le sang portal et les hépatocytes. Les agents de contraste classiques de type Gd-DTPA, Gd-DOTA, Gd-BOPTA présentent des poids moléculaires faibles, situés aux alentours de 1KDa, et sont moins affectés par ces modifications que les agents macromoléculaires ou ayant une interaction forte avec l'albumine. Sous sa forme liée, le MS-325 présente un poids moléculaire 70 fois plus élevé de l'ordre de 70 KDa. Cette propriété est alors intéressante dans un contexte d'évaluation et de quantification de la fibrose hépatique. En effet, l'utilisation du MS-325 permettrait d'augmenter la significativité des paramètres de perfusion vis-à-vis de l'atteinte fibreuse, notamment celle du volume de distribution. Van Beers et al. (9) ont rapporté à ce propos que la capillarisation des sinusoides liée à la fibrose est mieux démontrée en utilisant des traceurs macro-moléculaires de poids moléculaire supérieurs à 50 KDa avec une diminution significative du volume de distribution ($p=0.007$).

La relation reliant la variation de la concentration en traceur (MS-325) dans 3 ROIs (parenchymateuse, artérielle, portale) aux débits (veineux, artériel et portal) est donnée par:

$$\frac{\partial C_{\text{Foie}}}{\partial t} = \underbrace{\varphi_A \times C_A(t)}_{\text{Apport artériel}} + \underbrace{\varphi_P \times C_P(t)}_{\text{Apport portal}} - \underbrace{\varphi_V \times C_{\text{Foie}}(t)}_{\text{Wash-out veineux}}$$

Eq.1

En intégrant Eq.1 :

$$C_{\text{Foie}}(t) = \int_0^t \varphi_A \times C_A(t' - \tau_a) + \varphi_P \times C_P(t' - \tau_p) \times e^{-\varphi_V(t-t')} dt'$$

Eq.2

Avec $C_{\text{Foie}}(t)$, $C_A(t)$ et $C_P(t)$ représentant respectivement l'évolution des concentrations du traceur sur une ROI parenchymateuse, aortique et portale et φ_A , φ_P , φ_V représentant respectivement le débit artériel, portal et veineux. τ_a est un retard ajouté afin de prendre en compte le temps de transit entre la ROI aortique et la ROI hépatique, τ_p prend en compte le temps de transit entre la ROI portale et la ROI hépatique.

Relation entre l'intensité du signal et la concentration en traceur : Afin d'avoir une relation directe entre la concentration en MS-325 et l'intensité du signal une étude préliminaire est réalisée sur des fantômes cylindriques contenant des solutions avec des valeurs de T_1 variables. Ces fantômes ont été constitués à partir de solutions de sulfate de cuivre pentahydraté comprises entre 0,38 et 7,1 g.L⁻¹ (10). Les valeurs théoriques des T_1 obtenus ont été vérifiées à partir d'acquisitions de type saturation

récupération avec des TR variables suivi d'un ajustement à l'aide d'un algorithme du simplex sur le logiciel « Image J ». Une acquisition des fantômes est ensuite réalisée à l'aide de la séquence dynamique pour obtenir une relation entre la valeur du T_1 et l'intensité du signal en ajustant la fonction suivante :

$$I(T_1) \propto g \times M_0 \times \frac{\left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \sin(\alpha)}{1 - \left(e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \cos(\alpha)}$$

Eq.3

Avec $I(T_1)$ l'intensité du signal mesurée pour une valeur de T_1 donnée, α l'angle de bascule. Le paramètre g est un facteur d'échelle prenant en compte les paramètres intrinsèques de l'imager et des antennes utilisées.

Il est également indispensable de connaître la relation entre la variation du temps de relaxation longitudinal ΔT_1 et la concentration en traceur associée. Pour cela la relaxivité (r_1) doit être connue pour des conditions expérimentales données. Une particularité du MS-325 est que sa relaxivité (r_1) dépend du taux de molécules fixées à l'albumine. Ce dernier est également dépendant de la posologie administrée. Cependant, pour une dose fixée par le fabricant de $0,12 \text{ mL.Kg}^{-1}$ ($0,03 \text{ mmol.Kg}^{-1}$) le taux de fixation est de 85% et la relaxivité (r_1) correspondante est d'environ $19 \text{ L.mmol}^{-1}.\text{sec}^{-1}$ à 37°C et 63 MHz (11). A l'état d'équilibre, la concentration en MS-325 fixé à l'albumine ($C_{\text{Gd fixé}}$) peut s'exprimer avec la relation suivante :

$$C_{\text{Gd fixé}} = T_{\text{Alb}} \times \frac{D \times m}{V_{\text{sang}}}$$

Eq.4

Avec T_{alb} le taux de fixation à l'albumine (en %), V_{sang} la volémie (en L), m la masse corporelle du patient (en Kg) et D la dose à administrer ($0,03 \text{ mmol.Kg}^{-1}$). En prenant une volémie de 5,5 L, un taux de fixation de 85% et la dose préconisée par le fabricant la concentration en MS-325 fixé à l'albumine peut s'exprimer ainsi :

$$C_{\text{Gd fixé}} = 4,64 \times 10^{-3} \times m$$

Eq.5

A l'état d'équilibre, en prenant un T_1 plasmatique avant injection de 1250 ms, une relaxivité (r_1) propre aux conditions expérimentales (37°C , 63 Mhz, dose et débit préconisé par le fabricant) et pour un patient de masse corporelle de 70 Kg le ΔT_1 équivalent est de 1,12 s. Un coefficient β est alors établi entre le ΔT_1 et la concentration en MS-325 associée et au final une relation entre l'intensité du signal et la concentration en MS-325 (C_{Gd}):

$$C_{Gd} = \frac{I(T_{1pre}) - I(T_{1post})}{k\beta}$$

Eq.6

Avec:

$$\beta = \frac{1.12}{4.64 \times 10^{-3} \times m}$$

k est le coefficient d'ajustement entre la valeur du T_1 et l'intensité du signal résultant de l'étude préliminaire sur fantôme, $I(T_{1pre})$ l'intensité du signal avant injection et $I(T_{1post})$ l'intensité du signal après injection.

A l'aide d'un programme développé au sein du laboratoire Creatis-LRMN prenant en charge le choix du plan de coupe, le recalage d'image, l'extraction des données provenant des ROIs, les courbes de concentration exprimées en $mg.mL^{-1}$ [Fig.1] sont obtenues suite à une opération sur le pixel suivant [Eq.6]. Les paramètres de perfusion tissulaire sont ensuite obtenus par optimisation du modèle [Eq.2] aux données expérimentales par une méthode des moindres carrés non linéaire avec l'algorithme de Levenberg-Marquardt. Les débits d'entrée (artérielle et portale) sont ramenés à une unité de volume par l'intermédiaire de la masse volumique (ρ) considérée comme égale à $1 g.mL^{-1}$. Ils sont exprimés en $mL.min^{-1}.100 g^{-1}$. Le temps de transit moyen (TTM) est obtenu selon $TTM = 1/\phi_V$, exprimé en secondes et correspond au temps moyen que met une particule pour traverser le tissu. L'index de perfusion hépatique (IPH) exprime l'importance de l'apport artérielle par rapport à l'apport total, sans dimensions, il est exprimé en %. Le volume de distribution (VD) correspond au ratio entre les débits d'entrées (ϕ_A et ϕ_P) et le débit de sortie (ϕ_V), sans dimensions, il est exprimé en % [Tab.1].

DISCUSSION

Cette note technique a été réalisée sur des volontaires sains après consentement éclairé (phase I) en vue de la mise en place d'un protocole d'évaluation et de quantification de la fibrose chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques diffuses (stéato-hépatites non alcooliques, hépatites virales et alcooliques, hémochromatoses). La quantification des paramètres de perfusion tissulaire au moyen d'une modélisation compartimentale est également utilisée en tomographie à émission de positons (5) avec l'utilisation de produits de contraste iodés. Cette technique est également applicable dans des contextes différents comme dans l'étude de la néoangiogenèse tumorale et dans la caractérisation tumorale hépatique (hépatocarcinome et métastases hépatiques) (7). La séquence utilisée au cours de cette étude permet préférentiellement d'obtenir une période d'échantillonnage de l'ordre de la seconde afin de mieux

caractériser les entrées ainsi que la cinétique de rehaussement du parenchyme hépatique. La période d'échantillonnage utilisée est inférieure à celle rencontrée dans la littérature pour des études similaires et de l'ordre de celle utilisée en tomodynamométrie de perfusion. L'acquisition en continu sans technique de multi-apnée permet d'obtenir un nombre de points plus significatifs et espacés régulièrement dans le temps avec une période courte conférant une meilleure robustesse à l'optimisation du modèle aux données expérimentales. Ce choix permet également d'être plus souple vis-à-vis des patients dont l'état général ne permet pas de tenir de longues apnées. L'angle de bascule faible offre à la séquence une plus grande sensibilité vis-à-vis des fortes variations de signal dues au passage du traceur et permet également d'éviter les problèmes de saturation pour les valeurs de T_1 élevées en diminuant l'importance du pied de courbe si l'on représente l'intensité du signal en fonction des valeurs inverses de T_1 . Il permet aussi de limiter les artefacts de flux se manifestant par une hausse excessive du signal des gros vaisseaux (12) pouvant entraîner une sous estimation des paramètres de perfusion. Cependant, cette étude comporte plusieurs limitations : Tout d'abord, les paramètres de perfusion tissulaire sont évalués sur un volume hépatique restreint, d'éventuelles variations locales du taux de fibrose ne peuvent pas être prises en compte.

Au niveau de l'établissement de la relation entre l'intensité du signal et la concentration en traceur, plusieurs limitations sont à prendre en compte. Premièrement, la valeur de la relaxivité r_1 du MS-325 considérée est celle qui a été établie au cours des phases tests du produit à 63 MHz et 37°C. Cette valeur est influencée par le taux de fixation à l'albumine et est valable pour un taux de fixation de 85% normalement rencontré pour les paramètres d'injection adoptés (13). Il n'est pas impossible que ce taux de fixation soit atteint seulement après un certain délai après l'injection et qu'au cours du premier passage du traceur une plus grande partie du traceur soit sous forme libre ce qui peut impliquer une surestimation de la relaxivité r_1 donc une sous-estimation des concentrations. La valeur de la relaxivité peut également être influencée par des phénomènes de déplacement d'eau entre le plasma et le liquide extravasculaire, ces phénomènes sont toutefois atténués par l'utilisation d'un TR court et d'un faible volume d'injection (14).

Au niveau de l'établissement de la relation entre l'intensité du signal et le T_1 , d'autres erreurs peuvent être introduites. La première se situe au niveau de la précision de l'ajustement qui pourrait être augmentée en utilisant un nombre de fantômes de référence plus important et en choisissant une gamme de T_1 plus large. De plus, il peut exister des variations de signal selon la profondeur de la coupe par rapport aux éléments des antennes, ces variations ne sont pas prises en compte dans cette étude. Ces dernières peuvent être compensées au moyen d'un filtrage spécifique ou d'une étude préalable sur fantôme.

Au niveau de la modélisation, l'application d'un modèle mono-compartmental considère un mélange homogène et instantané du traceur or ce mélange est réalisé selon un gradient axial de concentration dans le foie. Brix et al. (15) ont rapporté à ce propos que les valeurs des paramètres de perfusion hépatique obtenus après modélisation compartimentale sont supérieurs à la réalité.

Au niveau de la séquence, l'utilisation d'un angle de bascule faible diminue la dynamique de la séquence et entraîne des phénomènes de saturation du signal pour les petites valeurs de T_1 rencontrées au niveau du premier passage du bolus dans l'aorte.

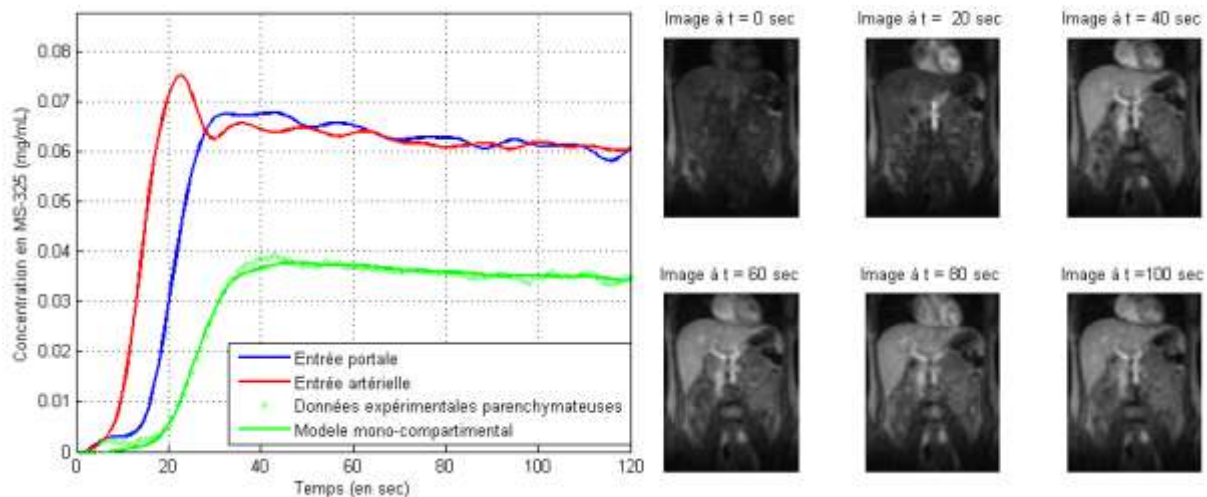


Fig.1 : Evolution de la concentration en traceur exprimée en $mg.mL^{-1}$ au cours du temps (sur 120 sec) : au niveau de l'entrée artérielle (courbe rouge), de l'entrée portale (courbe bleue). La courbe verte représente la courbe correspondant à l'ajustement du modèle mono-compartmental aux données expérimentales (cercles verts) recueillies à partir d'une ROI placée sur le parenchyme hépatique. Les images recalées et présentées à divers temps (t) post-injection ont été acquises dans le plan coronal avec une séquence VIBE 3D (TR/TE 2.87/1.22 ms ; angle de bascule à 12° ; résolution temporelle de 1 sec) chez un volontaire sain âgé de 22 ans.

REFERENCES

- (1) McMurry TJ, Parmelee DJ, Sajiki H et al. The effect of a phosphodiester linking group on albumin binding, blood half life, and relaxivity of intravascular diethylenetriaminepentaacetato aquo gadolinium(III) MRI contrast agents. *J. Med.Chem.* 2002;45:3465-74.
- (2) Siemens Medical Solutions. An applications reference for Siemens Magnetom users. *Magnetom Flash* 2002;2:62-68.
- (3) Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging - initial experience. *Radiology* 2008;246:926-34.
- (4) Schering AG. Product Monograph 2006.

- (5) Van Beers BE, Leconte I, Materne R et al. Hepatic Perfusion Parameters in Chronic Liver Disease: Dynamic CT Measurements Correlated with Disease Severity. *AJR* 2001;176:667–673.
- (6) Olivié D, Audet P, Eliat PA et al. Evaluation par IRM multiparamétrique (perfusion et diffusion) de l'atteinte fibreuse dans les hépatopathies virales C. Congrès SFR 2007.
- (7) Abdullah SS, Pialat JB, Wiart M et al. Characterization of hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis by means of perfusion MRI. *Magnetic Resonance Imaging* 2008;28:390-95
- (8) Materne R, Annet L, Dechambre S et al. Dynamic computed tomography with low-and high-molecular-mass contrast agents to assess microvascular permeability modifications in a model of liver fibrosis. *Clinical Science* 2002;103:213-16
- (9) Van Beers BE, Materne R, Annet L et al. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49:692-99
- (10) Schenck JF. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility. *Medical Physics* 1996;23:815-50.
- (11) Henness S, Keating GM. Gadofosveset. *Drugs* 2006;66:851-57.
- (12) Materne R, Smith AM, Peeters F et al. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47:135-42
- (13) Caravan P, Normand JC, Greenfield MT et al. The interaction of MS-235 with Human Serum Albumin and its effect on proton relaxation rates. *American Chemical Society* 2002;124:3152-62.
- (14) Donahue KM, Weisskoff RM, Burstein D. Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement. *Magnetic Resonance Imaging* 1997;7:102-10.
- (15) Brix G, Bahner ML, Hoffmann U et al. Blood flow, capillary permeability, and compartmental volumes: measurement with dynamic CT. Initial experience. *Radiology* 1999;210:269-76

AUCUN CONFLITS D'INTERET AUSSI BIEN POUR L'AUTEUR QUE POUR LES CO-AUTEURS.

III.B.2/ Optimisation de la méthode de départ et validation *in-vivo* à 1.5T

Le travail préliminaire précédent nous a permis de proposer un protocole d'acquisition et une méthode de traitement des données permettant la mesure quantitative des paramètres de perfusion hépatique et d'apporter une preuve de concept sur sa faisabilité sur volontaire sain.

Une seconde étape a consisté à valider cette méthode pour la quantification de la fibrose. Pour parvenir à cet objectif nous avons réalisé une étude prospective avec la ponction biopsie hépatique prise comme gold standard.

A travers ce travail, nous avons apporté plusieurs améliorations à la méthode de départ:

- Au niveau du recalage d'image: La méthode n'est plus basée sur une unique translation dans la direction tête-pied avec un déplacement évalué à partir de la position de l'interface hépatopulmonaire mais sur une approche globale où le déplacement est estimé à partir d'une technique reposant sur une maximisation de l'information mutuelle de l'histogramme conjoint pour la mesure de similarité suivi d'un recalage rigide basée sur une transformation affine autorisant des translations dans toutes les directions, des rotations ainsi que des redimensionnements.
- Au niveau de la modélisation:
 - D'une part, le modèle utilisé a été réajusté en ajoutant des délais (artériel et portal) permettant d'intégrer un temps de transit artériel et portal. Ce temps de transit permet de prendre en compte le temps mis par le traceur pour parcourir la distance entre le point où les fonctions d'entrées artérielles et portales sont mesurées et le point correspondant à leur entrée dans le compartiment central, au niveau du parenchyme, lieu où est effectuée la mesure de la perfusion.
 - D'autre part, l'algorithme d'ajustement des données a également été optimisé afin de diminuer les phénomènes de minima locaux potentiellement générateur d'erreur pour ce type de modélisation en intégrant une technique de multi-start.

Ce travail est présenté à partir d'un article publié dans le Journal of Magnetic Resonance Imaging.

**3D-liver perfusion MR imaging with the MS-325 blood pool
agent: a non-invasive protocol to assess liver fibrosis.**

--

B.Leporq¹, J.Dumortier², F.Pilleul^{1,2} and O.Beuf¹

--

Article original publié dans le journal:

Journal of Magnetic Resonance Imaging

ABSTRACT

Purpose: To evaluate a 1.5T MRI protocol, including a dedicated acquisition sequence and a post-processing tool for the quantitative analysis of hepatic tissue perfusion. Estimated-perfusion parameters and histological results based on the METAVIR classification were prospectively compared for hepatic fibrosis assessment.

Materials and methods: The study protocol was approved by the experimentation ethics committee and informed consent was obtained. Sixteen patients (6 women, 10 men; average age, 52.4 ± 14.8 years) with chronic liver diseases were prospectively enrolled after a liver biopsy. MS-325 (paramagnetic blood pool agent) enhanced MR-imaging was performed using free-breath 3D-VIBE T_{1w} sequence. Image volumes were registered by an automatic rigid method. Liver perfusion was modeled by a dual-input-one-compartment model and quantitative perfusion parameters such as arterial, portal and total perfusion mean transit time (*MTT*) and Hepatic Perfusion Index (*HPI*) were obtained using in-house developed software.

Results: Arterial perfusion increased with METAVIR stage whereas portal perfusion decreased leading to HPI increase with fibrosis stage. *MTT* increased with F3, F4. Non parametric Mann-Whitney's test demonstrated that HPI and portal perfusion, were relevant in discriminating between advanced and non-advanced fibrosis, between fibrosis and cirrhosis, then between non fibrosis and fibrosis ($p < 0.01$). A strong correlation was found between portal perfusion fall-off and HPI increase ($r = -0.97$; $p < 0.001$). HPI and portal perfusion were strongly correlated to fibrosis stage ($r = 0.83$ and -0.88 ; $p < 0.001$ respectively).

Conclusion: HPI and portal perfusion could be relevant indicators for the clinical follow-up in patients with chronic liver diseases.

Keywords: Liver fibrosis, MR perfusion imaging, MS-325, Chronic liver diseases,

INTRODUCTION

Incidence of cirrhosis in western countries is steadily increasing and is today seriously challenging public health. Historically, cirrhosis was considered to be an irreversible process but the growing knowledge about the hepatic fibrogenesis, more effective treatments are being developed. Screening for fibrosis does not simply offer a prognostic advantage; it also allows treatment strategies. Treatment options include D-penicillamine, immunosuppressants, lavimudine, and standard interferon- α or pegylated-interferon combined with ribavirin (1, 2). However, these treatments must be initiated at a precise point in fibrous development and their administration requires regular clinical follow-up.

The gold standard for diagnosing cirrhosis and quantifying fibrosis is currently histological examination of a liver sample. The various stages of fibrosis are evaluated in a semi-quantitative way and in a fairly consensual manner in accordance with classifications done by Metavir (3), Knodell (4) type etc... However, the sampling bias introduced by the small sample size may lead up to 32% of cases being false negative diagnoses of cirrhosis (5). It is also limited by its inter- and intra-observer variability and by its invasive nature, with morbidity around 0.5 % (6). For these reasons, liver biopsy cannot be used repeatedly within a clinical follow-up context and thus a more practical and less invasive examination is required.

The tissue perfusion study offers potential for diagnosing fibrosis. By modifying the permeability properties of hepatic sinusoids (loss of fenestration, phenomenon of capillarization), hepatic fibrosis changes the parameters of tissue perfusion which can be measured directly using perfusion imaging (7,8). High temporal resolution which is now accessible using MRI is required when using this technique all while retaining satisfactory spatial resolution as well as a suitable acquisition volume for tissue perfusion studies. The absence of irradiation when using MRI along with the use of contrast agents which are much more tolerated than iodated agents are strong arguments for choosing MRI as an investigative modality for tissue perfusion. Conventional Gadolinium-based contrast media (Gd-DOTA, Gd-DTPA and Gd-BOPTA) are widely used as tracer in angiography and perfusion studies (7-11); nevertheless, these kinds of contrast media have a small apparent molecular diameter (close to 1 nm with a molecular weight close to 1 KDa) compared to healthy liver endothelium fenestrations deprived of basal membrane (from 50 to 200 nm). MS-325 is a paramagnetic contrast agent that is highly bound to serum albumin and in its bound configuration, MS-325 has an apparent molecular diameter and a molecular weight (around 68 KDa) greater than conventional contrast media and closer to the size of sinusoid fenestrations. The diameter of the latter decreases when fibrosis is present but remains sufficiently large with regard to the diameter of the conventional apparent contrast agent. Moreover, it has been postulated that the use of high molecular weight agent (50 KDa) could be better suited to detect vascular permeability changes in the liver. These features are the rationale for the choice of MS-325 for this study as tracer.

The objective of this study was to evaluate at 1.5T an MRI protocol, including a dedicated acquisition sequence and a post-processing tool, for the quantitative analysis of hepatic tissue perfusion. MS-325 blood pool agent was used as tracer. Estimated-perfusion parameters and histological results based on the METAVIR classification were prospectively compared for hepatic fibrosis assessment.

