



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

École Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par Pauline FERRY

**Caractérisation et optimisation d'une méthode de mesure du  
T<sub>1</sub> en IRM cardiaque**

Soutenance le 16 décembre 2015

**Rapporteurs :**

Dr. Frank Kober                      CNRS UMR 7339, Marseille  
Pr. Elie Mousseaux                  Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

**Examineurs :**

Dr. Marine Beaumont              CIC-IT, CHRU Nancy, Co-directrice de thèse  
Pr. Christian de Chillou            Université de Lorraine, Directeur de thèse  
Dr. Jean-Noël Hyacinthe          Haute Ecole de Santé de Genève  
Pr. Faiez Zannad                    Université de Lorraine

---

Laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle - INSERM U947

CHRU de Nancy Brabois, Tour Drouet, 4ème étage, Rue du Morvan,

54511 Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE.



*Aim for the moon. If you miss, you may hit a star.*

*Oscar Wilde, W. Clement Stone*



*A mes parents...*



## Remerciements

Ces travaux de thèse sont d'abord le fruit d'un travail d'équipe réalisé au sein du laboratoire IADI dont l'ambiance chaleureuse est propice à l'esprit d'émulation. Je souhaite donc remercier toutes les personnes y ayant contribué, de près ou de loin, de manière formelle ou non.

Mes premiers remerciements et mon entière reconnaissance vont au Dr. Marine Beaumont, ma (co-) directrice de thèse, qui a su m'accorder sa confiance indéfectible dans la réalisation de ces travaux. Elle a su m'accompagner, me conseiller, me « coacher » tout au long de la thèse et ce jusque dans les derniers instants. Je la remercie également pour l'exigence dont elle a fait preuve à mon égard et sa grande pédagogie scientifique. Sa générosité, ses compétences, son investissement et ses qualités humaines lui confèrent à mes yeux le statut de modèle.

Je remercie également le Pr. De Chillou pour avoir accepté de diriger ma thèse.

Je souhaite ensuite remercier le Pr. Jacques Felblinger qui m'a donné sa confiance en m'accueillant au sein du laboratoire. Je le considère comme le moteur dynamique et inventif d'où le laboratoire IADI tire son impulsion.

Je tiens à remercier La région Lorraine et l'AFM pour avoir entièrement financé ces travaux.

Je remercie également mes rapporteurs, Dr. Franck Kober et Pr. Elie Mousseaux, ainsi que mes examinateurs, le Pr. Faïez Zannad et le Dr. Jean-Noël Hyacinthe, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de lire et d'évaluer mon manuscrit et ma soutenance.

Je remercie :

Les Dr. Freddy Odille et Pierre-André Vuissoz pour leur gentillesse et la mise à disposition de leurs compétences scientifiques ;

Le Dr. Jean-Marie Escanyé pour sa disponibilité et sa gentillesse ;

Le Dr. Timo Schirmer pour m'avoir accueillie six mois au sein de son équipe à Munich ;

Le Dr. Martin Janich pour m'avoir encadrée lors de mon séjour à Munich, ainsi que pour avoir accepté de m'enseigner une petite partie de ses connaissances en matière d'impulsions radiofréquences ;

Le Dr. Andrei Codreanu pour sa motivation et son soutien dans notre quête commune de la mesure de l'ECV longuement éprouvée au cours de nos rendez-vous du jeudi après midi ;



Le Dr. Patrick Le Roux pour être venu à ma rencontre et m'avoir apporté son aide;

Le Dr. Anne Menini pour m'avoir prise sous son aile à mon arrivée à Munich ;

Ana Beatrice, Eugen, Miguel, Ming, Aurélien et Teresa et pour les excellents souvenirs que je garderai de mon séjour à Munich ;

Le CIC-IT pour l'organisation du recrutement des nombreux volontaires et patients qui ont participé à mes travaux ;

Les différents médecins qui ont permis d'inclure les volontaires nécessaires à mon travail de recherche: principalement les Dr. Laurent Bonnemains et Damien Mandry ;

Le Dr. Gabriela Hossu pour sa disponibilité et son aide pour le traitement statistique de mes données ;

L'équipe informatique performante, disponible et pédagogue formée par Damien Husson, Emilien Micard et Romain Cendre ;

Céline Fournier, Pauline Perrot, Nathalie Forin, Jessica Henry, Caroline Diot, et Laura Colle pour leur aide dans les nombreuses démarches administratives ;

Je remercie l'équipe « mots fléchés du midi » pour les moments de détente quotidiens qui m'ont permis d'enrichir mon vocabulaire de mots mystérieux.

Je remercie les manipulateurs IRM du service de radiologie de Brabois-adulte sans qui les études sur volontaires et patients n'auraient pu se faire dans de bonnes conditions : « Suzette », Isabelle, Agnès, Valérie, Michel et Véronique ;

Mes « PhD-mates » Guido Kudielka et André Guillou, pour leur entraide et leur bonne humeur, ainsi que les autres thésards du labo Christophe, Julie, Antoine, Thérèse, Anou ;

(Marie-) Anaïs Petit ma voisine de bureau, avec qui j'ai passé trois belles années, pour sa bonne humeur, ainsi que pour nos heures passées à parler de ... restos ;) ! Je garderai de très bons souvenirs de notre excursion canadienne.

Julie Pujol, mon ancienne camarade d'école, amie, venue à son tour à Nancy. Nos discussions existentielles autour d'un café :) me manqueront !

Je n'oublie pas toutes les personnes du laboratoire et du CIC-IT avec qui j'ai eu moins de contact ou qui sont arrivées plus récemment mais qui ont tout de même participé au bon déroulement de cette thèse par leur présence bienveillante : Aboubaker, Adnane, Alexia, Anna, Cédric, Claire, Fabienne, Jean-Marc, Jie, Lucien, Mitchelle, Nicolas, Pedro, Sarra, Wafa, Zohr et tous ceux que j'ai pu côtoyer durant ces 3 années.

Mes remerciements suivants iront à mes amis Nancéiens, Grenoblois, Munichois qui se reconnaîtront sans peine, pour leur amitié infaillible à travers les années.

Enfin je tiens à remercier Derry pour avoir accepté de partager ma vie malgré toutes mes petites manies et pour m'avoir soutenue et supportée patiemment dans la dernière ligne droite.

Mes derniers remerciements iront à ma famille pour leur amour inconditionnel. Je remercie tout particulièrement mes parents, sans qui, je ne serais pas là, pour m'avoir soutenue et épaulée patiemment ces vingt sept dernières années, ainsi que mes deux chères sœurs, Isabelle et Aurélie, avec qui nous formons un fameux « trio infernal ». Merci à toi Aurel pour m'avoir concocté autant de bon petits plats. Merci à toi Isabelle pour tes mots toujours réconfortants.