MATERIALS AND METHODS

Patients

The study protocol was approved by the local experimentation ethics committee and, informed consent was obtained from each patient. During the 6-month experimental period from January 2009 to June 2009, 16 (6 women, 10 men; mean age, 52.4 ± 14.8 years; mean weight 78.3 ± 11.4 kg) consecutive patients who were suspected of having chronic liver disease on clinical and biological data underwent in the same period liver biopsy and MR imaging in our department. The underlying etiologies of disease within the study group were: 11 viral hepatitis (type B and C), 3 non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and 2 hemochromatosis. The maximum period between liver biopsy and MR imaging was one month.

Liver biopsies were performed by percutaneous sampling of the right lobe with a 15-gauge needle. All biopsies were 1.5 cm or more in length. Tissue samples were fixed in buffered formalin and embedded in paraffin. Sections, 4 μm thick, were stained with hematoxylin-eosin-saffron, iron stain, and Masson trichrome reagents and evaluated by two pathologists (VH and JYS). The histopathological evaluation was performed masked from any clinical information. Fibrosis was evaluated on trichrome stained slides according to the METAVIR classification (3) (*score F0*: absence of fibrosis; *score F1*: portal fibrosis; *score F2*: portal fibrosis with isolated bridges; *score F3*: fibrosis with numerous bridges without cirrhosis; *score F4*: cirrhosis). Steatosis percentage was evaluated as the number of hepatocytes with fat vacuoles over the total number of hepatocytes on the sample.

3D MR dynamic acquisition

A Siemens Magnetom Symphony Maestro Class 1.5 T imaging system (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) along with a T_1 -weighted VIBE 3D sequence with a parallel imaging technique (GRAPPA, R-factor = 2) were used for the acquisitions. The sequence parameters were as follows: TE/TR/ α , 1.22/2.87 ms/12°; K-space partial filling, $6/8^{\text{th}}$ depending on the direction of the slice and phase; a reduction of the slice and phase encoding step by 63 and 50 % respectively. A coronal oblique plane was defined with a rectangular FOV (400 x 300 mm^2) filled by a 256×192 matrix with right/left phase encoding direction. The rationale behind the use of coronal imaging was to minimize the flow-related enhancement of the aorta (12). Moreover, it allowed covering a larger liver volume.

Volume angulation was not systematic and aorta-orientation independent. A 1-second temporal resolution with 6.4 cm slab thickness (16 slices of 4 mm) was used to acquire the exploratory volume. The signal was collected using two circularly polarized phased array coils (CP Body Array and CP Spine Array) with a bandwidth of 650 Hz.pixel⁻¹. Acquisition begun at the time of injection of the contrast medium and it continued for 2 minutes (13). Patients were instructed to breathe calmly. All subjects were asked to undergo fast before MR acquisition.

Contrast medium

MS-325 (*Epix Pharmaceutical Inc, Lexington, Massachusetts, USA*) was used as tracer. It was marketed by Bayer Schering Pharma (*Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany*) under the name of Vasovist® and approved for human clinical use for MR angiography in Europe by the European Medicines Agency (EMA). MS-325 is a paramagnetic blood pool agent which is highly bound to human serum albumin at clinically relevant concentration. This agent is a gadolinium chelate whose DTPA is replaced by a gadofosveset trisodium group thus allowing it to make a reversible bond with albumin. Its effect is to increase the longitudinal relaxivity (r_1) of the product by lengthening the rotation time of the complex (τ_r) as well as the vascular remanence by increasing the molecular weight (68 KDa) (14). Its capacity to fuse with albumin varies according to the dose, and its r_1 relaxivity varies according to the albumin fusing rate, and consequently, to the dose administered (15). For a dose of 0.03 mM.Kg⁻¹ established by the manufacturer, the rate of fusing with albumin is 85% and associated r_1 relaxivity is around 19 sec⁻¹(mM.L⁻¹)⁻¹ at 63 MHz and 37°C (16).

MS-325 is injected intravenously using an MR compatible power injector (*Medrad Spectris Solaris, Medrad's Global Center, Warrendale, Pennsylvania, USA*) with an injection rate of 1 mL.s⁻¹ and flushed with 25 mL of physiologic saline injected at the same rate. The manufacturer-recommended dosage was adopted (0.03 mM.Kg⁻¹ i.e. 0.12 mL.Kg⁻¹).

Relationship between contrast agent concentrations vs. signal intensity.

The relationship between MS-325 concentration and signal intensity depends on the parameters of the sequence and the range of concentration used. The dynamic-sequence response according to T₁-values was simulated by computer. Several flip angles were used to produce a qualitative evaluation of the behavior of the sequence when faced with the inflow effects encountered for low values of T₁ in the major vessels. The effects of saturation encountered for high values of T₁ due to very short repetition time (*fig.1*) were also evaluated in this study.

To establish a relationship between signal enhancement and tracer concentration, a phantom study was performed (*fig.2*). A relationship between the intensity and plasmatic concentration of the same pixel prior to injection (I_{pre}) and after injection (I_{post}) of associated MS-325 was deduced from a prior work based on phantom study (13):

$$C_{\text{plasmatic}} = \frac{P(I_{\text{pre}}) - P(I_{\text{post}})}{\beta}$$

Eq.1

Where P designates a fourth order polynomial and β a scaling coefficient, taking into account our experimental conditions.

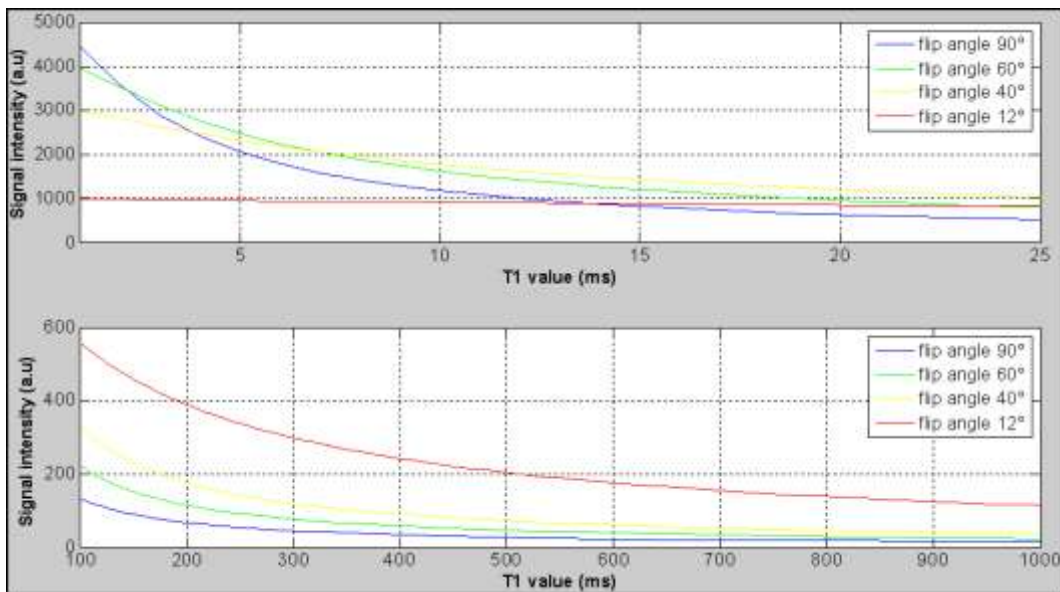


Fig.1: Computer simulations of signal intensity variations with T_1 -values for different flip angles using a gradient-echo based sequence. The use of small flip angles limits any saturation effect (upper row) and make the sequence insensitive to inflow effects characterized by an excessive increase of signal intensity for low T_1 -values (bottom row).

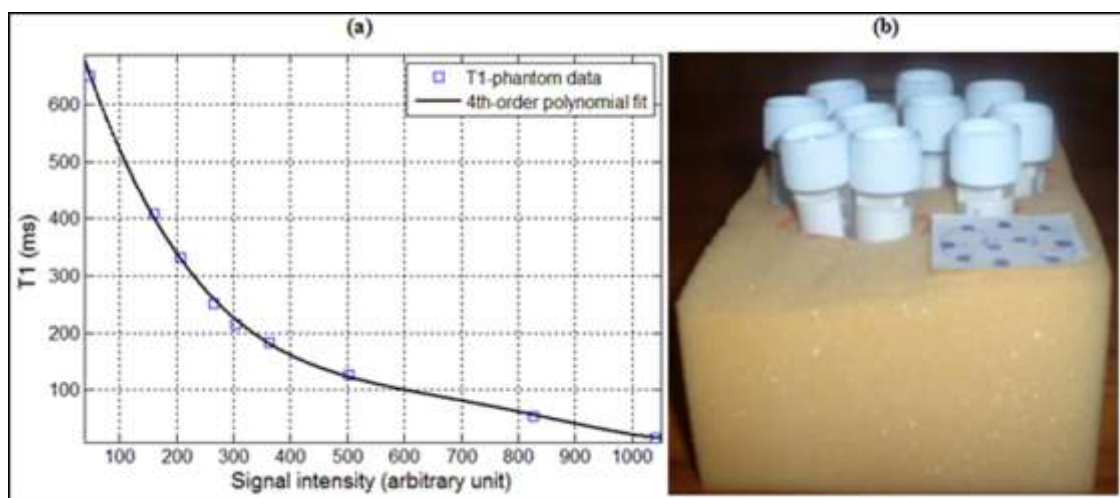


Fig.2: Relationship between T_1 and signal intensity determined by adjusting the coefficients of a fourth order polynomial (P) to the experimental data obtained from phantom acquisitions. The adjustment was obtained with an $r^2 = 0.997$.

Post processing – Automatic images registration

Carrying out quantitative measurements from regions of interest (*ROIs*) placed on the images, implied registering images due to free breathing acquisition. Only translations and rotations (rigid transformations) were taken into account. The registration ignored non rigid aspects of liver transformation during breathing.

The first step of this method consisted of quantifying the transformation vector need to register each moving images in relation to a static reference image. For each images from 2D+t volumes, pixel-based method was used (iconic approach) to control the transformation of an input image. An error measure was used to measure the registration error between the moving and static image. The reduced-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) quasi-Newton algorithm was used to move the control points to achieve affine rigid registration between both images with minimal registration error. Then pixels were interpolated with a bi-cubic method.

Post-processing – Quantification of perfusion

A pixel-by-pixel operation on each image in the registered stack was performed to obtain maps of MS-325 concentration according to [Eq.1].

The capillary system of the liver was modeled using a dual-input one-compartmental model, whose central compartment included the hepatic sinusoids and the space of Disse (8-11,18-20). This model was validated previously with radiolabeled microspheres in rabbits (21). The inputs correspond to the arterial and portal supply. The leakage of tracer via the venous wash-out was carried out exponentially over time and the inverse of the elimination constant was defined as the mean tracer transit time (MTT). The equation below describes this model:

$$C(t) = \rho [C_A(t - \tau_A) \times \phi_A + C_p(t - \tau_P) \times \phi_P] \otimes e^{-\frac{t}{MTT}}$$

Eq.2

where \otimes designates the convolution product, ρ the density considered to be equal to 1 g.mL⁻¹. The parameters ϕ_A and ϕ_P are the arterial and portal perfusion respectively expressed as mL.100g⁻¹.min⁻¹. The arterial and portal input functions $C_A(t)$ and $C_P(t)$ corresponding to the concentration variation of MS-325 over time were measured using squared ROIs of 25 pixels placed by an experienced radiologist (F.P. 12 years of postgraduate experience in digestive imaging) at the level of the abdominal aorta close to the coeliac trunk and the main portal vein (*fig.3*). Since MS-325 contrast agent does not diffuse into red blood and to only take into account plasmatic exchange between input functions and liver parenchyma, $C_A(t)$ and $C_P(t)$ were normalized by one minus the large vessels hematocrit. ϕ_A and ϕ_P were normalized by one minus the small vessels hematocrit. Large and small vessels hematocrit was assumed constant and equal to 0.5 and 0.25 respectively.



Fig.3: Location of region of interest to the measure of input functions. Arterial input function was obtained from a squared ROI of 25 pixels placed on abdominal aorta. Portal input function was obtained from a squared ROI of 25 pixels placed on main portal trunk. A squared ROI of 169 pixels was used to measure the time-activity curve at the level of hepatic parenchyma.

The change in concentration in MS-325 over time within the liver parenchyma $C(t)$ is evaluated through the mean value measured from four squared ROI of 169 pixels (two in the hepatic right lobe and two in the hepatic left lobe located on two different slices) while carefully avoiding to include a vascular or biliary trunk. The two delays, τ_A and τ_P , take into account the temporal offset between central compartment input and measured input from arterial and portal ROIs. The experimental data was then fitted with the model provided by [Eq.2] a non-linear least square method based on the Levenberg-Marquardt algorithm (*fig.4*).

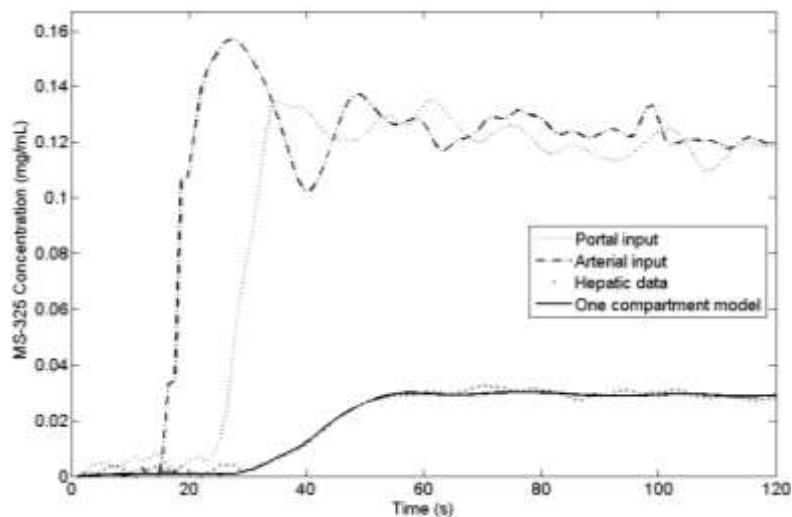


Fig.4: Arterial input function (black semi-dotted curve). portal input function (grey dotted curve) and hepatic experimental data (black points) adjusted to the dual-input one-compartment model (black curve) using a non-linear least squares method applying the Levenberg-Marquardt algorithm.

As some coefficients are closely connected, in particular portal perfusion and arterial perfusion with arterial and portal delay, the results of optimization were strongly influenced by the choice of starting coefficients and algorithm may converge to local minima. In order to improve the robustness and reliability of optimization, but also to avoid any convergence to local minima, algorithm was started with a grid of pseudo-random starting points generated within two bounds (multi-start technique). Each fit procedure was done fifty times, with fifty different initializations. From the coefficients obtained, other quantitative perfusion parameters were deduced; the hepatic perfusion index (*HPI*) representing, as a percentage, the ratio of arterial intake compared to total perfusion $[\phi_A / (\phi_A + \phi_P)] \times 100$ and the tissue blood volume (V_T) in $\text{ml} \cdot 100\text{g}^{-1}$ deduced on the basis of the central volume theorem:

$$V_T = (\phi_A + \phi_P) \times MTT$$

Eq.3

Image post-processing and data analysis were performed on a Intel® Core™ 2 Duo p8400, 2.26 GHz with 4 GB of RAM platform running a locally developed algorithm on Matlab r2010a (*The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA*).

Statistical analysis

Quantitative perfusion parameters were calculated for each patient then stratified according to the METAVIR stage. The mean value for each stratum parameter was calculated. The statistical significance of each parameter in discriminating the following METAVIR stage subgroups : F0 vs. F1-F4 (non-fibrosis vs. fibrosis): F0-F1 vs. F2-F4; F0-F2 vs. F3-F4 (non-advanced fibrosis vs. advanced fibrosis) and F0-F3 vs. F4 (fibrosis vs. cirrhosis) was evaluated using the non-parametric Mann-Whitney's test. A p-value ≤ 0.01 was considered to be statistically significant. A correlation study using Bravais-Pearson's coefficient between each perfusion parameters and the fibrosis score was carried out. All statistics were performed with Matlab r2010a (*The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA*).

RESULTS

Histology - Patients

Among the 16 patients enrolled, the histological results were as follows: 4 patients scored F0, 3 patients scored F1, 4 patients scored F2, 1 patient scored F3 and 4 patients scored F4.

The mean percentage of steatosis was $24.6 \pm 30 \%$.

Relationship between T_1 -signal

Computer simulations showed an insensitivity of the sequence to the inflow effect with a 12° angle selection compared to other higher angles where the signal increased strongly within a T_1 range of 0 and 20 ms. These simulations also showed an absence of major signal saturation on the effective T_1 range (approximately 0-600 ms) for the perfusion study.

Quantitative perfusion parameter versus METAVIR stage

A rise in arterial perfusion with fibrosis stage (from 46.0 ± 3.6 to 80.7 ± 14.7 mL.min⁻¹.100g⁻¹) simultaneously with a drop in portal perfusion with the stage of fibrosis (from 115.8 ± 8.1 , to 29.8 ± 28.6 mL.min⁻¹.100g⁻¹) was observed. There was a resulting in HPI with the stage of fibrosis (from 28.5 ± 2.9 to 74.3 ± 20.9 % from F0 to F4 respectively).

As for the MTT, they were observed to be constant up to stage F3 (mean: 6.1 ± 3.4 s). From stage F3, a significant rise ($p < 0.01$) was observed (up to 16 s). As MTTs, tissue blood volumes were constant up to stage F3 (14.5 ± 7.9 mL.100g⁻¹) then significantly increased ($p < 0.01$) for advanced fibrosis (F3 –F4) (31.5 ± 9.4 mL.100g⁻¹) (tab.1, fig.5).

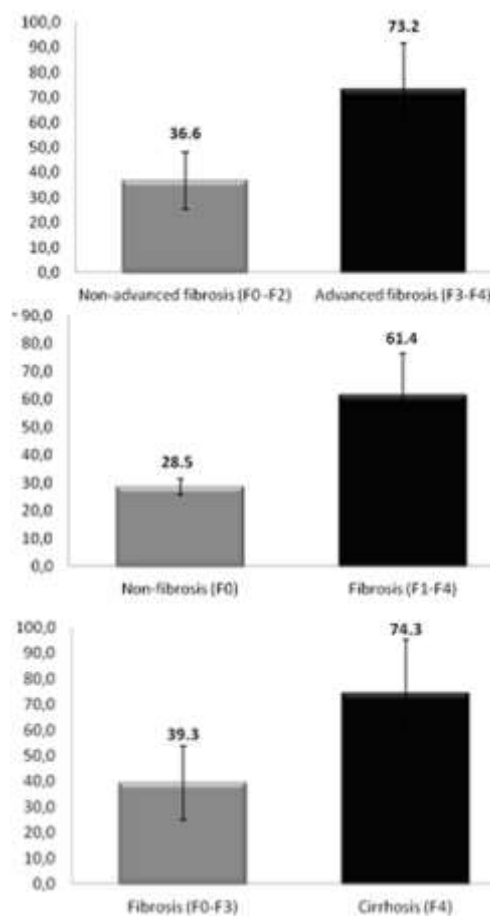


Fig. 5: Mean and standard deviation presented for the Hepatic Perfusion Index stratified according to 3 pairs of subgroups: non-advanced fibrosis vs. advanced fibrosis, non-fibrosis vs. fibrosis and fibrosis vs. cirrhosis.

Tab 1: Mean (standard deviation) of quantitative perfusion parameters in 16 patients stratified with respect to liver fibrosis stage.

METAVIR stage	F0 stage (n=4)	F1 stage (n=3)	F2 stage (n=4)	F3 stage (n=1)	F4 stage (n=4)
Arterial perfusion ($mL.100g^{-1}.min^{-1}$)	46.0 (3.6)	48.3 (22.5)	60.6 (8.5)	87.6	80.7 (14.7)
Portal perfusion ($mL.100g^{-1}.min^{-1}$)	115.8 (8.1)	86.8 (30.9)	74.2 (3.8)	39.3	29.8 (28.6)
Total perfusion ($mL.100g^{-1}.min^{-1}$)	161.8 (4.8)	135.1 (11.2)	134.8 (11.1)	126.9	110.5 (23.3)
MTT (s)	5.7 (3.2)	6.2 (3.1)	6.4 (3.8)	16.6	16.1 (7.4)
HPI (%)	28.5 (2.9)	36.5 (18.9)	44.9 (2.8)	69.0	74.3 (20.9)
Tissue blood volume ($mL.100g^{-1}$)	15.5 (8.5)	14.2 (7.6)	13.9 (7.7)	35.1	27.8 (9.4)

Delays values varied according to the position of hepatic ROI as regard to the position of arterial and portal input. Values were included between 0 and 32.3 s and between 0 and 8.1 s for arterial and portal delay respectively. No variations according to fibrosis stage were observed.

The Mann-Whitney tests showed that HPI, arterial and portal perfusion, tissue blood volume and MTT showed a significant difference between non-advanced fibrosis (subgroup F0-F2) and advanced fibrosis (subgroup F3-F4). HPI and portal perfusion allowed a significant distinction between fibrosis (subgroup F0-F3) and cirrhosis (group F4), ($p < 0.01$) (*fig.5, fig.6*). HPI, portal perfusion and total perfusion allowed a significant distinction between non fibrosis group F0) and fibrosis (subgroup F1-F4) (*tab.2*).

Tab.2: Significance of quantitative perfusion parameters to discriminate between METAVIR stages evaluated with the non-parametric Mann-Whitney test.

Comparison	F0 vs. F1-F4	F0-F1 vs. F2-F4	F0-F2 vs. F3-F4	F0-F3 vs. F4
	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>
Arterial perfusion	0.013	0.005	0.001	0.03
Portal perfusion	0.004*	0.003	0.01	0.01
Total perfusion	0.001	0.020	0.03	0.04
MTT	0.180	0.080	0.01	0.03
HPI	0.010	0.002	0.001	0.004
Tissue blood volume	0.380	0.130	0.010	0.09

**Bold values were considered as statistically significant.*

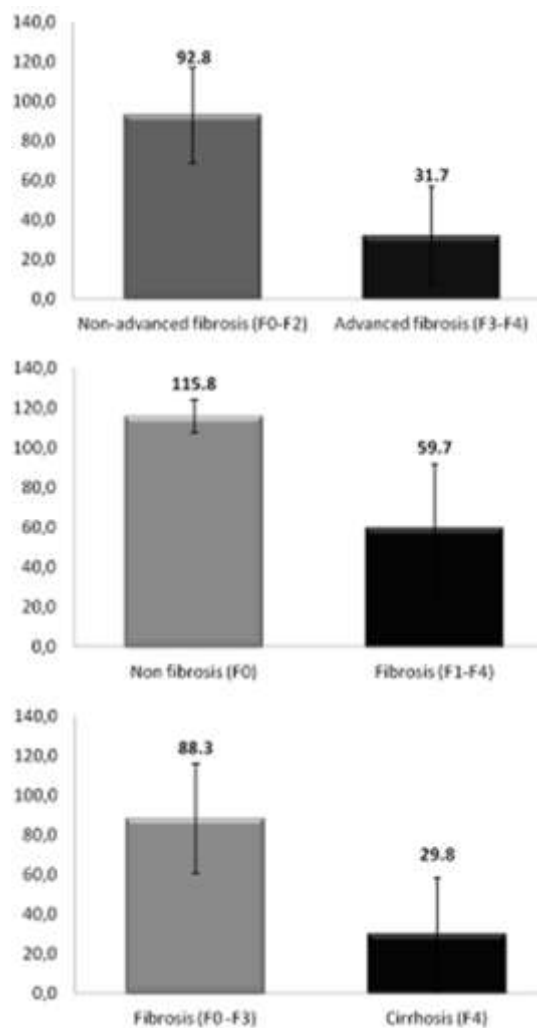


Fig. 6: Mean and standard deviation presented for the portal perfusion stratified according to 3 pairs of subgroups: non-advanced fibrosis vs. advanced fibrosis, non-fibrosis vs. fibrosis and fibrosis vs. cirrhosis.

A correlation between the increase in HPI and the drop in portal perfusion ($r = -0.97$; $p < 0.001$) was found during the correlation study. A strong correlation ($r = 0.83$; $p < 0.001$) was observed between the HPI and the fibrosis score. Portal perfusion and fibrosis score ($r = -0.88$; $p < 0.001$) was also found to be correlated (*tab.3*).

Tab.3: Correlation study between the evolution of perfusion parameters values and fibrosis stages based on Bravais-Pearson coefficient computing.

	Arterial perfusion	Portal perfusion	Total perfusion	MTT	HPI	Tissue blood volume
Pearson (r)	0.77	-0.88	-0.78	0.67	0.83	0.55
p-value	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.01$	$p < 0.001$	$p < 0.05$

DISCUSSION

The results of this study confirm the existence of hemodynamic changes associated with fibrous damage. An adaptive response in the liver is to counterbalance this phenomenon by increasing arterial perfusion in order to keep an identical total perfusion. This explains the significant rise in the hepatic perfusion index with fibrosis and the moderate decrease of the total perfusion with stages of fibrosis. Arterial compensation is no longer sufficient to maintain the same total perfusion values measured at stage F0 leading to monotone decrease from F0 to F4 METAVIR stages. This latter phenomenon might be explained by large collateral derivation due to portal hypertension. The tissue blood volumes measured were constant up to F3 stage and weaker than those encountered in literature (9,11). This can be explained by the fact that when comparing low molecular weight paramagnetic agents such as Gd-DOTA, Gd-DTPA or GD BOPTA to bounded MS-325, the extravasations into the space of Disse is limited due to damage of the sinusoids and molecular weight being approximately 70 times higher. Ex-vivo studies have shown that the distribution volume of albumin was reduced. Moreover albumin remained intra-vascular in presence of fibrous damage because of capillarization of the sinusoids (22, 23). On the other hand, molecules with a low molecular weight still move into the space of Disse, where their diffusion is then limited by collagenization. This would explain the low values and invariance of the mean transit time observed in this study for stages F0 to F2 compared to other studies carried out with low molecular weight tracers. The significant increase in mean transit time observed for stages F3 and F4 probably correspond to an overall lengthening of circulation time due to the significant reduction in flow. In this study, arterial input function aspect is different from others. Arterial enhancement peak was broader and the amplitude was weaker than encountered in other

studies. This is explained by the choice of specific injection parameters to abide to MS-325 properties and administration specifications. Volume and rate of contrast agent injected were significantly less than encountered in the literature (0.03 mL.Kg^{-1} at 1 mL.s^{-1}).

Moreover, our results suggest that the hepatic perfusion index as well as the portal perfusion could be relevant indicators for discriminating between advanced and non-advanced fibrosis, between fibrosis and cirrhosis, then between non fibrosis and fibrosis. Moreover, both indicators were found correlated with the fibrosis stage. Furthermore, the high relaxivity of MS-325 and the optimization of sequence parameters allowed acquisition with a temporal resolution similar to the CT perfusion, and a suitable signal to noise ratio. Continuous acquisition and free breathing imaging produced a greater number of points, spaced out regularly over a short lapse of time and improved the monitoring of inputs and tissue enhancement. The accuracy of the data fit to the model was thus increased. Overall, this choice provided more comfort to patients whose general condition did not allow them to spend long periods of apnea. The low flip angle value gave the sequence greater sensitivity for significant signal variation (due to the passage of the contrast agent). It was also able to avoid saturation problems for high values of T_1 and limit the inflow effects which appear as an excessive rise in the signal from the major vessels and which might result in an under-estimation of perfusion parameters.

However, this study did have a few limitations. First of all, due to the cancellation of MS-325 marketing under the name of Vasovist® by Bayer Schering Pharma (*Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany*) and because of the replacement of the 1.5T MR imaging system by a new 3T in our referent center, the number of patient enrolled was unfortunately relatively limited. Thus, a large-scale confirmation study needs to be performed to confirm our results and validate the significant correlations observed between estimated perfusion parameters and fibrosis stage.

Added to this, the tissue perfusion parameters were evaluated over a limited liver volume, from few ROIs and this implied that regional variations of fibrosis could not be taken into account. When establishing the relationship between signal intensity and absolute concentration in tracer, the value of r_1 relaxivity of the MS-325 taken into consideration was that established in the course of product test phases. This value can be influenced by several factors. Primarily, the rate of fusing to albumin influences the value of relaxivity. Our values are valid for a fusing rate of 85% normally encountered for the injection parameters adopted (16). It is possible that this fusing rate can only be maintained for a limited period after carrying out the injection and leaving a larger part in a free form thus resulting in an over-estimation of r_1 relaxivity. It is also probable that the value of relaxivity varies according to compartment and is not the same in the plasma as it is in the interstitial space. The value of relaxivity can also be influenced by phenomena associated with the transfer of water between the plasma and the extravascular fluid; however these phenomena are attenuated by using a short TR and a small injection volume (24). As far as modeling is concerned, the application of a one-compartmental model uses a uniform and instantaneous mixture of the tracer. In this regard, Brix et al. (25) reported that the values

of the parameters of hepatic perfusion obtained after compartmental modeling are higher than in reality.

In conclusion, MR-perfusion imaging with high temporal resolution and free breathing imaging could be a non-invasive method for the clinical follow-up in patients with chronic liver diseases. Post-processing steps still remains as a limitation for routine clinical use at this time. This study confirms prior report that high molecular weight contrast agent such as MS325 is well suited for measurement of liver perfusion (20).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Anoop Ramgolam for his help for the English corrections of the manuscript.

REFERENCES

- (1) Kazemi K, Geramizadeh B, Nikeghbalian S *et al.* Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease. *Exp Clin Transplant.* 2008;4:261-263.
- (2) Heathcote J, Shiffman ML, Cooksley GE *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med.* 2000;343:1673-1680.
- (3) French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
- (4) Knodell RG, Ishak KG, Kiernan, *et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435
- (5) Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR *et al.* The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:568-571.
- (6) Cadranel JF, Rufat P, Degos F *et al.* Practices of liver biopsy in France: results of prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-581.
- (7) Billaud Y, Beuf O, Desjeux G *et al.* 3D contrast-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its distal branches: Interobserver agreement of radiologists in a routine examination. *Acad Radiol* 2005;12:155-163.
- (8) Materne R, Smith AM, Peeters F *et al.* Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med.* 2002;47:135-142.
- (9) Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS *et al.* Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging - initial experience. *Radiology* 2008;246:926-934.

- (10) Annet L, Materne R, Danse E *et al.* Hepatic Flow Parameters Measured with MR Imaging and Doppler US: Correlations with Degree of Cirrhosis and Portal Hypertension. *Radiology* 2003;229:409-414
- (11) Abdullah SS, Pialat JB, Wiart M *et al.* Characterization of hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis by means of perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:390-395.
- (12) Ivancevic MK, Zimine I, Foxall D, *et al.* Inflow effect in first-pass cardiac and renal MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:372-376.
- (13) Laporq B, Beuf O, Pilleul F. Perfusion MR imaging of the liver with a vascular contrast agent. *J Radiol* 2011;92:257-261.
- (14) McMurry TJ, Parmelee DJ, Sajiki H *et al.* The effect of a phosphodiester linking group on albumin binding, blood half life, and relaxivity of intravascular diethylenetriaminepentaacetato aquo gadolinium (III) MRI contrast agents. *J Med Chem.* 2002;45:3465-3474.
- (15) Hennes S, Keating GM. Gadofosveset. *Drugs* 2006;66:851-857.
- (16) Caravan P, Normand JC, Greenfield MT *et al.* The interaction of MS-235 with Human Serum Albumin and its effect on proton relaxation rates. *J Am Chem Soc.* 2002;124:3152-3162.
- (17) Schenck JF. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility. *Med Phys.* 1996;23:815-850.
- (18) Materne R, Annet L, Dechambre S *et al.* Dynamic computed tomography with low-and high-molecular-mass contrast agents to assess microvascular permeability modifications in a model of liver fibrosis. *Clin Sci.* 2002;103:213-216.
- (19) Cuenod C, Leconte I, Siauve N *et al.* Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology* 2001;218:556-561.
- (20) Van Beers BE, Materne R, Annet L *et al.* Capillarization of the sinusoid in liver fibrosis: Non-invasive assessment with contrast enhanced MRI in the rabbit. *Magn Reson Med.* 2003;49:692-699.
- (21) Materne R, Van Beers BE, Smith AM *et al.* Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic CT and a dual-input one-compartmental model. *Clin Sci* 2000;99:517-525.
- (22) Varin F, Huet PM. Hepatic microcirculation in the perfused cirrhotic rat liver. *J Clin Invest.* 1985;76:1904-1912.

Chapitre 3: Développements réalisés
Quantification de la fibrose

- (23) Huet PM, Goresky CA, Villeneuve JP *et al.* Assessment of liver microcirculation in human cirrhosis. *J Clin Invest.* 1982;70:1234-1244.
- (24) Donahue KM, Weisskoff RM, Burstein D. Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:102-110.
- (25) Brix G, Bahner ML, Hoffmann U *et al.* Perfusion, capillary permeability, and compartmental volumes: measurement with dynamic CT. Initial experience. *Radiology* 1999;210:269-276.

III.B.3/ Cartographie paramétrique de perfusion par calcul distribué sur grille de calcul.

Ce travail nous a permis de valider notre protocole à 1.5 T puis de montrer que les paramètres hémodynamiques hépatiques mesurés par l'intermédiaire de notre méthode, notamment l'index de perfusion hépatique et le débit portal étaient pertinent pour établir la distinction entre l'absence de fibrose d'une fibrose débutante, d'une fibrose avancée et d'une cirrhose.

Toutefois, un verrou se présentait. En effet, en partant de l'hypothèse que le dépôt de fibrose peut varier loco-régionalement sur le foie, notre méthode était susceptible d'introduire un biais d'échantillonnage. Pour cette raison, l'établissement de cartographies paramétriques devenait nécessaire.

Néanmoins, la complexité des calculs liés au recalage d'une part, puis à la modélisation d'autre part allongeait considérablement le temps de traitement des données à partir d'une région d'intérêt et le rendait prohibitif pour la réalisation de cartographies.

En réponse, un projet avec l'équipe de développement informatique du laboratoire a été mis en place afin de permettre la réalisation de cartographies paramétriques dans un temps compatible avec une activité de recherche clinique.

Ces travaux sont présentés dans l'article suivant et soumis dans le journal: " Journal of medical engineering".

**Enabling 3D-liver perfusion mapping from MR-DCE imaging
using distributed computing**

--

*B. Leporq¹, S. Camarasu-Pop¹, E.E. Davila-Serrano¹; F. Pilleul^{1,2},
O. Beuf¹*

--

Article original soumis dans le journal

Journal of medical engineering

¹Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; UCBL; Villeurbanne, France

²Hospices Civils de Lyon; Département d'imagerie digestive; CHU Edouard Herriot; Lyon, France

ABSTRACT

An MR acquisition protocol and a processing method using distributed computing on the European Grid Infrastructure (EGI) to allow 3D liver perfusion parametric mapping after Magnetic Resonance Dynamic Contrast Enhanced (MR-DCE) imaging are presented. In this study, acquisition requirements as well as the processing speed, reproducibility and accuracy of the parallelized processing steps were assessed. Seven patients (one healthy control and six with chronic liver diseases) were prospectively enrolled after liver biopsy. MR-dynamic acquisition was continuously performed in free-breathing during two minutes after having started simultaneously with intravascular contrast agent (MS-325 blood pool agent) injection. After a first pre-processing step dedicated to automatic rigid registration, the image intensity was converted into contrast agent concentration-maps. Hepatic capillary system was modeled by a 3-parameters one-compartment pharmacokinetic model. The processing step was parallelized and executed on the EGI. It was modeled and implemented as a grid workflow using the Gwendia language and the MOTEUR workflow engine. Results showed good reproducibility in repeated processing on the grid. The results obtained from the grid were well correlated with ROI-based reference method ran locally on a personal computer. The speed-up range was 71 to 242 with an average value of 126. Quantified parameter-values were slightly shifted due to the filtering process used to estimate the variable delays between central compartment input and measured arterial and portal inputs due to moderate SNR. In conclusion, distributed computing applied to perfusion mapping brings significant speed-up to quantification step to be used for further clinical studies in a research context. Accuracy would be improved with higher image SNR accessible on the latest 3T MR systems available today.

INTRODUCTION

Liver fibrosis is an important cause of mortality and morbidity and contributes substantially to increase health care costs in patient with chronic liver diseases [1]. Fibrosis can lead to cirrhosis, for which the complications such as hepatic decompensation, hepatocellular carcinoma and portal hypertension involve growing public health concerns. Cirrhosis and chronic liver disease were the 10th leading cause of death for men and the 12th for women in the United States in 2001, leading to the death of about 27,000 people each year [2]. Cirrhosis was first considered as an irreversible process but with the growing understanding of hepatic fibrogenesis mechanisms, more effective treatments have been developed [3,4]. However, these latter must be initiated at a specific and early stage in fibrous development and their administration requires regular clinical follow-up. While histological analysis after liver biopsy is the gold standard for the diagnosis, inherent risk with a recognized morbidity and mortality make this method not suitable for clinical monitoring [5,6]. Furthermore liver biopsies have others limitations such as interobserver variability and sampling errors [7]. It has been demonstrated that perfusion imaging has the potential to detect and assess vascular modifications [8] associated with liver fibrosis [9]. Several studies, using Magnetic Resonance Dynamic Contrast Enhanced imaging (MR-DCE) to quantify liver perfusion, have shown that some perfusion parameters were relevant indicators for liver fibrosis assessment [10-12]. In a previous work, an MRI protocol associated to a dedicated processing step to quantify liver perfusion was developed [12,13]. Several parameters showed significant correlations between hepatic perfusion modifications and fibrosis stage. Results demonstrated that MR perfusion imaging could be a non-invasive method for the clinical follow-up in patient with chronic liver diseases. Nevertheless, the evaluation was restricted to a ROI and regional variations, often met in diffuse liver diseases, could not be observed. ROI-based perfusion quantification needs already heavy processing methods such as image registration, denoising and data fitting. Processing time drastically increases and becomes really prohibitive for clinical application for 2D or 3D mapping. In this context, parallel computing on distributed infrastructures such as clusters, grids or clouds proves to be an interesting solution. Such infrastructures can bring significant speed-up for a large spectrum of applications from various scientific domains. They have already been used for medical imaging as described in [14] and [15] but never before for 3D-liver perfusion mapping. Significant effort has been put in rendering distributed infrastructures as user friendly as possible. Nevertheless, new applications still require extra work for adapting (porting) them on the considered infrastructure. This work describes a MR acquisition protocol and a processing method using distributing computing on the European Grid Infrastructure (EGI) to allow 3D liver perfusion parametric mapping after MR-DCE imaging with the MS-325 blood pool agent. Processing speed, reproducibility and accuracy were assessed and adequate acquisition requirements were defined.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

The study protocol was approved by the local experimentation ethics committee and, informed consent was obtained from each patient. Privacy rights of subjects have always been observed. Seven subjects (4 women, 3 men; average age, 40 ± 12 years; mean weight 75 ± 8 kg) were enrolled. Among this group, one healthy subject was used as control and six patients with chronic liver diseases were prospectively enrolled (maximum prospective period of one month) after having had a liver biopsy. Biopsies were performed by percutaneous sampling of the right lobe with a 15-gauge needle. All biopsies were 1.5 cm or more in length. Tissue samples were fixed in buffered formalin and embedded in paraffin. Sections, 4 μm thick, were stained with hematoxylin-eosin-saffron, iron stain, and Masson trichrome reagents and evaluated by two pathologists. The histopathological evaluation was performed masked from any clinical information. Fibrosis was evaluated on trichrome stained slides according to the METAVIR classification [16] (*score F0*: absence of fibrosis; *score F1*: portal fibrosis; *score F2*: portal fibrosis with isolated bridges; *score F3*: fibrosis with numerous bridges without cirrhosis; *score F4*: cirrhosis).

3D MR dynamic acquisition

Acquisitions were performed using a Siemens Magnetom Symphony Maestro Class 1.5T imaging system (*Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany*). A T_1 -weighted VIBE 3D sequence with a parallel imaging technique was used (GRAPPA, R-factor = 2). The sequence parameters were as follows: TE/TR/ α , 1.22/2.87 ms/ 12° ; K-space partial filling, 6/8th according to slice and phase direction; reduction of the slice and phase encoding step, 63 and 50%, respectively. The plane was coronal oblique with a rectangular FOV ($400 \times 300 \text{ mm}^2$) for a re-build matrix of 256×192 pixels with right/left phase encoding direction. The rationale behind the use of coronal imaging was to minimize the flow-related enhancement of the aorta. Moreover, it allowed covering a larger liver volume. Volume angulation was not systematic and aorta-orientation independent. The exploratory volume was acquired with a 1-sec temporal resolution with 6.4 cm slab thickness (16 slices of 4 mm). The signal was collected using two circularly polarized phased array coils (CP Body Array and CP Spine Array) with a bandwidth of $650 \text{ Hz}\cdot\text{pixel}^{-1}$. Acquisition began at the time of injection of the contrast medium (MS-325; *Epix Pharmaceutical Inc, Lexington, Massachusetts, USA*) and it continued for 2 minutes (12,13). Patients were instructed to breathe calmly. All subjects were asked to undergo fast before MR acquisition. Injection was performed with an injection rate of $1 \text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}$, a posology of $0.03\text{mM}\cdot\text{Kg}^{-1}$ and flushed with 25 mL of physiologic saline injected at the same rate. Finally, sixteen 2D + t volumes with $t = 120$ were acquired leading to 1920 images per examination.

Images pre-processing

First, images were imported on a personal computer running an in-house developed application written in Matlab r2010a (*The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA*).

Due to free-breathing acquisition, spatial shifts linked to motion have to be corrected. Hence, each volume was automatically registered. The registration method ignored non rigid aspects of liver transformation during breathing. Only translations and rotations (rigid transformations) were taken into account. This method consisted in the estimation of the transformation vector needs to register each moving images in relation to a static reference image. For each images from 2D+t volumes, pixel-based method was used (iconic approach) to control the transformation of an input image. An error measure was used to measure the registration error between the moving and static image. The reduced-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) quasi-Newton algorithm was used to move the control points to achieve affine rigid registration between both images with minimal registration error. Then pixels were interpolated with a bi-cubic method.

Secondly, native 2D + t volumes were converted in 2D + t MS-325 mass concentration maps from a pixel-by-pixel operation based on the relationship between signal intensity and MS-325 concentration. This latter was established in a previous work using a calibration phantom [13].

Thirdly, native arterial and portal input functions, $C_A(t)$ and $C_P(t)$, were measured using squared ROIs of 25 pixels placed by an experienced radiologist (F.P. 12 years of postgraduate experience in digestive imaging) at the level of the abdominal aorta close to the cœliac trunk and the main portal vein. Finally, definitive arterial and portal input functions were converted into continuous form (function of the time) instead of vectorial form (discrete form), by an interpolation using spline curves. Measurements were previously filtered using a moving average filter to reduce noise effect.

Image modeling

Hepatic capillary system was modeled by a 3-parameters one-compartment pharmacokinetic model adapted to hepatic dual supply (portal and arterial). The central compartment includes the hepatic sinusoids and the space of Disse. The leakage of tracer through venous wash-out is carried out exponentially over time and the inverse of the constant of elimination is the Mean Transit Time (MTT). The equation describing this model is as follow:

$$C(t) = \rho [C_A(t - \tau_A) \times \phi_A + C_P(t - \tau_P) \times \phi_P] \otimes e^{-\frac{t}{MTT}} \quad (\text{Eq.1})$$

where \otimes designates the convolution product, ρ the volemic mass considered to be equal to 1 g.ml⁻¹. The parameters ϕ_A and ϕ_P are the arterial and portal perfusion respectively expressed as

$\text{mL} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. C_A and C_P are respectively the arterial and portal input functions. The two delays, τ_A and τ_P , take into account the temporal offset between central compartment input and measured input from arterial and portal ROIs. While ϕ_A , ϕ_P and MTT are model parameters; delays are independent from the fit procedure. The Hepatic Perfusion Index (HPI), defined as the arterial perfusion to total perfusion (arterial + portal perfusion) ratio, was also calculated. For each part of the image, pixel-by-pixel tissular time activity curves was obtained and a non-linear least-square fit was performed according to the model previously described (Eq.1) using the Levenberg-Marquard algorithm. Because some coefficients are closely connected, in particular portal perfusion and arterial perfusion with arterial and portal delay, the results of optimization were strongly influenced by the choice of starting coefficients and algorithm may converge to local minima. In order to improve the robustness and reliability of optimization, but also to avoid any convergence to local minima, algorithm needed to be started with a grid of pseudo-random starting points generated within two bounds (multi-start technique). So, each fit procedure was done two-hundred folds, with two-hundred different initializations. For each fit procedure, delays were determined as the time between the beginning of tissular enhancement and the beginning of arterial enhancement in celiac trunk. These starting points are chosen as the maximum of second order derivative of tissue time activity curve and arterial input function. From this step, three perfusion parametric-maps were obtained, one for each parameter of the model used.

Distributed processing

The processing step was parallelized and executed on EGI within the biomed Virtual Organization (VO). The parallelization was handled at the input data level, by splitting each volume into several pieces. Each piece was processed by independent jobs running in parallel on multiple grid resources and eventually merged. The whole processing operation was modeled and implemented as a grid workflow using the Gwendia language [17] and the MOTEUR workflow engine [18]. The splitting and merging algorithms were developed in C++, while the processing algorithm was developed in Matlab. All three programs were compiled on a grid compliant operating system (CentOS) and deployed on the fly on the grid nodes. For the Matlab code we used the Matlab Compiler and the Matlab Compiler Runtime (MCR).

By using the porting and execution platform supporting grid applications at the CREATIS laboratory, distributed execution is not visible from an end-user point of view. The user uploads the input volumes on the grid and launches the processing workflow from a web portal. In order to evaluate the speed-up provided by our parallel approach, the total CPU time to makespan ratio was determined. The makespan was defined as the time elapsed between the launch and the completion of the workflow, and the total CPU time as the sum of CPU times of all jobs in a workflow.

Statistical analysis

In order to evaluate the reproducibility of our distributed computing algorithm, the 3D mapping procedures (workflow) were repeated three times for each subject. Relative Standard Variation (coefficient of variations) was then mapped for each parametric map for all patients and defined as the standard deviation to arithmetic mean ratio.

Next, to evaluate the accuracy of our method, results between ROI-based quantification method described in [12] and the method presented in this paper were compared. Quantitative perfusion parameters from three ROIs were calculated and averaged. Difference between methods was evaluated using the Bland-Altman representation for each perfusion parameters, the Spearman's coefficient calculation and the non-parametric Wilcoxon test.

RESULTS

Subjects

Among the 6 biopsied patients, histological results were as follows: 2 patients were scored F0, 3 patients scored F2, and 1 patient scored F4.