## Résumé

De nombreuses cardiomyopathies ont pour conséquence l'altération du tissu myocardique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil de choix pour la caractérisation tissulaire *in vivo*. Il est démontré que la mesure d'un temps caractéristique en IRM, appelé «  $T_1$  », est corrélée à la composition du tissu, et permet d'y quantifier le volume extracellulaire (ECV). Son analyse et sa cartographie présentent donc un intérêt majeur dans la détection de la fibrose myocardique, qu'elle soit locale ou diffuse. Justesse et reproductibilité sont requises dans la mesure du  $T_1$  pour : i) discriminer les valeurs de  $T_1$  des tissus sains et fibrosés dont la gamme de valeurs est assez restreinte, ii) permettre la mesure avant et après injection d'agent de contraste et iii) comparer les valeurs de  $T_1$  entre sites et constructeurs. La mesure du  $T_1$  se doit d'être également indépendante du rythme cardiaque. Différentes techniques de cartographie  $T_1$  existent. A ce jour, aucune des techniques publiées n'est en mesure de fournir une mesure de  $T_1$  « idéale ». Les approches proposées pour la gestion des mouvements cardiaques et respiratoires mènent toujours à un compromis entre justesse et reproductibilité. L'objectif principal de cette thèse est d'optimiser et de valider une technique de mesure du  $T_1$  sur le myocarde, qui se propose d'allier ces deux qualités. Pour atteindre cet objectif, nous avons travaillé la séquence appelée « SMART<sub>1</sub>Map » basée sur le principe d'échantillonnage d'une courbe de saturation-récupération. Des essais sur objets tests et sur volontaires à 1,5T et 3T ont d'abord été réalisés. Ils ont permis de caractériser la séquence et d'établir une gamme de valeurs de  $T_1$  du myocarde chez sujets sains à 1,5T et à 3T. Bien que les valeurs moyennes de  $T_1$  mesurées chez 7 sujets étaient justes et correspondaient à la littérature ( $1150 \pm 84$  ms à 1,5T), les résultats ont montré une faible reproductibilité imputable en partie à un manque de robustesse de la séquence vis-à-vis des inhomogénéités de champ magnétique particulièrement importantes à 3T. L'optimisation (simulation, implémentation et tests) de l'impulsion radiofréquence de saturation constitutive de la séquence a été mise en œuvre à 3T, sur objets fantômes. Elle a ensuite été évaluée sur volontaires sains. Cette étude a permis de rendre l'outil de mesure robuste et applicable à 3T. Ces travaux ouvrent la voie à la mise en place de mesure de l'ECV, biomarqueur d'imagerie de la fibrose, chez des patients à 1,5T et 3T.

**Mots clés :** Imagerie par résonance magnétique (IRM) ; myocarde ; temps de relaxation  $T_1$  ; caractérisation tissulaire ; fibrose ; impulsion de saturation adiabatique ; agent de contraste ; volume extracellulaire (ECV).



## Abstract

Many cardiomyopathies result in local and/or diffuse myocardial extracellular matrix change of content, such as fibrosis. Cardiac Magnetic Resonance Imaging (MRI) has experienced growing interest due to its great potential in myocardial tissue characterization. Myocardium  $T_1$  values can potentially provide rapid assessment of extracellular volume (ECV), which has been shown to be correlated with fibrosis, and therefore can be considered a useful imaging biomarker. Although many different  $T_1$  mapping techniques already exist, accurate and precise myocardial  $T_1$  quantification remains a desired yet challenging goal in cardiovascular magnetic resonance imaging when the imaged organ is constantly moving due to cardiac and breathing motion. Cardiac  $T_1$  mapping necessitates high precision to: i) discriminate values within the relatively short range of  $T_1$  values in healthy and diseased tissues, ii) allow both pre and post contrast agent injection  $T_1$  assessment, which is mandatory to compute the ECV and iii) allow comparison across platforms and hospitals. It should also provide a  $T_1$  value independent of heart rate. Among published methods, not any of them offer an “ideal”  $T_1$  quantification method. The main aim of this work is to optimize and to validate a precise and accurate quantitative  $T_1$  mapping technique. In order to achieve this goal, the sequence called « SMART<sub>1</sub>Map » based on the saturation recovery curve sampling was used. The first step consisted in performing  $T_1$  measurements on phantoms and healthy volunteers at 1,5T and 3T. Although this study allowed to assess accurate myocardium  $T_1$  values close to literature ones ( $1150 \pm 84$  ms), the sequence showed a poor precision likely due to a lack of robustness to magnetic field inhomogeneities and frequency offsets. This phenomenon is very important at 3T. Optimization (including simulation, implementation and tests) of the saturation RF pulse used in the sequence was carried out in phantoms. Then, assessment of the modified sequence was performed on healthy subjects at 3T. This study made the sequence suits to 3T. From this development, fibrosis detection through  $T_1$  measurements in clinical studies can now be started at 1.5T and 3T.

**Key words :** Magnetic Resonance Imaging (MRI) ; myocardium ; relaxation time  $T_1$  ; tissue characterization ; fibrosis ; adiabatic saturation pulse ; contrast agent.