Quantification results

A representative set of 2D parametric-maps extracted from 3D volumes on the healthy patient (METAVIR F0) is shown in Fig 1. Perfusion parameters values computed from the two compared methods are summarized in Tab.1. Then, parameters-values were stratified according to the fibrosis severity. Results corresponding to the advanced stage (*METAVIR stage* $\geq F2$) and early stage (*METAVIR stage* $< F2$) are presented in Tab.2.

Tab.1: Quantified mean values of perfusion parameters for all subject obtained with the two compared methods.

Method	Arterial perfusion ($mL.min^{-1}.100g^{-1}$)	Portal perfusion ($mL.min^{-1}.100g^{-1}$)	MTT (s)
ROI-based (reference)	32.9 ± 20.8	78.7 ± 31.7	7.5 ± 3.8
3D (presented)	40.7 ± 10.2	57.9 ± 20.6	8.9 ± 1.6

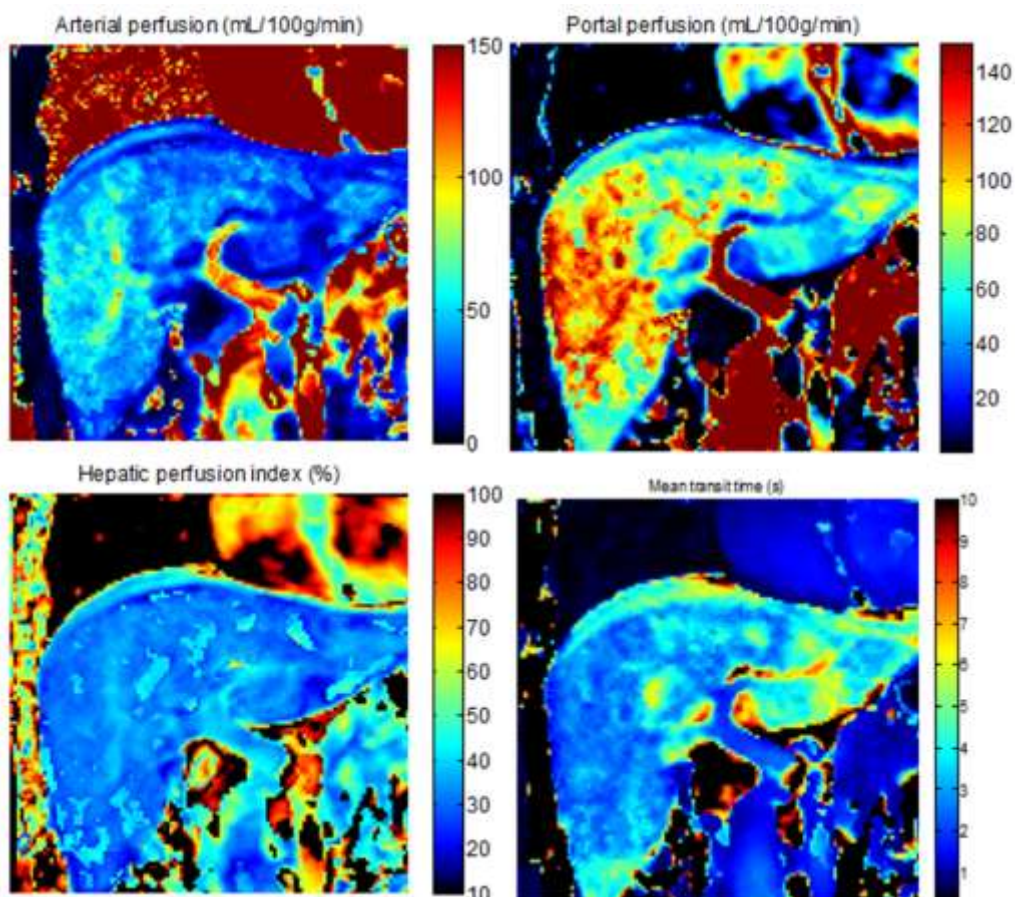


Fig.1: Representative liver perfusion parametric maps: Arterial perfusion, Portal perfusion, Mean transit Time (MTT) and Hepatic perfusion Index (HPI) computed on a healthy subject.

Tab.2: Mean values of perfusion parameters stratified according fibrosis severity (advanced, METAVIR stage \geq F2 and not advanced, METAVIR stage $<$ F2) obtained with the presented method

Fibrosis stage		Arterial perfusion ($mL \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$)	Portal Perfusion ($mL \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$)	MTT (s)
stage $<$ F2	3D	35.0 ± 7.1	72.9 ± 26.3	8.7 ± 1.2
	Ref	25.6 ± 6.3	92.6 ± 26.3	6.9 ± 1.1
stage \geq F2	3D	44.9 ± 10.9	47.6 ± 7.5	9.1 ± 2.1
	Ref	60.4 ± 12.3	68.2 ± 7.5	8.0 ± 5.2

Statistical analysis

A significant correlation was observed between ROI-based method and distributed method for each parameter. Spearman's coefficients (ρ) were 0.86, 0.92 and 0.80 ($p < 0.01$) for arterial perfusion, portal

Chapitre 3: Développements réalisés
Quantification de la fibrose

perfusion and MTT respectively. Regarding the Wilcoxon test and the Bland-Altman representations (Fig.2), significant difference was shown between compared methods. However, Bland-Altman representations showed a systematic decrease of MTTs values calculated with distributed method compared to ROI-based reference method.

About method reproducibility, all computed relative standard variation maps were null or negligible.

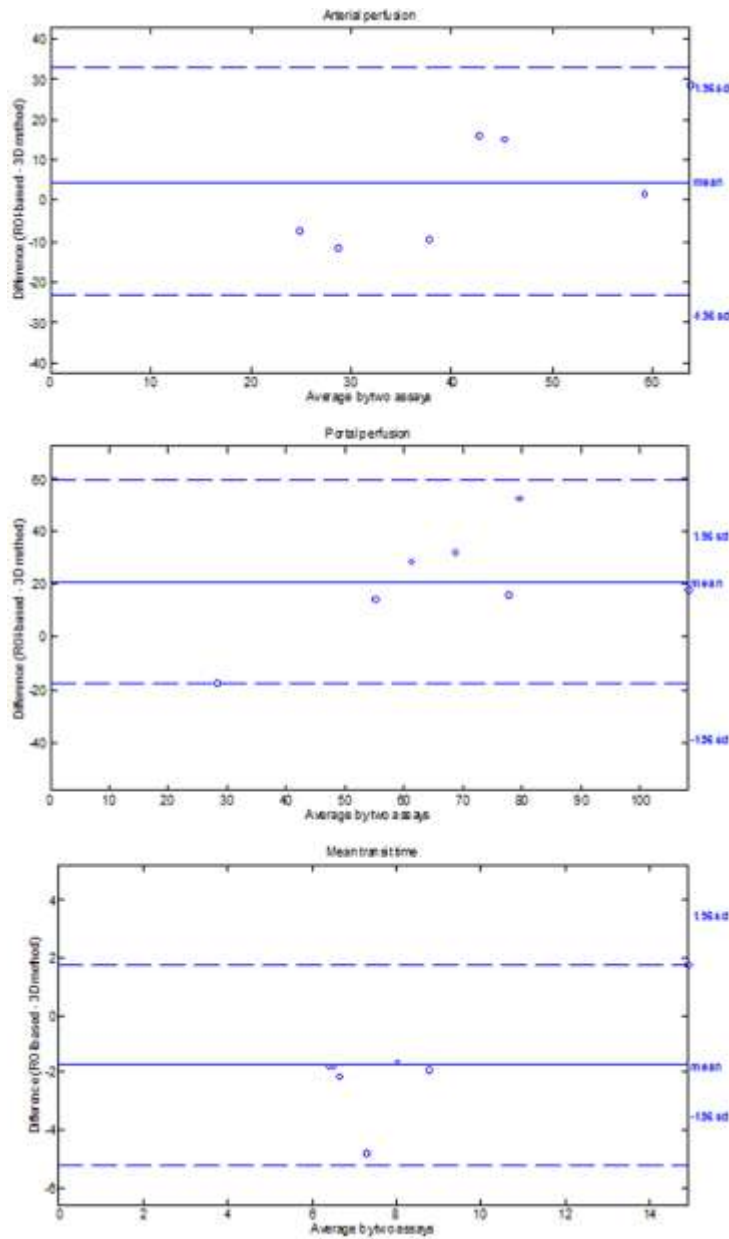


Fig.2: Bland-Altman representations computed for each perfusion parameters (arterial perfusion in the upper graph, portal perfusion in the middle and MTT in the lower) quantified with the ROI-based method and the distributed method.

Distributed processing performance

The major drawback of the perfusion-based method, its prohibitive computing time, has been overcome with the help of the EGI. By using the resources of distributed European infrastructure, 1 CPU year (corresponding to twenty-one 3D mapping procedures) was computed in only 9.5 days. The speed up varied among the 21 workflows from 20 to 94 with an average value of 48. The average error ratio for the experiments presented here was of 18%, with a maximum of 43% for one of the workflows. As shown in Fig.3, the late completion of the last jobs significantly increases the makespan. Indeed, the current makespan was almost tripled (from roughly five to fifteen hours) because of poor scheduling of late tasks.

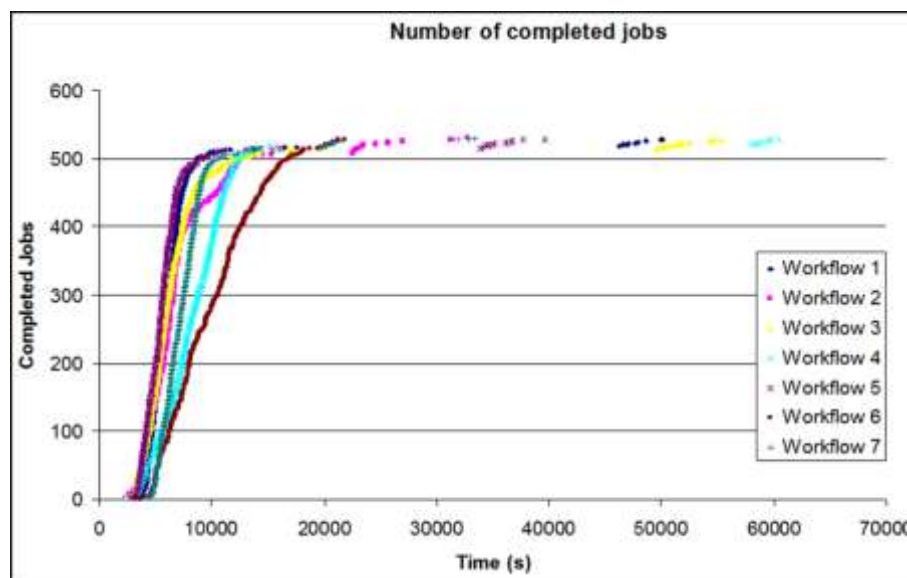


Fig.3: Number of completed jobs over time. Performance can be significantly improved with better late tasks handling.

DISCUSSION

The presented method was reproducible and results were correlated with ROI-based reference method ran locally on a personal computer. The quantified parameters were found to be in the same range as those obtained with the reference ROI-based method and those related in the literature [9,10,12]. Nevertheless, taken patients by patients, quantified values were slightly modified even if the shift was not found significant. Indeed, compared to the ROI-based method, blood flow quantified with the presented 3D method is overestimated whereas, on the contrary, MTTs are underestimated. Additionally, for each parameter, standard deviation observed with 3D methods ran on EGI was found lower compared to the ROI-based method. When results are globally stratified according to fibrosis severity, the difference between mean values for each parameters computed with presented method are systematically lower than with ROI-based method. These findings confirm the smoothing effect

induced by 3D quantification algorithm. Indeed, in ROI-based estimation method, arterial and portal delays are optimally set by user. However, these delays depend on spatial location and take into account the time shift between the measured input functions and the position where modeling take place in parenchyma. Hence, manual setting is not possible in the 3D case and an automatic estimate of both delays was mandatory. Due to relatively low image Signal-to-Noise Ratio (SNR) of about eighteen, this step requires hard smoothing filtering, affecting quantification results with the acquisition data currently available. Another limitation is the restricted exploration volume. Indeed, to keep an acceptable SNR acquired with a high temporal resolution of 1 sec, the number of encoding steps in the slice encoding direction was limited and the whole liver volume was not covered. These restrictions (SNR and coverage) could be overcome with the latest imaging MR systems with improved acquisition capabilities using 32 receiver channels with multiple element array coils. A SNR value of 80 was measured based on preliminary test performed at our institution with a 3T GEHC MR 750 (GEHC, Milwaukee, WI, USA) with 32ch body coil. The parallelization of the method brings significant speed-up and renders it feasible despite its prohibitive computing time. Nevertheless, performance can be still significantly improved. Currently the poor scheduling of the last tasks is largely due to platform heterogeneity and multiple task resubmissions caused by high error ratios. Data transfers account for most of the errors, while the rest are mostly application failures due to improper grid node configuration. As future work, scheduling will be improved by taking into account these considerations.

To conclude, this preliminary study demonstrated that the described method allows 3D liver perfusion quantification within a reasonable processing time. It is now suitable to be used for similar clinical studies in a research context. While the distributed processing method was validated compared to the ROI-based quantification, such fully automatic processing requires high quality images. The required SNR, together with a high temporal resolution and large volume exploration could now be achieved on the latest 3T MRI systems available. Further work will have to demonstrate the interest of parametric 3D perfusion-maps for fibrosis assessment on a larger number of subjects with chronic liver disease.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank France-Grilles and EGI for the grid infrastructure and technical support. We also thank T. Glatard, R. Silva, F. Bellet, J-P. Roux, V. Romanello-Perez and M. Orkisz for technical support and fruitful discussions.

REFERENCES

- [1] Afdhal NH, Nunes D, 2004. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol*; 99:1160–1174.
- [2] Anderson RN, Smith BL, 2001. Deaths: leading causes for 2001. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 52 (9):1-85.
- [3] Kazemi K *et al.* 2008. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease. *Exp Clin Transplant*; 4:261-63.
- [4] Heathcote J *et al.* 2000. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*; 343:1673-80.
- [5] Piccinino F *et al.* 1986. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*; 2:165-173.
- [6] Cadranel JF *et al.* 2000. Practices of liver biopsy in France: results of prospective nationwide survey. *Hepatology*;32:477-81.
- [7] Poniachik J, *et al.* 1996. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc*;43:568-71.
- [8] Billaud Y, *et al.* 2005. 3D contrast-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its distal branches: Interobserver agreement of radiologists in a routine examination. *Academic Radiology*;12:155-163.
- [9] Materne R *et al.* 2002. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med*;47:135-42.
- [10] Hagiwara M *et al.* 2008. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging - initial experience. *Radiology*;246:926-34.
- [11] Van Beers BE *et al.* 2003. Capillarization of the sinusoid in liver fibrosis: Non-invasive assessment with contrast enhanced MRI in the rabbit. *Magn Reson Med*;49:692-99.
- [12] Leporq B, Dumortier J, Pilleul F, Beuf O. 2012. 3D-liver perfusion MR imaging with the MS-325 blood pool agent: a non-invasive protocol to assess liver fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1380-1387.
- [13] Leporq B *et al.* 2011. Perfusion MR imaging of the liver with a vascular contrast agent. *J Radiol*;92:257-261.
- [14] Lützkendorf R *et al.* 2009. Enabling of grid based diffusion tensor imaging using a workflow implementation of FSL. *Stud Health Technol Inform*;147:72-81.

- [15] Glatard T *et al.* 2010. Large scale functional MRI study on a production grid. *Future Gener Comp Systems*;26:685-92.
- [16] French METAVIR Cooperative Study Group.1994. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*;20:15-20.
- [17] Montagnat J *et al.* 2009. A data-driven workflow language for grids based on array programming principles. *Workshop on Workflows in Support of Large-Scale Science*;1-10.
- [18] Glatard T *et al* 2008. Flexible and Efficient Workflow Deployment of Data-Intensive Applications On Grids With MOTEUR. *International Journal of High Performance Computing Applications*;347:60.

III.B.4/ Optimisation d'un protocole pour l'imagerie rapide du mouvement incohérent intra-voxel sur le foie à 3.0T

L'étude précédente nous a permis de faire la preuve de concept du traitement des données associé à la quantification des paramètres hémodynamique hépatique sur une grille de calcul via une parallélisation des tâches.

Ce développement nous a permis de réaliser des cartographies paramétriques de perfusion sur 16 coupes avec un temps de calcul acceptable.

Néanmoins, cette méthode n'intègre encore pas l'algorithme de multistart et les délais ne font pas directement parti intégrante du modèle ce qui limite la précision de la mesure.

Afin d'augmenter la sensibilité de notre méthode de quantification de la fibrose, nous avons choisi de coupler l'imagerie de perfusion hépatique à l'imagerie de diffusion, plus particulièrement l'imagerie dite du mouvement incohérent intra-voxel (Intra-Voxel Incoherent Motion, IVIM dans la terminologie anglo-saxonne) afin d'aborder le problème par une approche multi-paramétrique. En effet, cette dernière permet par l'intermédiaire de 3 paramètres de quantifier la diffusion moléculaire pure (D_{Slow}), la diffusion liée à la perfusion (D_{Fast}) et la fraction de perfusion (f).

Un premier travail a consisté à évaluer différents protocoles afin d'optimiser un protocole permettant de réaliser cette imagerie aussi rapidement que possible sans altérer la précision sur les paramètres à estimer afin de rendre compatible l'imagerie IVIM et l'imagerie de perfusion au sein d'un examen clinique.

Dans cette partie du travail, nous avons donc eu pour objectif de trouver un compromis entre rapidité, facilité d'installation et qualité des images pour ne pas altérer la quantification des paramètres IVIM. L'article suivant, soumis dans le Journal "Journal of Magnetic Resonance Imaging" présente ce travail d'évaluation et les résultats associés.

**Optimization of intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0T
for fast liver examination in chronic liver diseases**

--

B. Leporq¹, H. Saint-Jalmes^{2,3}, C. Rabrait⁴, F. Pilleul^{1,5,6}, O. Beuf¹.

--

Article original soumis dans le journal

Journal of Magnetic Resonance Imaging

¹Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; Université Lyon 1, Villeurbanne, France

²LTSI; Inserm U1099; Université Rennes 1, Rennes, France

³CRLCC; Centre Eugène Marquis, Rennes, France

⁴Clinical Science Development Group, GE Healthcare, Buc, France

⁵Hospices Civils de Lyon; Département d'imagerie digestive Lyon, France

⁶Centre Léon Bérard – Centre de lutte contre le Cancer; Lyon, France

ABSTRACT

The objective of this work was to propose a clinically adapted examination protocol for fast liver Intra-Voxel Incoherent Motion imaging (IVIM) at 3.0T to further assess chronic liver diseases. To fulfill this objective, four different acquisition protocols were first compared based on estimated IVIM parameters (D_{Slow} , D_{Fast} and f). The effects of respiratory gating compared to free breathing acquisition, the diffusion gradient scheme (simultaneous or sequential), and the use of weighted averaging for different b-values were assessed on a group of twenty-five healthy volunteers. Then, an optimization study based on Cramer-Rao lower bound theory was performed to minimize the number of b-values required for a suitable quantification. No significant differences between IVIM parameters were observed with the assessed protocols. Only four b-values (0, 12, 82, and 1310 s.mm⁻²) were found mandatory to perform a suitable quantification of IVIM parameters. Results demonstrated that using a weighted-averaging procedure, a simultaneous diffusion gradient scheme, free breathing acquisition and four optimized b-values, allowed the whole liver Intra Voxel Incoherent Motion Imaging in a scan time as short as 1 min with a SNR compatible with post-acquisition quantification.

INTRODUCTION

Liver fibrosis is a wound healing response to several type of chronic liver disease. It is an important cause of mortality and morbidity contributing substantially to health care cost increase in patient with chronic liver diseases (1). Fibrosis can lead to cirrhosis, for which the complications give rise to growing public health concerns. Cirrhosis was first considered as an irreversible process but with the best understanding of hepatic fibrogenesis mechanisms, more effective treatments have been developed (2,3). However, these latter must be initiated at a specific and early stage in fibrous development and dose adaptation requires regular clinical follow-up. While histological analysis, after liver biopsy, is the gold standard for the diagnosis, inherent risk with a recognized morbidity and mortality and other limitations such as inter observer variability and sampling errors make this method unsuitable for a clinical monitoring (4,5,6). For these reasons, a clinical need of non-invasive methods for liver fibrosis assessment subsists today.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a promising imaging modality for the assessment of chronic liver diseases, giving indirect multiparametric information. In the last years, diffusion weighted MR imaging (DWI) for liver fibrosis assessment has been extensively reported in the literature (7-11). In these studies, lower Apparent Diffusion Coefficient (ADC)-values have been observed in cirrhotic compared to healthy liver. In addition, it has been demonstrated that ADC could be considered as a predictive marker of moderate and advanced fibrosis (12-14). Annet *et al* (9) showed that the lower ADC-values encountered in cirrhotic liver was mostly due to decreased perfusion rather than decreased extra-vascular diffusion. In addition, several study focusing on the assessment of liver fibrosis with dynamic contrast enhanced technique (MR-DCE imaging), reported a decrease of liver blood flow linked to fibrosis severity and thus corroborated this conclusion (15-18). This later point may explain the poor ability of ADC to discriminate between early stages of fibrosis, where tissular perfusion is not significantly altered.

In 1988, Le Bihan *et al.* introduced a new concept called Intra-Voxel Incoherent Motion MR imaging (IVIM) in the brain (19). IVIM describes the random microscopic translations that occur within a voxel with both intracellular or extracellular water molecules and the incoherent motion due to microcirculation of blood assuming a capillary system organized in a pseudo random fashion. Thus, this method gives information about diffusion and indirectly to tissular perfusion without contrast injection through the quantification of three parameters: the pure diffusion coefficient, the perfusion-related diffusion coefficient and the perfusion fraction.

Today, thanks to the recent advance in radiofrequency coils, gradient technology and parallel imaging techniques, transposition of this technique from brain to liver is achievable. In 2008, Luciani *et al.* (20) reported the use of IVIM MR imaging in cirrhotic livers and concluded that the decrease of ADC-values in cirrhotic liver may be due to variations of perfusion-related diffusion. In 2010, another study combining IVIM and injected perfusion imaging at 1.5T by Patel *et al.* (21) reported that perfusion

and diffusion were both affected in cirrhosis, and that the combination of diffusion and MR-DCE imaging parameters provides excellent diagnostic performance for the detection of liver cirrhosis. In 2012, Dijkstra *et al.* (22) also reported a contamination of ADC by the micro perfusion effects and stated that the bi-exponential model is essential for the future development of the clinical diagnostic application of DWI in the liver. Recently, Chow *et al.* (23) reported in male adult C57BL/6N mice a reduction in pure diffusion coefficient and perfusion-related diffusion coefficient values and concluded that IVIM may be a valuable and robust noninvasive tool for characterizing *in vivo* the longitudinal diffusion and perfusion changes in the liver.

These four major studies highlighted the advantages of IVIM against conventional ADC method for liver DWI study in chronic liver diseases. Thus, the objectives of this work were to compare examination protocols for liver IVIM imaging at 3.0T in view of assessing chronic liver diseases and to propose an optimized protocol for faster acquisition and quantification reliability.

Classically, IVIM acquisitions are respiratory triggered and performed using various b-values (between 7 to 11 according to the study) and three perpendicular diffusion gradient sequentially applied (multi-scan trace) (20-24). Large reception bandwidth together with echo time achievable today on clinical system compared to short T_2 -relaxation time in the liver lead to moderate signal-to-noise ratio (SNR) in DW images. However, post-acquisition processing based on data modeling such as IVIM parameters quantification require a suitable SNR especially for large b-values. To increase SNR, the straightforward solution is to increase the number of signal accumulations at a scan duration cost that may become incompatible with a clinical protocol. To keep a SNR compatible with post acquisition quantification and reduce scan duration, three options are achievable: minimize the number of b-values, replace the respiratory triggered by a free breathing acquisition, substitute a diffusion gradient scheme from sequential (multi-scan trace) to simultaneous (one-scan trace) and optimize the signal averaging procedure.

The aim of this study was to investigate on twenty-five healthy volunteers, based on IVIM parameters estimates, the impact of breathing, diffusion gradient scheme (simultaneous or sequential), and of the use of a weighted averaging procedure by adjusting the number of accumulation according to the b-value. Then, an optimization based on Cramer-Rao Lower Bound (CRLB) theory was performed to minimize the number of b-values required for a suitable quantification. IVIM parameters estimated with selected b-values were experimentally compared to the other assessed protocols.

METHODS

DW MRI acquisition optimization

In order to find a compromise between the minimal scan duration and the reliability of quantification, four different sets of acquisition parameters were evaluated to assess:

- The effect of free breathing compared to respiratory triggering acquisition.
- The influence of the diffusion gradient scheme. Two schemes were evaluated:
 - Sequential (also called multi-scan trace), where diffusion gradients were applied successively in the phase, readout and slice direction (x,y,z) using three consecutive scan (i.e. all option on GEHC system, *GEHC, Milwaukee, WI, USA*).
 - Simultaneous (also called one-scan trace), where diffusion gradients were applied simultaneously, in the three perpendicular x,y,z directions of the space (i.e. 3-in-1 option on GEHC system).
- The effect of a weighted-averaging procedure (i.e. varying signal accumulations (NEX) according to the b-value).

Acquisitions were performed on a 3.0 T GE Discovery MR 750 (GEHC, Milwaukee, WI, USA) system with 50 mT.m^{-1} gradient amplitude. Sequence used was the SE-EPI "eDWI" sequence (enhanced Diffusion Weighted Imaging) with parallel imaging employing the Array Spatial Sensitivity Encoding Technique (ASSET) with a 2 parallel imaging factor. Invariant sequence parameters were: 11 b-values (0, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 400, 600 and 800 s.mm^{-2}); 2000 ms TR; For each diffusion gradient scheme, TE was fixed and minimal according to maximum gradient amplitude and larger b-value. Between 21 and 26 axial slices were acquired with a $400 \times 300 \text{ mm}^2$ FOV, 128×96 acquisition matrix and 256^2 reconstruction matrix, 8 mm slice thickness and a 250 kHz receiver bandwidth. No fat saturation pulse was applied. Signal was collected using the 32-channel torso array coil.

The four protocols were defined with the following parameters:

- ❖ Protocol A: Respiratory triggering, 6 NEX, 48 ms echo time, 3-in1 gradient scheme option. Mean scan duration: 5'50 min. Respiratory triggering was performed using an air-filled pressure sensor in a belt fixed around the upper part of abdomen.
- ❖ Protocol B: Free-breathing, 9 NEX, 48 ms echo time, 3-in-1 gradient scheme option and 3'40 min scan duration.
- ❖ Protocol C: Free-breathing, 9 NEX, 55 ms echo time, all gradient scheme option and 9'20 min scan duration.
- ❖ Protocol D: Weighted-averaging procedure (2-2-2-2-3-3-4-5-6-7-8-9 NEX from 0 to 800 s.mm^{-2}); additional 10 s.mm^{-2} b-value, 55 ms echo time, all gradient scheme option and 5'12 min scan duration.

Between protocol A and B, we choose to increase signal accumulations from 6 to 9. The rationale was to increase signal averaging to reduce motion sensitivity effect. Between protocol B and C, only the diffusion gradient scheme was modified. From simultaneous to sequential diffusion gradient, this modification involves an increase of echo and scan time. Protocol D was based on C protocol. The rationale was to evaluate the effect of a weighted averaging procedure compared to a classic and constant averaging procedure.

Optimization of the number and values of b

According to original IVIM theory (19), signal intensity variations $S(b)$ normalized on signal without diffusion gradient weighting (S_0) was described as:

$$\frac{S(b)}{S_0} = (1 - f) \times \exp(-b \cdot D_{\text{Slow}}) + f \times \exp(-b \cdot D_{\text{Fast}})$$

[Eq.1]

where b is the considered b -value, D_{Slow} represents the pure molecular diffusion coefficient (expressed in $\text{mm} \cdot \text{s}^{-2}$), D_{Fast} the perfusion-related diffusion coefficient (expressed in $\text{mm} \cdot \text{s}^{-2}$) and f the perfusion fraction (expressed in %). For the terminology of these parameters, we have used the terminology proposed by Guiu and Cercueil (25) and applied later by Dijkstra *et al.* (22).

The goal of this optimization procedure was to determine the optimum number of b -values and the corresponding optimum b -values required to extract the three unknowns: D_{Slow} , D_{Fast} and f with the best accuracy. We used the Cramer-Rao Lower Bound (CRLB) theory to minimize error obtained on these parameters per unit of measurement time. The standard deviation σ_{p_i} obtained on a given parameter p_i has a lower bound:

$$\sigma_{p_i} = \sqrt{((F)^{-1})_{ii}}$$

[Eq.2]

where F represents the Fisher information matrix:

$$F_{ij} = \frac{1}{\sigma^2} (\partial_{p_i} S \partial_{p_j} S)$$

[Eq.3]

σ is the standard deviation of the measurement noise (set equal to unity without loss of generality), S is the signal expression from which partial derivatives are taken, the indices i and j run from 1 to the number of parameters, 4 in our case (3 unknowns D_{Slow} , D_{Fast} and f and the magnetization M_0).

In order to aggregate all the σ_{p_i} information's in a unique figure indicating the quality of the measurement per unit of time, we defined a figure of merit Γ :

$$\Gamma = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{NEX_i}{4}} \times \left(\frac{\sigma_{D_{slow}}}{D_{Slow}} + \frac{\sigma_{D_{fast}}}{D_{Fast}} + \frac{\sigma_f}{f} \right)$$

[Eq.4]

where n is the number of b -values explored, NEX_i is the number of signal accumulations for a given b -value experiment, 4 represents the minimum of experiments needed to extract the 3 parameters and M_0 , $\sigma_{D_{Slow}}$, $\sigma_{D_{Fast}}$, σ_f are the CRLB computed through Eq.2, while D_{Slow} , D_{Fast} and f are the target values of these parameters. Individual relative errors are computed and here for this figure of merit, the choice is to balance relative errors on the three parameters of interest. Then, Γ has to be minimized, by varying the number of b -values, the corresponding values and the number of signal averaging for each b -value (variable NEX experiment). The expression of Γ is analytical, but the minimization is done numerically using the FindMinimum function of Mathematica (Wolfram Research, Champaign, IL, USA). This function searches for a local minimum in function of several variables, namely the b -values to be used in the experiment. The target values $D_{Slow} = 1 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$, $D_{Fast} = 75 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$ and $f = 20 \%$ were used for the minimization process. The minimal number of b -values is 4, in a first step, this number was used and the optimal b -values minimizing Γ searched for. In a second step, the number of b -values was increased from 4 to 6 and 8, and the corresponding optimum b -values recorded. In a last step, the figure of merit was computed for the D protocol and compared to the optimum values deduced from the CRLB method. The closest four b -values from de D protocol were used to quantify IVIM and ADC parameters. This protocol was named D'.

Subjects

From April 2011 to January 2012, twenty five healthy volunteers (9 women, 16 men; mean age: 27.1 ± 4.5 years; mean weight: 71.0 ± 11.5 Kg) without history of liver disease and any potential risk of chronic liver disease and hepatic steatosis (alcohol consumption ≤ 30 g/day in men, ≤ 20 g/day in women, BMI <25 kg/m² and non-diabetic) were enrolled. Since, postprandial period may modify hepatic perfusion, all subjects were at least 6 hours- fasted before MR exam to not influence perfusion-related diffusion. The study protocol was approved by the local experimentation ethics committee and informed consent was obtained from each patient.

Phantom study

Additionally, MR acquisition was performed on a phantom consisting of four tubes filled with increasing concentrations of agar solution (1.0 %, 1.5 %, 2.0 % and 2.5 %) and doped with 0.5 mM of Gd³⁺ (Dotarem, Guerbet, France) to decrease relaxation times (T_1 around 600 ms). Room temperature was 23°C. Phantom acquisition was performed with the C) protocol.

Images post processing

For each subject, signal intensity variations according to b-value, $S(b)$, were measured using the mean values of eight square-shaped ROI, each of 5.2 cm^3 , placed by an experienced radiologist (F.P. 12 years of postgraduate experience in body imaging) on eight different slices. To avoid heart and large vessel pulsatile motion artifacts, ROIs were placed on the hepatic right lobe only. Bile ducts and vascular trunk were also carefully avoided.

IVIM coefficients D_{Slow} , D_{Fast} and f were obtained by a non-linear least-square fit to the IVIM model [Eq.1] using the Levenberg-Marquardt algorithm. ADC was also computed using a mono-exponential approach and two b-values ($b = 0$ and 800 s.mm^{-2}) according to the following expression:

$$\frac{S(b)}{S_0} = e^{-b \cdot \text{ADC}_{0/800}}$$

[Eq.5]

where $\text{ADC}_{0/800}$ is the apparent diffusion coefficient expressed in mm.s^{-2} . In order to improve the robustness and reliability of optimization, but also to avoid any convergence to local minima, all fitting procedures (IVIM and ADC) were run with a grid of pseudo-random initial conditions generated within two bounds (multi-start technique). Each fit procedure was carried out fifty times, with fifty different initializations. Parametric maps were generated by running the above described procedures on pixels of images. These steps were performed on a personal computer running an in-house developed application written on Matlab R2010a (*The Mathworks, Natick, MA, USA*).

DW EPI post-acquisition quantification requires a suitable SNR even for large b-values. Thus, to get a qualitative vision of acquired images according to scan time, the time-normalized (SNR_t) was measured for each protocol as follow:

$$\text{SNR}_t = \frac{\text{SNR}}{\sqrt{T_{\text{scan}}}}$$

[Eq.6]

where T_{scan} is the scan duration of the protocol and SNR is the regular the signal-to-noise ratio. Noise level was measured for each diffusion weighted image by calculating the standard deviation in the largest possible rectangular-shaped Region Of Interest (ROI), placed out of the patient and free of artifacts or ghosting. Location of this ROI was the same for the entire set of b-values.

Statistical analysis

For each protocol, the four quantified parameter-values (D_{Slow} , D_{Fast} , f and $\text{ADC}_{0/800}$) were reported as mean values with standard variation. Bland-Altman representations were performed parameters-wise between each protocol. Twenty four representations were computed. Interchangeability of two protocols was accepted when the differences between the three IVIM parameters were within a 1.96

SD interval around the mean value. Correlation between the relative difference between $ADC_{0/800}$ - and D_{Slow} -values ($\delta_{ADC-DSlow}$) with the perfusion fraction (f) were analyzed for each protocol using the nonparametric method of Spearman's rank correlation coefficient.

RESULTS

In-vivo study

For all images, no dielectric resonance effects were observed. Examples of diffusion weighted native images obtained with different b-value according to the A, B, C protocols were reported in Fig.1.

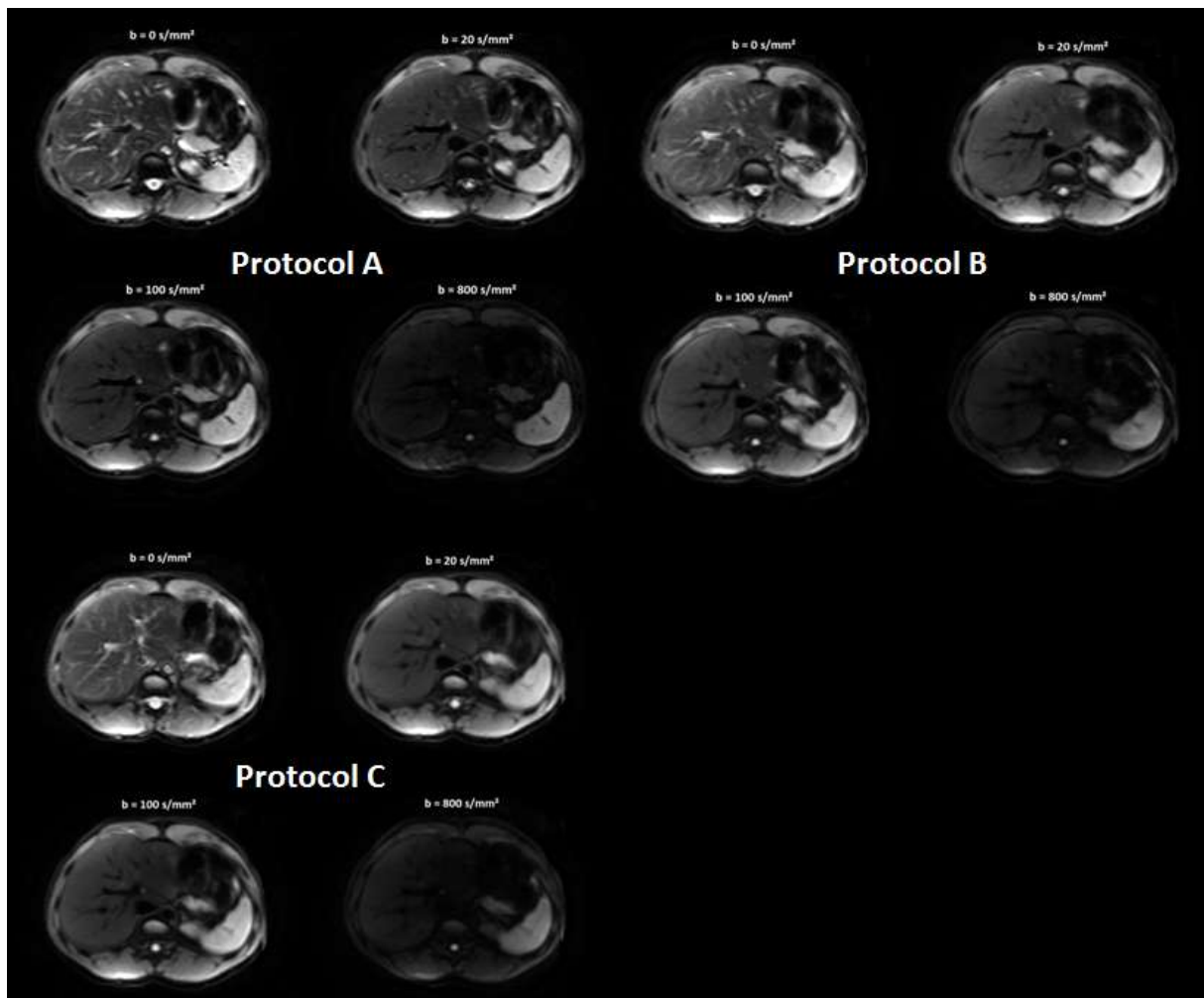


Fig.1: Diffusion weighted native images presented at $b = 0, 20, 100$ and 800 s.mm^{-2} acquired with the A, B and C protocols. Acquisitions were performed on a healthy volunteer of 27 years old.

Mean time-normalized SNR measured from the four protocols were as follow: 4.7 (min: 2.4 max: 5.9), 5.3 (min: 3.0 max: 6.9), 5.6 (min: 3.0 max: 8.8) and 4.3 (min: 3.5 max: 5.5) for the protocol A, B, C and D respectively. SNR according to b-values for each protocol was shown in (Fig.2).

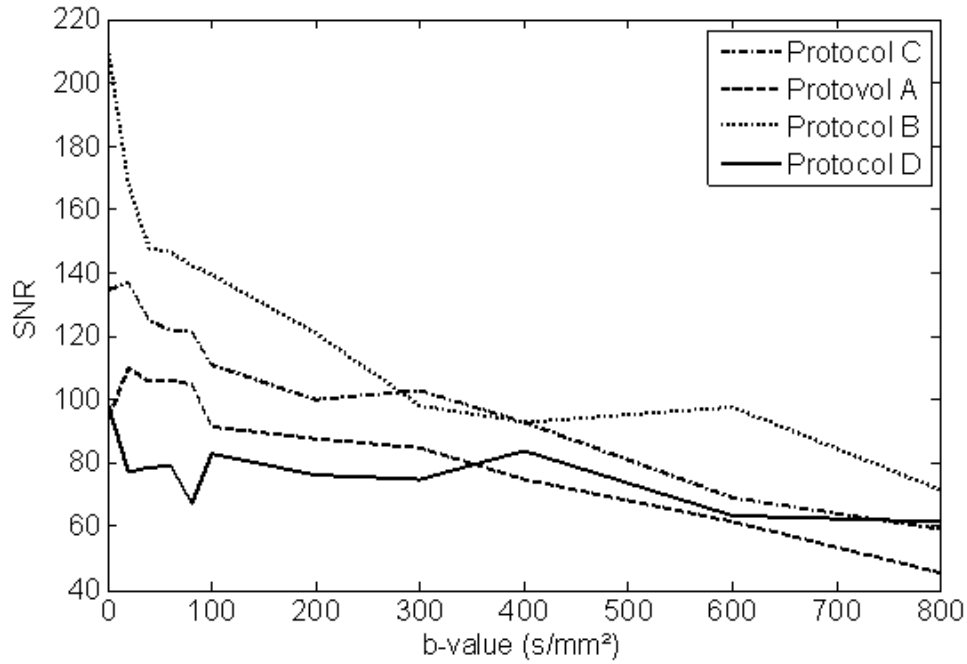


Fig.2: SNR-values according to the b-value measured on the liver with the four protocols.

For all subjects, the variation of signal intensity with b-value followed a bi-exponential pattern. Mean IVIM parameters (D_{Slow} , f , D_{Fast}) and $ADC_{0/800}$ computed from images acquired with the four different A to D protocols as well as with the four selected b-values based on CRLB theory (D' protocol) are summarized in Tab.1. An example of parametric maps is shown in Fig.3.

Tab.1: Mean IVIM-parameters and ADC-values computed from the healthy volunteer group according to the acquisition protocol.

Protocol	D_{Slow} ($10^{-3} mm.s^{-2}$)	f (%)	D_{Fast} ($10^{-3} mm.s^{-2}$)	$ADC_{0/800}$ ($10^{-3} mm.s^{-2}$)
A	1.07 ± 0.12	21.1 ± 6.6	60.4 ± 15.6	1.65 ± 0.28
B	1.10 ± 0.06	19.7 ± 5.8	73.4 ± 24.3	1.63 ± 0.22
C	1.10 ± 0.09	19.5 ± 6.2	80.2 ± 23.3	1.57 ± 0.26
D	1.09 ± 0.09	21.8 ± 6.2	77.7 ± 31.6	1.55 ± 0.24
D' (4 b-values)	1.08 ± 0.07	21.9 ± 4.9	79.0 ± 23.5	1.58 ± 0.20

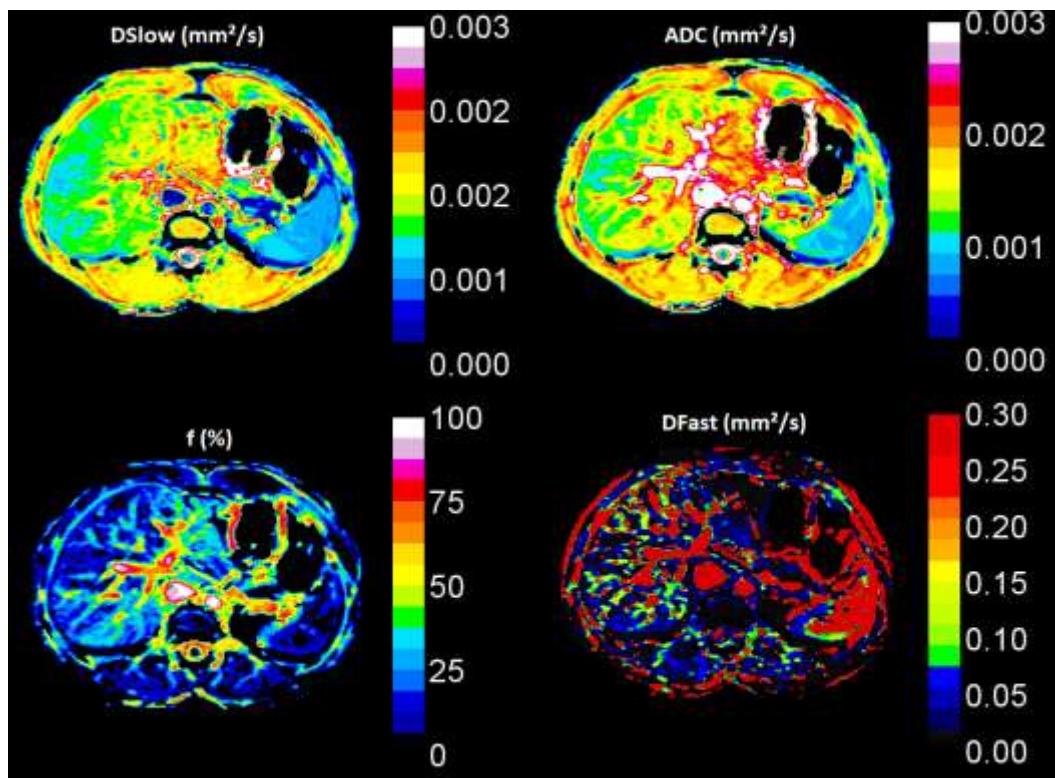


Fig.3: Parametric maps obtained from a 27 years old healthy volunteer.

$ADC_{0/800}$ -values were found systematically higher than D_{Slow} -values for all subject and a significant correlation was found between $(\delta_{ADC-D_{Slow}})$ and the fraction of perfusion (f). Spearman correlation coefficient were 0.70, 0.68, 0.74 and 0.88 ($p < 0.01$) for protocol A, B, C, and D respectively. Bland-Altman representation did not show any significant differences between all protocols as well as between IVIM parameters computed with the four optimized b-values (D' protocol) (Fig.4).