## Liste des abréviations

<b>AC</b>	: Agent de Contraste
<b>ARC</b>	: (= GRAPPA) <i>Autocalibrating Reconstruction for Cartesian imaging</i>
<b>ASSET</b>	: (= SENSE)
<b>bpm</b>	: <i>beat per minute</i> , battements cardiaque par minute
<b>bssfp</b>	: <i>balanced steady state free precession</i> , (=FIESTA chez General Electric; TrueFISP chez Siemens)
<b>CMR</b>	: <i>Cardio Magnetic Resonance imaging</i> , IRM cardiaque
<b>CIC-IT</b>	: Centre d'investigation Clinique et d'Innovations Technologiques.
<b>DMD</b>	: Dystrophie Musculaire de Duchenne
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>FA</b>	: <i>Flip Angle</i> , ou bien angle de bascule
<b>ECV</b>	: <i>Extra Cellular Volume</i> , Volume extracellulaire
<b>EPI</b>	: <i>Echo Planar Imaging</i>
<b>EPIC</b>	: Langage de programmation proche du langage C utilisé par General Electric
<b>FLASH</b>	: <i>Fast Low Angle Single Shot</i>
<b>FSPGR</b>	: <i>Fast Spoiled Gradient Echo</i> ,
<b>FOV</b>	: <i>Field Of View</i> , champ de vue
<b>G</b>	: Gauss ( $10^4\text{G}=1\text{T}$ )
<b>Gd</b>	: Gadolinium
<b>GE</b>	: <i>Gradient Echo</i>
<b>IADI</b>	: Laboratoire d'Imagerie Adaptative, Diagnostique et Interventionnelle
<b>IDM</b>	: Infarctus Du Myocarde
<b>IR</b>	: Inversion Récupération
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IR-SE</b>	: <i>Inversion-Recovery Spin Echo</i>
<b>LGE</b>	: <i>Late Gadolinium Enhancement</i> , rehaussement tardif
<b>LL</b>	: <i>Look-Locker</i>
<b>MDE</b>	: = (LGE) <i>Myocardial Delayed Enhancement</i> , séquence de rehaussement tardif de General Electric
<b>MOLLI</b>	: <i>MOdified Look Locker Inversion recovery</i>
<b>NEX</b>	: Nombre d'Excitation, NEX = 0,5 signifie que seulement la moitié de l'espace k est acquis, NEX = 2, signifie par exemple que l'espace k est acquis deux fois puis moyenné.
<b>Phase FOV</b>	: Phase FOV = 75 % signifie que le champ de vue est réduit de 25% dans la direction de phase.
<b>RF</b>	: Radio Fréquence
<b>ROI</b>	: <i>Region Of Interest</i> , région d'intérêt
<b>RMN</b>	: Résonance Magnétique Nucléaire
<b>RT</b>	: Repère Tournant
<b>SAR</b>	: <i>Specific Absorbtion Rate</i>
<b>SAEC</b>	: <i>Signal Analyzer and Event controller</i> : plateforme d'acquisition et de traitement en temps réel des données physiologiques développée par le



laboratoire IADI

<b>SE</b>	: <i>Spin Echo</i>
<b>SNR</b>	: <i>Signal to Noise Ratio</i> , rapport signal sur bruit
<b>SR</b>	: Saturation Récupération
<b>T</b>	: Tesla, unité de mesure du champ magnétique
<b>TE</b>	: Temps d'Echo
<b>TF</b>	: Transformée de Fourier
<b>TI</b>	: Temps d'Inversion
<b>TR</b>	: Temps de Répétition
<b>TS</b>	: Temps de Saturation
<b>VFA</b>	: <i>Variable Flip Angle</i> : méthode des angles variables
<b>VG</b>	: Ventricule Gauche

## Liste des symboles

$\theta$	: angle de bascule dans le cas d'une préparation du signal (inversion ou saturation).
$\alpha$	: angle de bascule dans le cas du remplissage de l'espace k.
$\chi$	: susceptibilité magnétique.
$\hbar$	: constante de Planck
$\nu$	: fréquence (Hz)
$\omega$	: pulsation ( $\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}$ )
$B_0$	: Champ magnétique statique
$B_1$	: Champ magnétique radio-fréquence d'excitation
$M_0$	: Aimantation macroscopique, alignée selon $B_0$
$(M_x, M_y)$	: Aimantation transversale
$M_z$	: Aimantation longitudinale
$T_1$	: Temps de relaxation spin-réseau, ou longitudinal
$T_2$	: Temps de relaxation spin-spin, ou transversal
$r_1$	: Relaxivité $T_1$ d'un agent de contraste
$R_1$	: Vitesse de relaxation longitudinale