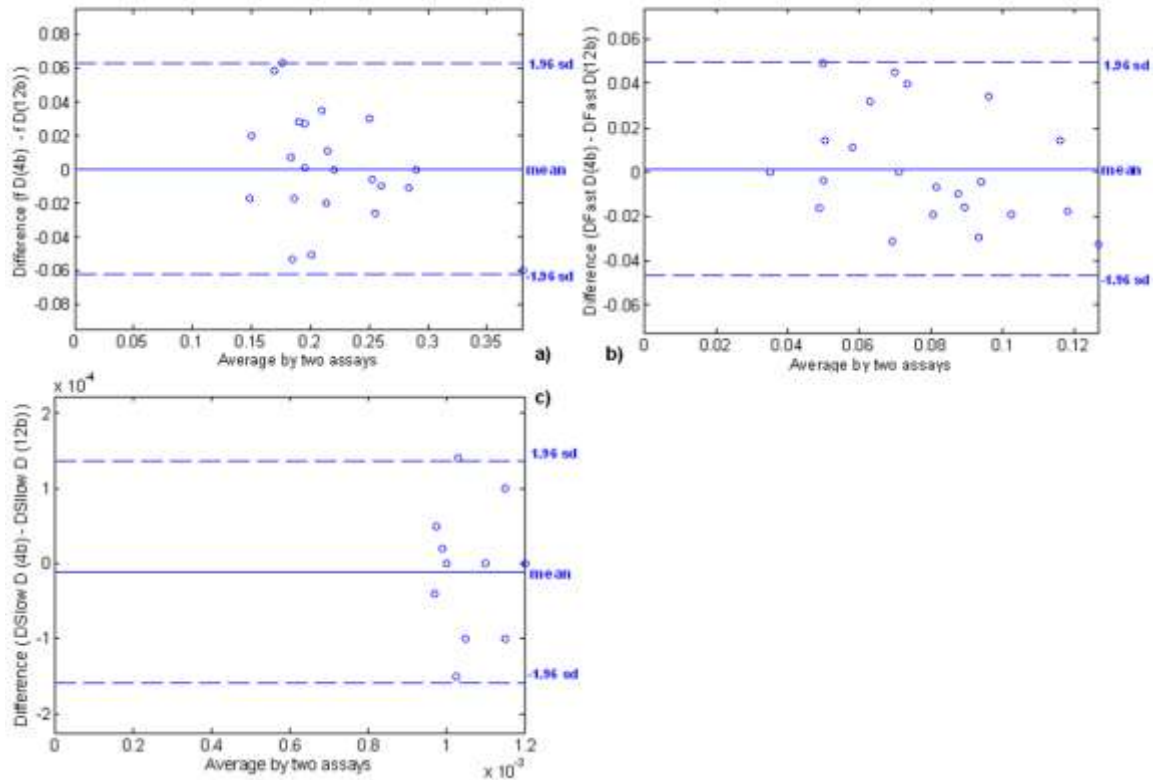


Fig.4: Bland-Altman representations of quantified differences of D_{slow} (a), D_{fast} (b) and f (c) using 4 optimized b -values and 12 b -values acquired using the D protocol.

Optimization of the number of the value of b

When 4 b -values are used, each one being acquired with one accumulation (NEX=1), the optimum b -values minimizing the different criteria are summarized in Tab.1. As expected, the limited value of the perfusion fraction (10 to 30 %) severely hampers the measurement of the D_{Fast} component which presents the largest relative error. The figure of merit Γ is minimized using quite low b -values (0, 12 and 82 $s.mm^{-2}$) except the last one (1310 $s.mm^{-2}$). This last value was constrained to a maximum of 800 $s.mm^{-2}$ commonly achieved on clinical scanners. The criterion is not significantly affected by this modification (Tab.2).

Tab.2: Optimum b-values (n=4) minimizing each criterion using CRLB theory. The minimum value reached for each criterion is indicated. Γ 800 corresponds to the figure of merit when the maximum b-value of 800 is used as a constraint.

Criterion to minimize	minimum value	b1 (s.mm⁻²)	b2 (s.mm⁻²)	b3 (s.mm⁻²)	b4 (s.mm⁻²)
$\sigma_{D_{Slow}}/D_{Slow}$	4	0	6	60	1190
$\sigma_{D_{Fast}}/D_{Fast}$	18	0	12	96	1850
σ_f/f	7	0	0.8	75	1830
Γ	29	0	12	86	1310
Γ 800	30	0	12	82	800

When more than 4 b-values are used, the minimization of the CRLB does not improve the figure of merit Γ , meaning that these experiments are equivalent per unit of time. Moreover, b-values found for n = 5, 6, 7 or 8 are close (within a few percents) that those found for n = 4. The values are duplicated twice or more as shown in Tab.3 corresponding to signal accumulation.

Tab.3: Optimum b-values minimizing the figure of merit Γ using CRLB theory. The minimum value reached is constant regardless of the number of b-values. When increasing the number of allowed b-values, the best result is obtained by the repetition (average) of the first set of 4 b-values.

Γ minimum Value	b1 (s.mm⁻²)	b2 (s.mm⁻²)	b3 (s.mm⁻²)	b4 (s.mm⁻²)	b5 (s.mm⁻²)	b6 (s.mm⁻²)	b7 (s.mm⁻²)	b8 (s.mm⁻²)
29	0	12	86	1310				
29	0	12	12	83	1315			
28	0	12	12	83	83	1230		
29	0	13	13	13	81	81	1230	
29	0	0	12	12	12	81	81	1230

The Fig.5a illustrates this point. By adding a supplementary b-value to the first 4-values, the optimum b-value of this fifth measurement corresponds to a b-value of the initial optimal set (e.g. 12 s.mm⁻²). When a sixth b-value is added to the previous set (Fig.5b), again the optimum supplementary b-value (e.g. 82 s.mm⁻²) corresponds to a b-value already included in the optimal initial data set. This confirms

that for an unbiased estimator, 4 b-values are sufficient to determine the unknown parameters. To improve the precision of the measurement by repeating some experiments at the expense of the acquisition time, the best choice is to repeat the b-values obtained for $n = 4$ and corresponding to an increase of the number of experiments or accumulations.

The figure of merit Γ of the optimum acquisition strategy with 4 b-values is 29 compared with the figure of merit of 48 of protocol D (12 b-values and a total NEX of 53). The D' protocol, selecting only the closest b-values from the D protocol decrease the figure of merit Γ up to 37.

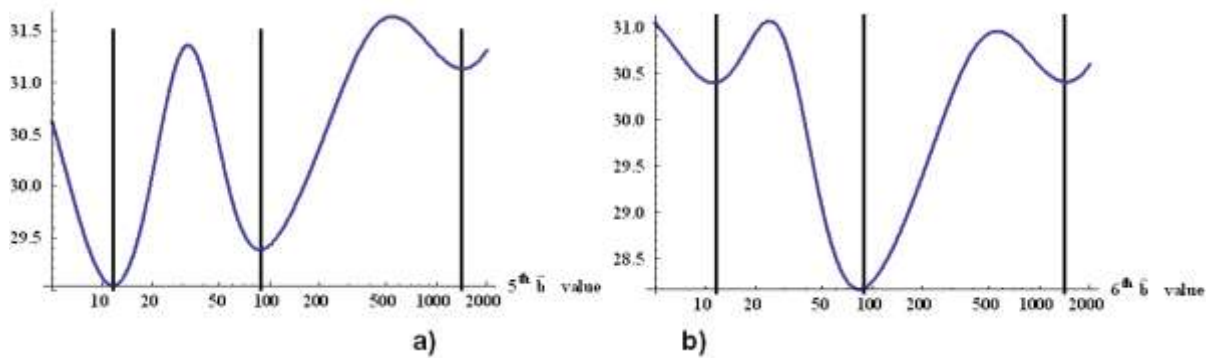


Fig.5: (a) Figure of merit Γ as a function of the fifth b-value added to the initial set of 4 optimal b-values $\{0, 12, 82, 1320 \text{ s.mm}^{-2}\}$. The minimum is obtained for $b = 12 \text{ s.mm}^{-2}$. (b) Figure of merit Γ as a function of the sixth b-value added to the previous set of 5 b-values $\{0, 12, 12, 82, 1320 \text{ s.mm}^{-2}\}$. The optimum b-value of this sixth measurement corresponds again to a b-value of the previous set (e.g. 82 s.mm^{-2}). The resulting optimum data set is then $\{0, 12, 12, 82, 82, 1320 \text{ s.mm}^{-2}\}$.

Phantom study

IVIM imaging showed mono-exponential signal decay with increasing b-values for all tubes. The $\text{ADC}_{0/800}$ - and D_{slow} -values from images acquired on the phantom gave identical values. These values were found equal to $2.4 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$, $2.2 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$, $2.1 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$ and $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$ for 1.0 %, 1.5 % 2.0 % and 2.5 % agar gels respectively. Perfusion fraction (f) and perfusion-related diffusion (D_{Fast}) were found to be null. Signal decay according to b-value with both IVIM and dual b-value model are superposed and have a mono-exponential behavior (Fig.6).

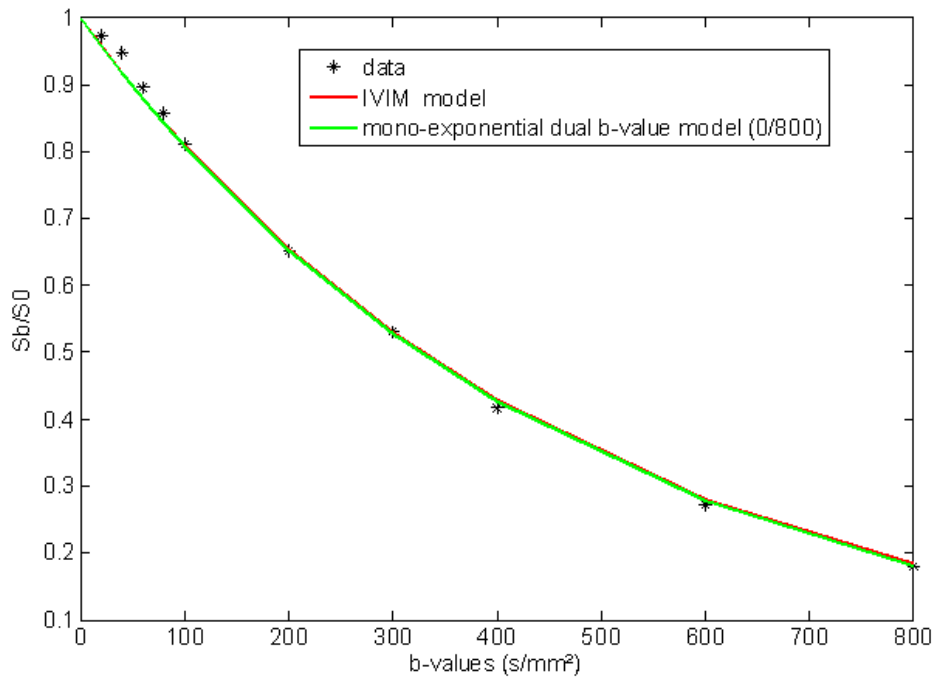


Fig.6: Data fitting to both IVIM and mono-exponential dual-b value model obtained in a 2.0% agar gel.

DISCUSSION

These results confirmed the feasibility of intra-voxel incoherent motion imaging on the liver at 3.0T. To our knowledge, a unique study using IVIM imaging at 3.0T in the human liver has been very recently reported in the literature (24). The diffusion in liver followed the bi-exponential pattern described by IVIM theory confirming the results of prior studies carried out at 1.5T (20-24). Indeed, IVIM mean parameter values measured *in-vivo* were found very close to that measured by Luciani *et al.* (20) in their healthy volunteer group (about $D_{\text{Slow}}: 1.10 \text{ mm.s}^{-2}$; $f = 27 \%$ and $D_{\text{Fast}} = 79.1 \text{ mm.s}^{-2}$ in Luciani *et al.* study). The bi-exponential pattern can be attributed to a fast perfusion-related diffusion component, measurable with short b-values and to a slow molecular diffusion component, measurable with higher b-values. Indeed, in agar gels, deprived of perfusion, with the same sequence as used *in-vivo*, the signal decay was found strictly mono-exponential. ADC-values measured with a mono-exponential model were found similar to D_{Slow} -values given by the bi-exponential IVIM model with values according to agar concentration. Other IVIM parameters related to perfusion-related diffusion (f and D_{Fast}) were found to be null. *In-vivo*, the perfusion effect explained the difference expressed by D_{Slow} and ADC (Fig.7). This difference was confirmed by the significant correlations found between the ADC to D_{Slow} relative difference and the perfusion fraction on patients with healthy livers (Spearman coefficients between 0.70 and 0.88 according to the protocol).

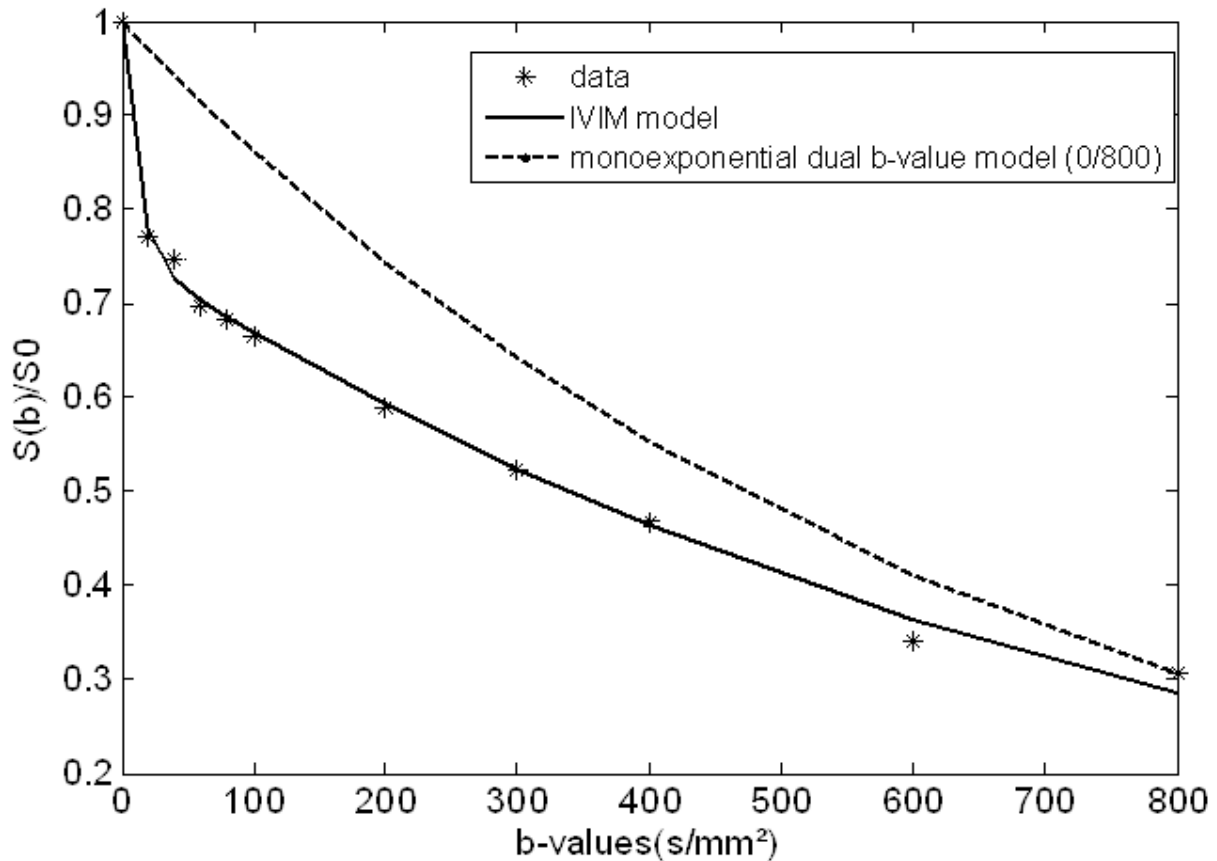


Fig.7: Data fit to both IVIM and ADC mono-exponential model with 0/800 pair of b-values illustrating the bi-exponential pattern of diffusion in the liver and explaining the relative difference observable between ADC- and D_{Slow} -values. In this healthy volunteer, IVIM parameters were D_{Slow} : $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$, $f = 24.4 \%$ and $D_{Fast} = 88.3 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$ and $ADC_{0/800}$ was equal to $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$.

Regarding the effect of the different in-vivo MR acquisition protocols on quantified parameters, statistical analysis showed no significant difference between the protocols. Moreover, mean time-normalized SNR_t -values of all protocols were found relatively close. These results suggest that a respiratory triggering acquisition is not mandatory and could be substituted by a free breathing acquisition, setup more comfortable for the subject. The use of a sequential diffusion gradient scheme can be switched to a simultaneous diffusion gradient scheme without modification of quantification parameters. These modifications allowed a strong reduction of scan duration and a better flexibility for subject installation. Moreover, the use of a simultaneous diffusion gradient scheme allowed a shorter echo time leading to lower motion artifact sensitivity and hence to a better image quality. In addition, reduce echo time improve the SNR. Finally, the weighted-averaging procedure further reduces the scan duration with improved flexibility with the possibility to acquire images with a SNR independent of diffusion weighting. Hence, SNR can be improved on images with high b-values for which SNR is low.

Minimization study indicated that the use of only four b-values give the same results as twelve b-values. This theoretical approach was confirmed by *in-vivo* results and Bland-Altman representation showing no significant differences between IVIM parameters based on same data. In this context, acquiring only the four mandatory b-values would lead to a drastic scan duration reduction that would allow to perform a whole liver IVIM imaging in about 1 min. Many optimization methods are available to determine the optimum number of b-values, namely error propagation, Monte Carlo simulations and Cramer Rao Lower Bound (CRLB). The CRLB is an analytical closed form allowing minimizing the numerical data processing burden (26-27). Cramer Rao Lower Bound is adapted to Gaussian noise with zero mean. For large b-values, the noise could be rician, but not in our case where the SNR in the images obtained for large b-value was equal to 62. To perform this optimization, we choose some typical target values such as $D_{\text{Slow}} = 1 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$, $D_{\text{Fast}} = 75 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$ and $f = 20 \%$. The optimum b-values were not very sensitive to these target values. Indeed, as illustrated in Fig.5, the optimum is quite broad: for the 12 s.mm^{-2} value, the figure of merit varies by less than 1% when this b-value is in the 9 to 15 s.mm^{-2} range.

In this study, b-values were not corrected for the effect of imaging gradient which could modify the true value of selected b-values. For high b-values, this effect is negligible. Nevertheless, for small b-values, this effect could be of the same order of magnitude and could induce a slight shift in optimal b-values.

To conclude, an acquisition in free breathing combining the use of a weighted averaging procedure, simultaneous diffusion gradient scheme, and four optimized number of b-values enabled whole liver Intra Voxel Incoherent Motion Imaging in a minute, with a SNR compatible with post-acquisition quantification. This optimized configuration appears to be a suitable acquisition sequence to be added in a clinical protocol focusing on chronic liver diseases assessment in order to get usefull functional parameters without extra exam duration.

REFERENCES

- (1) Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1160–1174.
- (2) Kazemi K, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Salahi H, Bahador A, Reza Nejatollahi SM, Dehghani SM, Dehghani M, Kakaei F, Malek-Hosseini SA. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease. *Exp Clin Transplant*. 2008;4:261-63.

- (3) Heathcote J, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med.* 2000;343:1673-80.
- (4) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
- (5) Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-81.
- (6) Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, Schiff ER. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:568-71.
- (7) Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1999;210:617-23.
- (8) Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology.* 2010;254:47-66.
- (9) Annet L, Peeters F, Abarca-Quinones, Leclercq I, Moulin P, Van Beers BE. Assessment of diffusion weighted MR imaging in liver fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:122-28.
- (10) Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, Shibuya H. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22:80-85.
- (11) Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:393-98.
- (12) Taouli B, Tolia AJ, Losada M, Babb JS, Chan ES, Bannan MA, Tobias H. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:799-806.
- (13) Taouli B, Chouli M, Martin AJ, Qayyum A, Coakley FV, Vilgrain V. Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28:89-95.
- (14) Lewin M, Pujol-Robert A, Boelle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, Guéchet J, Hoeffel C, Arrivé L, Tubiana JM, Poupon R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007;46:658-65.
- (15) Materne R, Smith AM, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A, Horsmans Y, Van Beers BE. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med.* 2002;47:135-42.

- (16) Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, Taouli B. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging - initial experience. *Radiology* 2008;246:926-34.
- (17) Van Beers BE, Materne R, Annet L, Hermoye L, Sempoux C, Peeters F, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Capillarization of the sinusoid in liver fibrosis: Non-invasive assessment with contrast enhanced MRI in the rabbit. *Magn Reson Med.* 2003;49:692-99.
- (18) Leporq B, Dumortier J, Pilleul F, Beuf O. 2012. 3D-liver perfusion MR imaging with the MS-325 blood pool agent: a non-invasive protocol to assess liver fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1380–1387.
- (19) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
- (20) Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L, Laurent A, Deux JF, Brugieres P, Rahmouni A. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology.* 2008;249:891–899
- (21) Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast enhanced MRI alone and in combination: Preliminary experience. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31:589-600.
- (22) Dijkstra H, Baron P, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE. Effects of microperfusion in hepatic diffusion weighted imaging *Eur Radiol* (2012) 22:891–899
- (23) Chow AM, Gao DS, Fan SJ, Qiao Z, Lee FY, Yang J, Man K, Wu EX. Liver fibrosis: an intravoxel incoherent motion (IVIM) study. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36:159-167
- (24) Guiu B, Petit JM, Capitan V, et al. Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-weighted Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 3.0-T MR Study. *Radiology.* 2012 Jul 27. (Epub ahead of print).
- (25) Guiu B, Cercueil JP. Liver diffusion-weighted MR imaging: the tower of Babel? *Eur Radiol* 21:463-467
- (26) Zhang JL, Sigmund EE, Rusinek H, Chandarana H, Storey P, Chen Q, Lee VS. Optimization of b-value sampling for diffusion-weighted imaging of the kidney. *Magn Reson Imaging.* 2012;67:89-97.
- (27) Spandonis Y, Heese FP, Hall LD. High resolution MRI relaxation measurements of water in the articular cartilage of the meniscectomized rat knee at 4.7T. *Magn Reson Imaging* 2004; 22:943-951.

III.C: Etude HEPATOMAP

L'ensemble des développements validés et présentés dans les paragraphes *III.A et III B* ont été intégrés dans le protocole d'IRM de l'étude HEPATOMAP. L'objectif de cette étude est d'étudier l'évolution des paramètres estimés dans les hépatopathies chroniques sur un large spectre d'étiologies au moyen de cartographies paramétriques.

L'optimisation d'un protocole rapide d'IVIM sur le foie (*c.f. III.B.4*) à rendu possible son intégration dans le protocole final, avec l'imagerie dédiée à la quantification de la graisse intra-hépatique et à la mesure de la perfusion tissulaire dans un temps compatible avec un examen clinique.

La finalité est d'établir la distinction entre les différents stades de fibrose donnés par la classification METAVIR dans le cadre des hépatopathies chroniques virales et par la classification de Brunt dans le cadre des stéato-hépatites en combinant l'imagerie de perfusion avec l'IVIM puis d'évaluer l'association de l'IVIM avec la quantification de graisse hépatique, dans la distinction entre la stéatose pure et la stéato-hépatite.

Cette étude permettra également de valider une nouvelle méthode de quantification de la perfusion à 3.0 T inspirée du développement précédent à 1.5 T (*cf. III.B.2*), avec tout de même trois différences majeures:

- Le traceur utilisé n'est plus du MS-325 mais du Multihance (*Bracco s.p.a, Milano, Italia*).
- La quantification de la concentration en traceur n'est plus réalisée par pré-calibration mais par auto-calibration avec l'introduction d'une acquisition multi-angle pre-injection permettant l'élaboration d'une cartographie T_1 de précontraste.
- Le compromis entre la résolution temporelle minimale, la résolution spatiale, le rapport signal sur bruit et la taille du volume exploratoire à été revu afin de favoriser un peu plus la résolution spatiale ainsi que le rapport signal sur bruit tout en couvrant le volume hépatique entier. La résolution temporelle passe de 1 seconde à 1,8 seconde.

Cette étude est menée au CHU Edouard Herriot (Hospices Civils de Lyon) et associe des hépatologues, des anatomo-pathologistes, des radiologues et des manipulateurs en électroradiologie.

Les patients entrant dans le protocole ont une ponction-biopsie hépatique programmée dans la même journée que l'IRM.

Le protocole d'imagerie dure environ 10 minutes pendant lesquelles 1 Go de données sont acquises pour permettre la réalisation de 15 cartographies paramétriques. Parmi ces dernières, nous retrouvons une cartographie de fraction volumique de graisse, des cartographies de temps de relaxations (T_2^* et T_1) de l'eau et des lipides, des cartographies paramétriques de diffusion (Coefficient de diffusion pure, de diffusion liée à la perfusion, de fraction de perfusion, et de coefficient de diffusion apparent) puis des cartographies de perfusion tissulaire (débit artériel, débit portal, débit total, index de perfusion hépatique, temps de transit moyen et volume sanguin tissulaire).

Chapitre 3: Developpements réalisés
Etude HEPATOMAP

En parallèle, un groupe contrôle formé de sujets sains est en formation. Sur ces derniers, le protocole complet est également évalué, hormis l'imagerie de perfusion, en raison de la nécessité d'injecter. Ce groupe permet d'avoir une base de valeurs pour les temps de relaxations T_1 et T_2^* ainsi que pour les paramètres IVIM mesurables sur foie sain. Pour le moment, le nombre de sujets inclus dans ce groupe se situe aux alentours de 50.

A l'heure actuelle, cette étude est en cours, nous présentons donc que des résultats préliminaires sous formes de cas ainsi qu'une première contribution soumise pour l'ECR 2013 et pour les journées scientifiques nouvelles méthodologies en imagerie du vivant 2012.

Combinaison d'une méthode de quantification de la graisse intra-hépatique avec l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel à 3.0T pour la distinction entre la stéatose pure et la stéato-hépatite.

--

B.Leporq¹, F.Pilleul^{1,2,3}, J.Dumortier⁴, O.Guillaud⁴, T.Lefort², O.Beuf¹

--

Communication soumise pour

Journée scientifiques "méthodologie en imagerie du vivant"

¹Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR 5220; Inserm U1044; INSA-Lyon; Université Lyon 1; Villeurbanne, France.

²Hospices Civils de Lyon; Département d'imagerie digestive; CHU Edouard Herriot; Lyon, France.

³Centre Léon Bérard – Centre de lutte contre le Cancer; Lyon, France.

⁴Hospices Civils de Lyon; Département d'hépatologie; CHU Edouard Herriot; Lyon, France

INTRODUCTION

Lors de cette dernière décade, l'incidence des maladies non-alcoolique du foie (NAFLD) s'est accrue et sa prévalence est à l'heure actuelle élevée dans les pays occidentaux (34 % de la population nord-américaine et 25% de la population européenne) [1]. Dans 50% des cas, les NAFLDs évoluent sous une forme invasive, pouvant mener à la cirrhose, la stéato-hépatite où la surcharge graisseuse est accompagnée d'inflammation, de nécrose et de fibrose [2]. En réponse à un besoin clinique important lié à une méthode de référence invasive pour le diagnostic, de nombreuses méthodes de quantification de la graisse intra-hépatique ont émergées. Néanmoins, ces méthodes ne permettent pas la distinction des deux formes de la maladie, stéatose pure ou stéato-hépatite, alors que cette dernière à une grande importance dans la prise en charge thérapeutique. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'association d'une méthode de quantification de la graisse et l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel (IVIM) en IRM à 3.0T pour la séparation de la stéatose pure et de la stéato-hépatite.

METHODE

La quantification de la graisse a été réalisée à partir d'une séquence de type FLASH multi-écho multi-angle avec un algorithme dédié permettant de calculer la fraction volumique de graisse (FVG) avec correction des effets des temps de relaxation par estimation séparée du T_1 et T_2^* de l'eau et de la graisse, avec prise en compte des 5 composantes spectrales principales des lipides par précalibration et la levée de l'ambiguïté de composante dominante pour une quantification pouvant s'étaler de 0 à 100 %. L'IVIM a été réalisé en respiration libre à partir d'une séquence SE-EPI single-shot avec imagerie parallèle (facteur 2). Trois gradients de diffusion orthogonaux sont appliqués séquentiellement pour chacun des 12 facteurs b (0, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 300, 400, 600 et 800 $s.mm^{-1}$). Le nombre d'accumulation était pondéré selon le facteur b (entre 2 et 9). Le temps d'écho est minimal (54 ms) et le TR de 2000 ms. Un total de 21 coupes axiales de 8 mm ont été acquises avec une matrice de 128×96 (reconstruit 256^2) pour un FOV de $400 \times 300 mm^2$. A partir de cette acquisition les paramètres IVIM (le coefficient de diffusion pure (D_{Slow}), le coefficient de diffusion lié à la perfusion (D_{Fast}) et la fraction de perfusion (f)) sont calculés. Ce protocole a été réalisé sur un groupe de sujets sains (n=33) et deux groupes de patients avec stéatose pure (n=16) et avec stéato-hépatite (n=4).

RESULTATS

Les FVG moyennes estimées sont respectivement de $2,9 \pm 0,9 \%$; $14,2 \pm 9,5 \%$; et $23,8 \pm 4,5 \%$ dans le groupe de volontaires sains, de stéatoses pures et de stéato-hépatites. Entre les sujets sains et les patients porteurs de stéatoses pures, D_{Slow} est significativement diminué ($1,03 \pm 0,07$ contre $1,11 \pm 0,08 \times 10^{-3} mm.s^{-2}$; $p < 0,01$) alors qu'aucune différence significative n'est observée pour les autres paramètres. Entre les patients porteurs de stéatoses pures et les patients atteints de stéato-

hépatites, D_{Slow} est une nouvelle fois significativement réduit ($0,85 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$; $p < 0,01$) ainsi que D_{Fast} ($75,4 \pm 13,1$ contre $105 \pm 27,8 \times 10^{-3} \text{ mm.s}^{-2}$; $p < 0,05$).

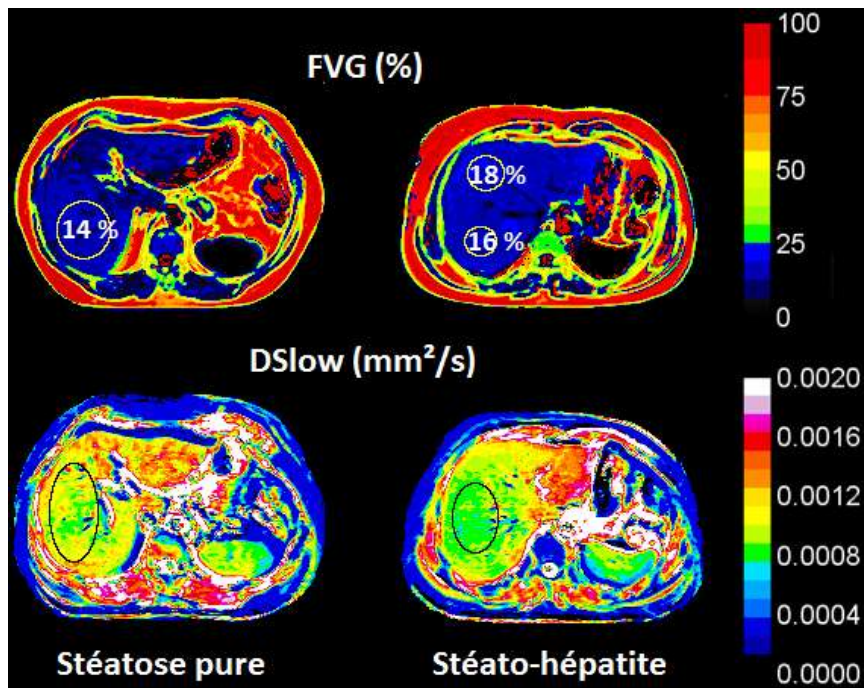


Fig.1: Cartographies de FVG et de D_{Slow} chez un patient porteur d'une stéatose (droite) et un patient porteur d'une stéato-hépatite (gauche).

DISCUSSION

Les vacuoles graisseuses présentes dans les hépatocytes au cours de la stéatose hépatique restreignent la diffusion moléculaire comme le souligne la diminution de D_{Slow} entre les sujets sains et les sujets porteurs de stéatose. La stéatose pure ne modifie cependant pas la micro-perfusion, D_{Fast} ne variant pas entre les deux groupes. Chez les sujets porteurs d'une stéato-hépatite, la fibrose associée restreint un peu plus la diffusion moléculaire et modifie la micro-perfusion comme le montre la diminution de D_{Fast} entre les patients porteurs de stéatose pure et les patients porteurs de stéato-hépatite. Ces premiers résultats montrent que la combinaison de l'IVIM avec une méthode de quantification de la graisse pourrait permettre de distinguer la stéato-hépatite de la stéatose pure.

REFERENCES

- [1] Szczepaniak L *et al.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288:462-468.
- [2] Bernsmeier C *et al.* Forum Med Suisse. 2011;11:53-57

Conclusion

Les résultats préliminaires issus de cette étude ont permis de montrer tout d'abord que la surcharge graisseuse hépatique restreint la diffusion moléculaire probablement impliqué par la création de nouveaux obstacles pour les molécules d'eau créer par la présence des vacuoles graisseuse. D'autre part, ces résultats ont montré que la présence d'une fibrose additionnée à une surcharge graisseuse, dans les stéato-hépatites, amplifie encore la restriction de la diffusion probablement en raison des obstacles supplémentaires liés au dépôt de collagène et aux éléments de la matrice extracellulaire. Contrairement à la stéatose pure qui ne modifie pas la diffusion liée à la microperfusion, cette dernière diminue dans les stéato-hépatite probablement en raison du dépôt de collagène dans l'espace de Disse qui a pour effet de diminuer le débit de perfusion portale comme nous l'avons montré précédemment (III.A.2) par l'intermédiaire de l'imagerie de perfusion.

Ceci implique que la présence d'une stéatose pourrait être un facteur biaisant la quantification de la fibrose avec l'IVIM seule.

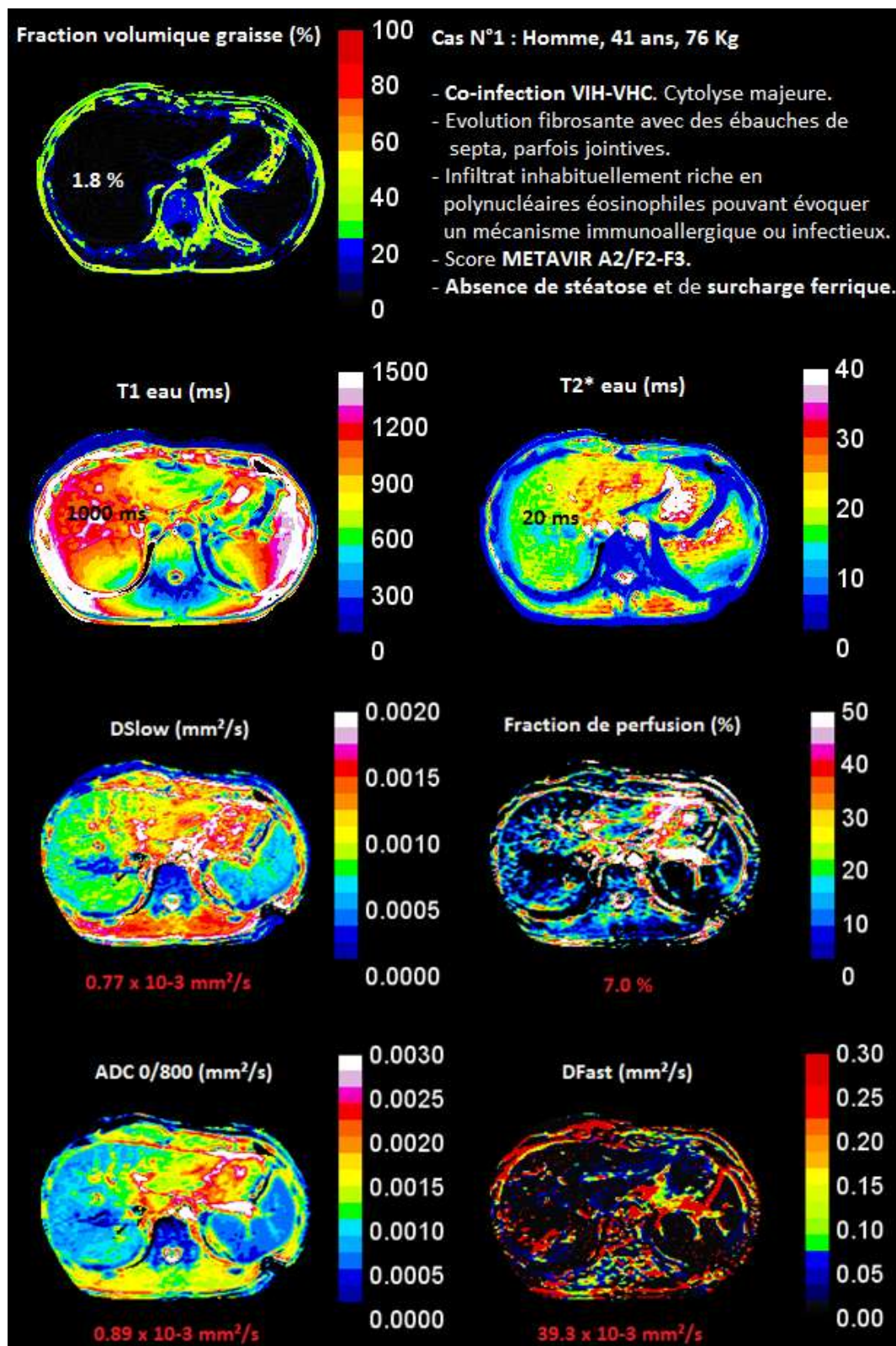


Fig.III.C.1: Cartographies paramétriques de fraction volumique de graisse, de temps de relaxation T_1 et T_2^ des protons de l'eau, de paramètres IVIM (D_{Slow} , D_{Fast} et f) ainsi que d'ADC réalisées sur un patient porteur d'une hépatite C, avec co-infection au VIH.*

Conclusion cas n°1

L'absence de stéatose est confirmée, la fraction volumique de graisse étant inférieure à 5,5 %. (1,8 % en moyenne sur la cartographie de fraction volumique de graisse).

Absence de surcharge ferrique:

Le T_2^* de l'eau est conforme aux valeurs contrôles à 3,0 T. (20 ms contre 20,1 dans le groupe contrôle (n=47)).

La fibrose est détectée:

- Le T_1 de l'eau est augmenté (1000 ms contre 718 ms dans le groupe contrôle (n=47)).
- Le coefficient de diffusion pure est diminué ($0,77 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ contre $1,08 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ dans le groupe contrôle (n=49)).
- Chute de la fraction de perfusion (7,0 % contre 19,7 % dans le groupe contrôle).
- Chute du coefficient de diffusion lié à la perfusion ($39.3 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ contre $107 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ dans le groupe contrôle).
- Diminution de l'ADC ($0,89 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ contre $1,34 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ dans le groupe contrôle).

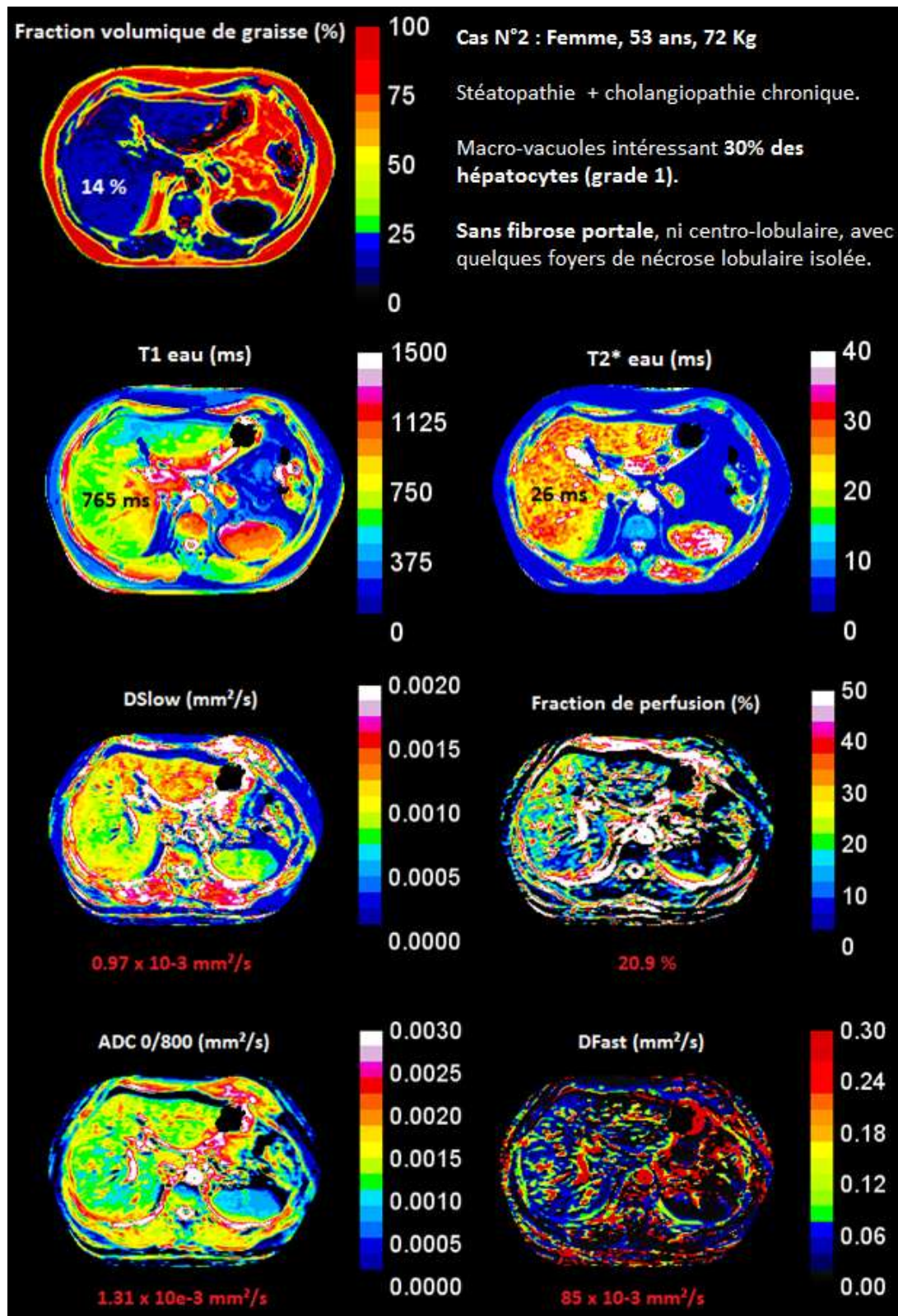


Fig.III.C.2: Cartographies paramétriques de fraction volumique de graisse, de temps de relaxation T_1 et T_2^ des protons de l'eau, de paramètres IVIM (D_{Slow} , D_{Fast} et f) ainsi que d'ADC réalisées sur une patiente porteuse d'une cholangiopathie chronique associée à une stéatopathie.*

Conclusion cas n°2

Stéatose quantifiée et classé grade 1, la fraction volumique de graisse mesurée étant comprise entre 5,5 et 15 %.

Absence de surcharge ferrique:

- T_2^* de l'eau conforme aux valeurs du groupe contrôle à 3,0 T: 26 ms contre 20,1 ms dans le groupe contrôle.
- T_1 de l'eau conforme aux valeurs du groupe contrôle: 765 ms contre. 718 ms.

Absence de fibrose:

- Coefficient de diffusion pure conforme ($0,97 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ contre $1,07 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$).
- Fraction de perfusion conforme (20,9 % contre 19,7 %).
- ADC conforme ($1,31 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ contre $1,34 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$)

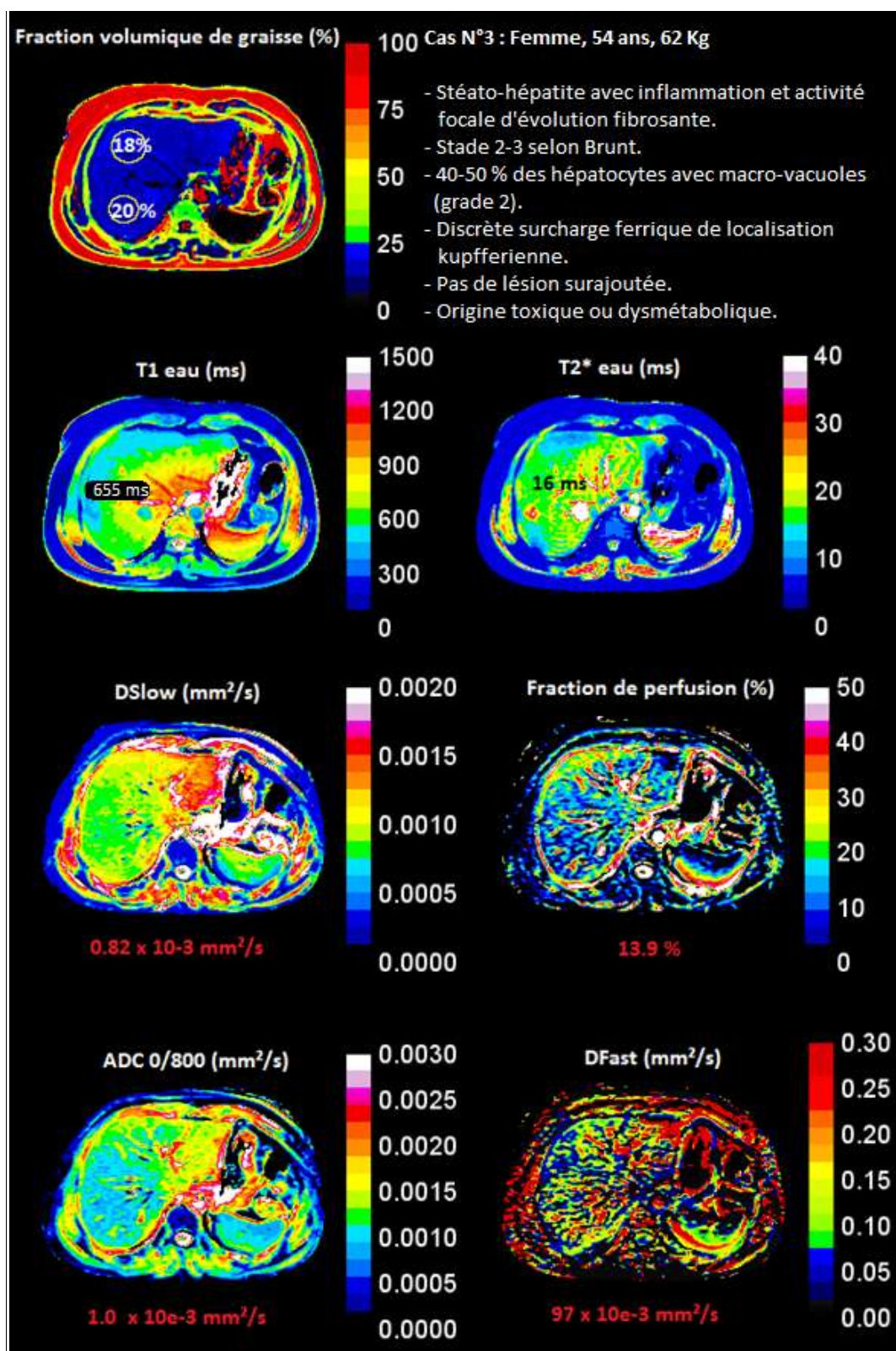


Fig.III.C.3: Cartographies paramétriques de fraction volumique de graisse, de temps de relaxation T_1 et T_2^ des protons de l'eau, de paramètres IVIM (D_{Slow} , D_{Fast} et f) ainsi que d'ADC réalisées sur une patiente porteuse d'une stéato-hépatite.*

Conclusion cas n°3

La stéatose est quantifiée et classé grade 2 selon l'histologie (Fraction volumique de graisse > 15%).