## Table des illustrations

<b>Tableau 1.1</b> : Valeur prise par le nombre quantique de spin $I$ en fonction du nombre de masse $A$ , et du nombre de charge $Z$ d'un atome. ....	11
<b>Figure 1.1</b> : Dégénérescence des niveaux d'énergie induite par l'application d'un champ magnétique statique $B_0$ . ....	13
<b>Figure 1.2</b> : Effet d'un champ magnétique statique extérieur sur les moments magnétiques nucléaires des protons. ....	14
<b>Figure 1.3</b> : Gauche, sous l'effet du champ statique $B_0$ , l'aimantation macroscopique résultante des protons précesse à la vitesse angulaire $\omega_0$ . Droite, repère tournant. ....	16
<b>Figure 1.4</b> : Relation entre champ fictif et champ effectif. ....	18
<b>Figure 1.5</b> : Gauche, mise à l'équilibre de l'aimantation, la composante longitudinale est selon $Oz$ . Droite, effet d'une impulsion RF d'excitation de $90^\circ$ sur l'aimantation, la composante longitudinale de l'aimantation est basculée dans le plan transversal. ....	19
<b>Figure 1.6</b> : Champ RF, champ fictif et champ effectif dans le référentiel tournant autour de $Oy = Oy'$ . ....	20
<b>Tableau 1.2</b> : Adapté de [10]. Exemple de fonctions de modulation en amplitude ( $F_1(\tau) = b_1(t)$ ) et en fréquence ( $F_2(\tau) = \omega_{RF}(t)$ ) d'impulsions adiabatiques particulières. ....	21
<b>Figure 1.7</b> : Mécanisme de bascule de l'aimantation sous l'effet d'une impulsion RF : (a,b,c) Dans le cas d'une impulsion adiabatique, le champ effectif $B_{eff}$ varie et l'aimantation $M$ lui reste quasiment colinéaire toute la durée de l'impulsion ; (d,e,f) Dans le cas d'une impulsion classique, le champ effectif $B_{eff}$ reste fixe et l'aimantation $M$ lui reste perpendiculaire toute la durée de l'impulsion. Adapté de [11]. ....	22
<b>Tableau 1.3</b> : Comparaison des propriétés des impulsions classiques et adiabatiques. ....	22
<b>Figure 1.8</b> : Gauche, repousse de l'aimantation à son équilibre thermique après une bascule à $90^\circ$ . Droite, évolution des composantes longitudinale $Mz$ et transversale $Mxy$ , pendant le retour à l'équilibre de l'aimantation, après une perturbation à $90^\circ$ . Ce retour à l'équilibre est caractérisé par les temps de relaxation $T_1$ et $T_2$ . ....	24
<b>Figure 1.9</b> : $T_1$ et $T_2$ de différents tissus ex vivo. Adapté de [12]. ....	25
<b>Figure 1.10</b> : Gauche, un gradient de champ magnétique $Gz$ selon l'axe $Oz$ fait varier le champ magnétique linéairement. Le champ magnétique et donc la fréquence de précession dépend de la position en $Oz$ . Droite, le principe de sélection de coupe en IRM est basé sur la sélection de protons précessant sur une bande de fréquence précise $\Delta\omega$ définie par le gradient de champ magnétique. ....	26
<b>Figure 1.11</b> : Différentes stratégies de remplissage de l'espace $k$ : a. ordre séquentiel, b. ordre centrique, c. ordre centrique inversé, d. ordre EPI, e. ordre spiral, f. ordre radial. ....	28
<b>Figure 1.12</b> : Les données sont acquises dans l'espace fréquentiel, aussi appelé espace $k$ . L'image est reconstruite en appliquant une transformée de Fourier inverse. ....	28
<b>Figure 1.13</b> : Description de la séquence bssfp. ....	30
<b>Figure 1.14</b> : Anatomie du cœur. ....	32
<b>Figure 1.15</b> : Schémas des axes anatomiques du cœur utilisés conventionnellement en IRM. a. grand axe vertical (GAV), b. grand axe horizontal (GAH) et c. petit-axe (PA). En dessous, les images IRM correspondantes. ....	33
<b>Figure 1.16</b> : Coupe petit-axe médio-ventriculaire du cœur. ....	33