Légère surcharge ferrique détectée:

- Diminution du T_2^* de l'eau: 16 ms contre 20,1 ms dans le groupe contrôle.
- Légère diminution du T_1 de l'eau: 655 ms contre 718 ms dans le groupe contrôle.

La fibrose associée à la stéatose est détectée:

- Diminution de coefficient de diffusion pure ($0,82 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ contre $1,07 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ sur le groupe contrôle.
- Diminution de la fraction de perfusion (13,9 % contre. 19,7 %).
- Diminution de l'ADC ($1,0 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$ contre $1,34 \times 10^{-3} \text{ s.mm}^{-2}$).

Conclusion résultats préliminaires de l'étude HEPATOMAP

Les résultats préliminaires sont prometteurs même si pour l'instant ces derniers sont présentés par l'intermédiaire de simples comparaisons avec le groupe contrôle. L'intégration d'autres sujets à l'étude permettra de ne pas se contenter de détecter mais de quantifier avec l'établissement de seuils diagnostiques pour la séparation des stades de fibrose donnés par la classification METAVIR et Brunt. La poursuite de cette étude permettra aussi de proposer un seuil diagnostique pour la séparation du grade 2 et du grade 3 de stéatose puisque ces travaux n'ont encore pas permis l'élaboration de seuil pour la séparation des stades 2 et 3 en raison d'un nombre de sujets classés histologiquement grade 3 insuffisant. Ces premiers résultats suggère aussi que l'IVIM, utilisée seule pour la quantification de la fibrose, peut être exposée à un biais en présence de stéatose, les vacuoles graisseuses ayant tendance à restreindre la diffusion moléculaire pure, comme la fibrose.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

Au terme de ce travail, les objectifs de départ que nous nous étions fixés sont atteints. En effet, nous avons apporté une méthodologie complète que se soit au niveau des protocoles d'acquisition ou au niveau du traitement des données pour permettre le diagnostic et le suivi des hépatopathies chroniques de manière non-invasive à travers la quantification de la graisse intra-hépatique et de la fibrose avec comme fil conducteur deux volontés: celle d'apporter une information quantitative sous forme de cartographies et celle de proposer un développement méthodologique proche de la réalité clinique (accessibilité, adaptabilité, faisabilité, etc...). Nous avons montré qu'il était possible de quantifier de manière précise la quantité de graisse intra-hépatique à 1,5 et 3,0 T à travers le calcul de la fraction volumique de graisse en s'affranchissant des facteurs entraînant des erreurs et biais que sont la non prise en compte des effets des temps de relaxation, de la complexité spectrale des lipides ou encore de la question de l'ambiguïté de composante dominante. La fraction volumique de graisse avec la méthode proposée permet de séparer les grades histologiques de stéatose avec une excellente sensibilité et spécificité. Concernant la quantification de la fibrose hépatique, nous avons montré qu'il était possible par l'intermédiaire de la quantification des paramètres hémodynamiques en imagerie dynamique injectée de perfusion, de réaliser la distinction entre l'absence d'une fibrose, d'une fibrose débutante, d'une fibrose avancée et d'une cirrhose. Le débit portal et l'index de perfusion hépatique apparaissent les paramètres les plus pertinents dans l'établissement de ces distinctions. Ensuite, pour permettre une distinction plus fine, sensible et spécifique, de chaque stade de fibrose donné par la classification METAVIR dans le cadre des hépatopathies virales ou par la classification de Brunt dans le cadre des stéatohépatites, nous avons couplé l'imagerie de perfusion déjà mise en place à l'imagerie de diffusion dans une approche multi-paramétrique. Pour cela, nous avons validé un protocole optimisé et dédié à l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel sur le foie à 3,0 T.

A l'heure actuelle, cet axe est en cours d'évaluation via l'étude HEPATOMAP qui est l'aboutissement de ces travaux de thèse en incorporant toute la méthodologie développée. Des résultats préliminaires issus de cette étude ont permis de montrer qu'il était possible de réaliser la distinction entre une stéatose pure et une stéato-hépatite en combinant la méthode de quantification de la graisse avec l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel.

Ces résultats prometteurs ont un fort potentiel clinique pour notamment la réduction du nombre de ponction-biopsies hépatiques systématiques. Cet examen reste encore le gold standard pour le diagnostic et le pronostic des hépatopathies chroniques en raison des informations qu'il apporte sur l'étiologie de la maladie, sur la topographie de la fibrose ainsi que sur le grade d'activité, ce que ces travaux ne remplacent pas. En revanche, le caractère quantitatif des résultats issus de ces développements, avec l'expression de variables continues, présente un réel intérêt pour ces travaux dans le suivi des patients porteurs d'hépatopathies chroniques afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique mais aussi pour les études cliniques étudiant la réponse de moyens thérapeutiques ciblés comme les traitements anti-fibrosants ou les traitements contre la stéatose. Avec l'augmentation alarmante de l'obésité et du syndrome métabolique, ces travaux pourraient aussi avoir un intérêt dans

Conclusion générale et perspectives

le dépistage (en masse) des patients à risque de NAFLD et en particulier en pédiatrie, domaine dans lequel le caractère invasif de la ponction biopsie hépatique constitue une énorme limitation.

Ce développement peut être transposé à d'autres applications hépatiques comme par exemple en oncologie dans le cadre d'études cliniques sur la réponse des nouveaux traitements anti-cancéreux inhibiteurs de la néoangiogenèse tumorale. Dans ce cas, les paramètres hémodynamiques hépatiques quantifiables avec la méthode développée en imagerie de perfusion pourraient potentiellement constituer des marqueurs pertinents.

Les cartographies de fraction volumique de graisse pourraient servir de base aux travaux relatifs à la segmentation automatique des volumes de graisse intra-péritonéale et sous-cutanée dont le rapport a été reconnu comme un indicateur pertinent dans la prise en charge du syndrome métabolique.

Ces travaux peuvent également être transposables à d'autres organes comme l'illustre la collaboration que nous avons établie avec le Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale de Marseille pour l'étude des myopathies. A travers cette collaboration, nous avons montré que la quantification de la fraction volumique de graisse avec notre méthode était réalisable sur le muscle et que couplée avec une technique de segmentation adaptée, il était possible de quantifier la fraction de tissu graisseux infiltré, paramètre pertinent dans l'évaluation des myopathies.

Concernant les méthodologies développées au cours de ces travaux de thèse, des améliorations peuvent encore être apportées:

Des études d'optimisation fondées sur l'utilisation de la théorie des bornes Cramer-Rao ou de simulations Monte-Carlo pourraient permettre de choisir d'autres valeurs d'échos améliorant les performances de notre méthode face au bruit, notamment pour les concentrations de graisse proche de 50%. Le choix des valeurs des angles de bascule pourrait également être optimisé tout en minimisant le nombre de valeurs. Au niveau de la séquence, passer à une acquisition 3D permettrait d'améliorer la résolution spatiale pour obtenir des cartographies de graisse et des temps de relaxation mieux résolues. Intégrer les différentes angulation dans une seule et même acquisition, au même titre que les échos pourrait être utile afin de minimiser les problèmes de décalages pouvant intervenir entre les acquisitions, dus aux prises d'apnées différentes.

De nombreuses perspectives, à court ou moyen termes sont envisageables:

En ce qui concerne les perspectives à court terme de ces travaux, l'étude HEPATOMAP qui en constitue la finalité, en est aussi la première perspective car elle permettra d'évaluer le couplage de l'imagerie de perfusion hépatique avec l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel à 3,0 T pour la séparation des stades de fibrose établis avec la classification METAVIR ou Brunt. Elle permettra également de poursuivre l'évaluation de l'association de l'imagerie du mouvement incohérent intra-

Conclusion générale et perspectives

voxel avec la méthode de quantification de la fraction volumique de graisse pour la distinction entre la stéatose pure et la stéato-hépatite.

A propos de l'imagerie de perfusion, l'utilisation d'un modèle bi-compartimental permettant d'obtenir une information sur la perméabilité en plus de la perfusion pourraient être une perspective intéressante dans la quantification de la fibrose.

Une autre perspective concerne la quantification de la surcharge ferrique, qui n'a pas été abordé dans ce travail mais qui est néanmoins un élément important à connaître dans la quantification des hépatopathies chroniques que se soit pour l'évaluation de l'hémochromatose, ou bien lorsqu'elle est co-associée à la fibrose ou à une surcharge graisseuse puisqu'elle constituerait un co-facteur aggravant. A ce niveau, la quantification du fer en IRM est bien maîtrisée notamment avec les méthodes avancées fondées sur la mesure des relaxivités R_2 ou R_2^* . Cependant, lorsque la surcharge ferrique est co-associée à la stéatose, la surcharge lipidique constitue un facteur affectant la quantification du fer. En effet, les méthodes utilisant la mesure de la relaxivité R_2^* avec des séquences multi-écho de gradient sont exposées aux interférences entre les différentes composantes constituant le spectre des lipides qui contribuent à diminuer artificiellement le T_2^* donc à augmenter la relaxivité R_2^* . Les approches utilisant une mesure de relaxivité R_2 ne sont pas exposées à ce problème en raison de l'impulsion de refocalisation présente dans la séquence. Néanmoins, un problème commun à ces deux méthodes subsiste et réside dans le calcul de la relaxivité. En effet, la relaxivité est calculée par une approche mono-compartimentale et incorpore ainsi les relaxivités des protons de l'eau mais également les relaxivités des protons constituant la chaîne carbonées des acides gras. Les protons constituant ces deux entités ne possèdent pas le même environnement chimique et ont de ce fait des relaxivité différentes, la présence de graisse peut alors modifier la mesure de la relaxivité sans pour autant qu'elle soit associée à une surcharge ferrique. Notre méthode de quantification de la graisse incorpore une quantification bi-compartimentale des temps de relaxation des protons de l'eau et de la graisse et prends en compte le spectre complet des lipides. Cette approche pourrait s'avérer efficace pour la quantification du fer via la quantification du R_2^* et du R_1 puisque l'effet paramagnétique de la surcharge ferrique agit aussi sur la relaxivité R_1 . Ceci constitue donc une perspective intéressante pour la quantification simultanée de la surcharge ferrique et de la surcharge graisseuse. A ce propos, à travers l'étude prospective menée pour valider notre méthode, nous avons rapporté une diminution significative du T_1 et du T_2^* des protons de l'eau chez les patients avec surcharge ferrique.

Au niveau de l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel, une perspective importante subsiste. En effet, le modèle communément utilisé décrivant l'évolution du signal en fonction de la pondération en diffusion est du type bi-exponentiel et permet de séparer la diffusion liée aux phénomènes de micro-perfusion et la diffusion moléculaire pure. Ces paramètres sont modifiés par l'architecture des tissus. Toutefois, ce modèle n'incorpore pas les effets des temps de relaxation, or sur le foie, les temps de

Conclusion générale et perspectives

relaxation du tissu hépatique sont nettement inférieurs à ceux du plasma sanguin (respectivement 290 ms et 46 ms pour le T_2 du plasma et du foie; respectivement 1441 ms et 586 ms pour le T_1 du plasma et du foie). Ceci n'est pas très problématique pour le cas du T_1 car les séquences utilisées pour cette imagerie sont dépendantes T_1 par l'usage d'un long temps de répétition. Néanmoins, l'intensité des gradients disponibles sur les imageurs récents ne permet pas l'accès à des temps d'échos courts pour ce type d'imagerie ce qui lui confère une pondération T_2 notable. Aussi, la différence de temps de relaxation T_2 entre le plasma sanguin et le tissu hépatique devient problématique en rendant la quantification des paramètres IVIM dépendante des paramètres de la séquence. Nous avons vérifié ce point (résultats non présentés) en quantifiant les paramètres IVIM sur volontaires sains à partir d'acquisitions utilisant différents temps d'échos. Nous avons observé des différences significatives avec notamment une augmentation de la fraction de perfusion quand le temps d'écho, donc la pondération T_2 , augmente. Récemment, Lemke *et al*¹ ont rapporté des observations similaires sur le pancréas, ces différences devenaient négligeables en prenant en compte les temps de relaxation dans le modèle. Les variations des valeurs de fraction de perfusion rapportées dans la littérature en fonction de la pathologie sont donc questionnables. Par exemple, les variations de la diffusion liée à la microperfusion avec une maladie sont-elles réellement liées à une variation de la perfusion ou bien à une variation du T_2 en raison des modifications tissulaires associées à la maladie (phénomène inflammatoires, phénomène œdémateux) ou bien encore aux deux ?

¹ Lemke A, Laun FB, Simon D *et al*. An in-vivo verification of the intra-voxel incoherent motion effect in diffusion weighted imaging of the abdomen. *Magn Reson Med* 2010;64:1580-1585.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

1. **B.Leporq, O.Beuf, F.Pilleul.** Perfusion MR imaging with a vascular contrast agent. *J Radiol.* 2011 Mar;92:257-261.
2. **B.Leporq, J.Dumortier, F.Pilleul, O.Beuf.** 3D-liver perfusion MR imaging with the MS-325 blood pool agent: a non-invasive protocol to assess liver fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1380-1387.

Articles soumis dans des revues à comité de lecture

1. **B.Leporq, S.Camarasu-Pop, E.E. Davila-Serrano; F.Pilleul, O.Beuf.** Enabling 3D-liver perfusion mapping from MR-DCE imaging using distributed computing. *Submitted to Journal of medical engineering, October 2012*
2. **B. Leporq, H.Saint-Jalmes, C Rabrait, F Pilleul, O.Beuf.** Optimization of intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0T for fast liver examination in chronic liver diseases. *Submitted to J Magn Reson Imaging, October 2012.*
3. **B.Leporq, H.Ratiney, F.Pilleul, O.Beuf.** Liver fat volume fraction quantification with fat and water T_1 and T_2^* estimation and accounting for NMR multiple components in patient with chronic liver disease at 1.5 and 3.0T *Submitted to Eur Radiol, October 2012*

Communications orales avec comité de lecture

1. **B.Leporq, O.Beuf, F.Pilleul.** Liver perfusion MR Imaging: a non invasive method to assess liver fibrosis. *European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology annual meeting, Antalya, Turquie, Octobre 2009.*
2. **B.Leporq, O.Beuf, F.Pilleul.** 3D-liver MR perfusion imaging with the MS-325 blood pool agent to assess liver fibrosis. *European Congress of Radiology, Vienne, Autriche, Mars 2010.*
3. **B.Leporq, S.Camarasu-Pop, F.Pilleul, O.Beuf.** 3D-liver quantitative perfusion mapping using EGEE grid with MR-DCE imaging and MS-325 blood pool contrast agent. *GRAMM/RITS, Rennes, France, Avril 2011.*
4. **B.Leporq, F.Pilleul, O.Beuf.** Optimization of liver intravoxel incoherent motion imaging protocol at 3.0T for chronic liver diseases assessment. *European Congress of Radiology, Vienne, Autriche, Mars 2012.*

Valorisation scientifique

5. **B.Leporq, F.Pilleul, O.Beuf.** Liver intravoxel incoherent motion imaging at 3.0T: Comparison with conventional dual b-values method. *European Congress of Radiology, Vienne, Autriche, Mars 2012.*
6. **B.Leporq, H Saint-Jalmes, C.Rabrait, F.Pilleul, O.Beuf.** Optimization of liver intra-voxel incoherent motion imaging protocol at 3.0T for chronic liver diseases assessment. *Congrès annuel de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Marseille, France, Mars 2012.*
7. **B.Leporq, F.Pilleul, J.Dumortier, O.Guillaud, T.Lefort, O.Beuf.** Combinaison d'une méthode de quantification de la graisse intra-hépatique avec l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel à 3.0T pour la distinction entre la stéatose pure et la stéato-hépatite. *Journées scientifiques «Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant 2012», Lyon, France, Decembre 2012.*
8. **B. Leporq, F. Pilleul, O. Beuf.** Liver fat volume fraction quantification in patients with chronic liver diseases with separated estimation of fat and water relaxation times at 1.5 and 3.0T. *European Congress of Radiology, Vienne, Autriche, Mars 2013.*
9. **B. Leporq, F. Pilleul, J. Dumortier, O. Guillaud, T. Lefort, O. Beuf.** Combination of liver intravoxel incoherent motion imaging with MR fat quantification at 3.0T to distinguish between pure steatosis and NASH. *European Congress of Radiology 2013, Autriche, Mars 2013.*

Communications affichées avec comité de lecture

1. **B.Leporq, F.Pilleul, O.Beuf.** 3D-liver perfusion MR imaging with a blood pool agent: methodological aspect. *European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology annual meeting, Antalya, Turquie, Octobre 2009.*
2. **B.Leporq, H.Ratiney, S.Cavassila, F.Pilleul, O.Beuf.** Fat content quantification errors using multiple gradient echo imaging: A phantom and simulation study. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine and European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology joint Annual Meeting, Stockholm, Suede, Mai 2010.*
3. **B.Leporq, O.Beuf, D.Grenier, F.Pilleul.** 3D-liver perfusion MR imaging with MS-325 blood pool contrast agent to evaluate liver fibrosis. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine and European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology joint Annual Meeting, Stockholm, Suede, Mai 2010.*

4. **B.Leporq, F.Pilleul, O.Beuf.** Cartographies du rapport surfacique eau-graisse après correction des effets T_2^* , de saturation et d'ambiguïté de composante dominante fondée sur l'IRM multiple écho de gradient pour une comparaison directe avec l'histologie. *GRAMM/RITS, Rennes, France, Avril 2011.*
5. **B.Leporq, S.Camarasu-Pop, F.Pilleul, O.Beuf.** 3D-liver quantitative perfusion mapping using EGEE grid with MR-DCE imaging and MS-325 blood pool contrast agent. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine annual meeting, Montreal, Canada, Mai 2011.*
6. **B.Leporq, F.Pilleul, D.Grenier, O.Beuf.** Liver intravoxel incoherent motion imaging at 3.0T with eDWI sequence – Preliminary experience *European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology annual meeting, Leipzig, Allemagne, Octobre 2011.*
7. **B.Leporq, F.Pilleul, O.Beuf.** Liver intravoxel incoherent motion imaging at 3.0T: Comparison with conventional dual b-values method. *Journées Thématiques du GDR "Imageries in-vivo", Paris, France, Décembre 2011*
8. **B.Leporq, C.Rabrait, F.Pilleul O.Beuf.** Liver diseases characterization with MR intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0T: preliminary results. *Congrès annuel de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Marseille, France, Mars 2012*
9. **B.Leporq, Y.Le Fur, E.Salort-Campana, P.Cozzone, O.Beuf, D.Bendahan.** Combined automatic segmentation of fat and muscle compartments with T_1 and T_2^* measurements using a triple-angle multiple gradient-echo acquisition technique. *Congrès annuel de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Marseille, France, Mars 2012*
10. **B.Leporq, H.Ratiney, H.Saint-Jalmes, F.Pilleul, O.Beuf.** MR-liver steatosis assessment using a magnitude-based technique with independent fat and water T_2^* estimations, T_1 -related bias correction and accounting for spectral complexity of fat. *Congrès annuel de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Marseille, France, Mars 2012*
11. **B.Leporq, S.Camarasu-Pop, F.Pilleul, O.Beuf.** Liver DCE-MR imaging with a blood pool contrast agent and distributed computing on the European Grid Infrastructure: An innovative method for whole liver perfusion quantification. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine annual meeting, Melbourne, Australie, Mai 2012.*
12. **B.Leporq, H.Ratiney, H.Saint-Jalmes, F.Pilleul, O.Beuf.** MR-liver fat volume fraction quantification using a magnitude-based technique with independent fat and water T_2^* estimations, T_1 -related bias correction and accounting for fat multiple resonances. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine annual meeting, Melbourne, Australie, Mai 2012.*

Valorisation scientifique

- 13.B.Leporq, Y.Le Fur, P.Cozzone, O.Beuf, D.Bendahan.** Combined automatic segmentation of fat and muscle compartments with T_1 and T_2^* measurements using a triple-angle multiple gradient-echo acquisition technique. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine annual meeting, Melbourne, Australie, Mai 2012.*
- 14.B. Leporq, H. Saint-Jalmes, F. Pilleul, O. Beuf.** Intérêt de la prise en compte des inhomogénéités de B_1 sur le foie à 3.0 T pour l'estimation des temps de relaxation T_1 à partir de séquences FLASH multi-angles. *Journées scientifiques « Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant », Lyon, France, Décembre 2012.*
- 15.B. Leporq, F. Pilleul, O. Beuf.** Quantification de la fraction volumique de graisse avec estimation séparée des temps de relaxations de l'eau et de la graisse à 1.5 et 3.0T chez des patients porteurs d'hépatopathies chroniques. *Journées scientifiques « Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant 2012 », Lyon, France, Décembre 2012.*
- 16.B.Leporq, F.Pilleul, J.Dumortier, O.Guillaud, T.Lefort, O.Beuf.** Combinaison d'une méthode de quantification de la graisse intra-hépatique avec l'imagerie du mouvement incohérent intra-voxel à 3.0T pour la distinction entre la stéatose pure et la stéato-hépatite. *Journées scientifiques « Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant » Lyon, France, Décembre 2012.*

Communications soumises

- 1.B. Leporq, F. Pilleul, J. Dumortier, O. Guillaud, T. Lefort, O. Beuf.** Liver perfusion quantification with MR-DCE imaging at 3.0 T for liver fibrosis assessment in patients with chronic liver diseases. *Abstract soumis pour la conférence annuelle de l'ISMRM, Salt Lake City, USA, Mai 2013.*
- 2.B. Leporq, F. Pilleul, J. Dumortier, O. Guillaud, T. Lefort, O. Beuf.** Combination of a fat volume fraction quantification method with a dedicated automatic segmentation algorithm for simultaneous measurement of infiltrated fatty tissue fraction and muscle relaxation times. *Abstract soumis pour la conférence annuelle de l'ISMRM, Salt Lake City, USA, Mai 2013.*
- 3.B. Leporq, F. Pilleul, J. Dumortier, O. Guillaud, T. Lefort, O. Beuf.** Distinction between pure steatosis and NASH using a fat quantification method in combination with liver intravoxel incoherent motion imaging in MRI at 3.0 T. *Abstract soumis pour la conférence annuelle de l'ISMRM, Salt Lake City, USA, Mai 2013.*

Valorisation scientifique

4.B. Leporq, F. Pilleul, J. Dumortier, O. Guillaud, T. Lefort, O. Beuf. Combination of MR dynamic contrast-enhanced imaging with T2- corrected intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0T to quantify liver fibrosis. *Abstract soumis pour la conférence annuelle de l'ISMRM, Salt Lake City, USA, Mai 2013.*

Récompenses

Poster Award 3rd place de l'ISMRM-ESMRMB 2010 dans la catégorie body imaging pour la contribution intitulée: *Fat content quantification errors using multiple gradient echo imaging: A phantom and simulation study.*

Magna cum laude merit award de l'ISMRM 2012 pour la contribution intitulée: *Combined automatic segmentation of fat and muscle compartments with T_1 and T_2^* measurements using a triple-angle multiple gradient-echo acquisition technique.*



POSTER AWARD

Benjamin Leporq

is awarded

3rd Place

in the

***Body Imaging
Category***

For the poster entitled

Fat content quantification errors using multiple gradient echo imaging: A phantom and simulation study, Program no. 2581

***ISMIRM-ESMRMB
Joint Annual Meeting***
1-7 May, 2010, Stockholm, Sweden

*Robert Goldstein, M.P.H.
Director of Education*