<b>Figure 1.17</b> : Haut, la fibrogenèse diffère selon le mécanisme de réparation tissulaire mis en jeu. On différencie la fibrose interstitielle de la fibrose de remplacement. Dans les deux cas, le tissu voit sa matrice extracellulaire augmenter et se remplir de collagène. Adapté de [3]. Bas, illustrations de tissus fibrosés sur la coupe petit-axe médio-ventriculaire du cœur, a. résultant de la dysfonction du VG ; b. résultant d'un infarctus du VG ; c. cicatrice d'infarctus du VG.....	35
<b>Figure 1.18</b> : Description de l'évolution du volume et de la pression dans les cavités cardiaques lors d'un cycle cardiaque. Adapté de [17].....	36
<b>Figure 1.19</b> : Enregistrement d'un ECG en mV chez un sujet normal en dehors de l'IRM. Le complexe ou « pic» QRS est facilement détectable. ....	37
<b>Figure 1.20</b> : Enregistrement d'un ECG en mV chez un sujet normal dans l'IRM, pendant une séquence jouant différents gradients de champ magnétique. La détection en temps réel du complexe QRS permet la synchronisation de l'acquisition des lignes de l'espace k avec le rythme cardiaque. Cependant, celle-ci est perturbée par les artéfacts induits sur le capteur dus au champ statique (en vert effet hall), aux gradients de champ magnétique (en rouge) et aux impulsions RF d'excitation (ici non représentées). ....	38
<b>Figure 1.21</b> : Image cardiaque petit-axe acquise : gauche, en apnée ; droite, en respiration libre.....	39
<b>Figure 1.22</b> : Exemple de monitoring des mouvements respiratoires à l'aide d'échos navigateurs. Adapté de [18]. ....	40
<b>Figure 2.1</b> : Illustration des concepts d'interactions de sphère interne et d'interactions de sphère externe du Gadolinium avec les protons des molécules d'eau. ....	46
<b>Figure 2.2</b> : Gauche, diagramme type de séquence d'imagerie cardiaque de rehaussement tardif, adapté de [26]. En dessous, les courbes de repousse associées au tissu sain en rouge, et au tissu fibrosé en vert, sont représentées. Droite, exemple d'image de rehaussement tardif acquise en petit-axe illustrant la présence de fibrose. ....	47
<b>Figure 2.3</b> : Description du contenu d'un voxel de tissu myocardique. ....	48
<b>Figure 2.4</b> : Description de la diffusion d'un AC à base de Gadolinium dans l'espace extracellulaire du myocarde sain en haut et du myocarde fibrosé en bas. Différentes formes de fibroses résultent des cardiopathies. Dans tous les cas, elles se caractérisent par une augmentation de la matrice extra cellulaire remplie en grande partie par du collagène. La diffusion d'un AC diffère de celle dans le myocarde sain. Adapté de [3].....	50
<b>Tableau 2.1</b> : Valeurs d'ECV obtenues à partir de mesures de $T_1$ publiées. ....	51
<b>Figure 2.5</b> : Evolution du signal du sang (AIF) et du signal du tissu myocardique prélevé dans une région saine et dans une région touchée par un infarctus après injection d'AC. La dynamique du signal n'est pas la même dans le tissu myocardique selon qu'il est sain ou bien fibrosé. Adapté de [35]. ....	52
<b>Figure 2.6</b> : Description des échanges d'eau au sein d'un voxel de tissu. Ils ont lieu à de multiples endroits : entre les globules et le plasma dans les vaisseaux sanguins, entre les vaisseaux sanguins et le milieu extra vasculaire, et au sein du milieu extra vasculaire, entre l'interstitium et les cellules (schéma Lucy E. Kershaw). ....	53
<b>Figure 2.7</b> : Caractéristiques d'une méthode de mesure idéale : justesse et précision. Adapté de [37]......	55
<b>Figure 2.8</b> : Exemple d'échantillonnage sur une échelle logarithmique des courbes de repousse après inversion et après saturation pour un $T_1 = 1100$ ms. ....	57
<b>Tableau 2.2</b> : Type de fonctions modèles généralement appliquées dans le cas de mesures basées sur l'échantillonnage de courbes de récupération.....	58

<b>Figure 2.9</b> : Haut, le temps de repousse TS peut être compté à partir de différentes origines : $TS = [t2]$ ; $[t1+t2]$ ; $[t2+t3]$ ; $[t1+t2+t3]$ . Bas, répercussion sur la courbe de repousse de l'introduction d'un $\Delta t$ .	59
<b>Figure 2.10</b> : Principe de cartographie $T_1$ du myocarde à partir de l'échantillonnage d'une courbe de repousse après inversion (séquence MOLLI). 11 images sont acquises à 11 temps d'inversion différents. Pour chaque voxel, on ajuste la fonction modèle ( $y=A-B.exp(-t/T_1^*)$ ), puis la correction à l'intensité du voxel en fonction du temps d'inversion. On obtient une valeur de $T_1$ par voxel, ou cartographie $T_1$ . Adapté de [2]...	61
<b>Figure 2.11</b> : Segmentation du myocarde selon le modèle AHA. ....	62
<b>Figure 2.12</b> : Interface de calcul du $T_1$ sur le myocarde.....	63
<b>Figure 2.13</b> : Evolution du signal en fonction de l'angle de bascule pour deux tissus ayant des $T_1$ différents : 500 ms et 1500 ms. ....	65
<b>Figure 2.14</b> : Diagramme d'acquisition de 3D FSPGR avec trois angles de bascule différents. En pratique, les trois acquisitions sont faites l'une après l'autre. ....	66
<b>Figure 2.15</b> : Exemple de cartes de $T_1$ (en ms) acquises avec la méthode fingerprinting [56].....	67
<b>Figure 2.16</b> : Schéma de la séquence MOLLI classique (3(3)3(3)5). Adapté de [5]. ....	68
<b>Figure 2.17</b> : Exemple de cartes de $T_1$ obtenues dans les trois plans anatomiques cardiaques avant injection de produit de contraste avec la technique MOLLI à 1,5T. Sur la coupe petit-axe, on observe une zone fibrosé sur la paroi libre du myocarde dont la présence est caractérisée par une augmentation du $T_1$ . Adapté de [58]. ....	69
<b>Tableau 3.1</b> : Schémas MOLLI publiés dans la littérature. ....	70
<b>Figure 2.18</b> : Diagramme de la séquence MLLSR [69]. ....	71
<b>Figure 2.19</b> : Exemple de courbes d'inversion- récupération et de saturation-récupération dans le cas idéal avec un $T_1=1500ms$ . Le dynamic range (DR) parcouru par le signal en inversion est deux fois celui parcouru en saturation. ....	72
<b>Figure 2.20</b> : Diagramme de la séquence SASHA. ....	73
<b>Figure 2.21</b> : Diagramme de la séquence SMART <sub>1</sub> Map dans le cas d'un schéma 1-1-1-2-3-4. ....	75
<b>Tableau 3.2</b> : Valeurs de $T_1$ du myocarde à 1,5T et 3T, avant et après injection, chez sujets sains et chez sujets malades publiées dans la littérature avec différentes techniques de mesure du $T_1$ cardiaque. Les valeurs de $T_1$ sont plus élevées en présence de fibrose. ....	77
<b>Tableau 3.3</b> : Valeurs de $T_1$ du sang humain à 1,5T et 3T publiées dans la littérature avec différentes techniques de mesure du $T_1$ cardiaque. ....	78
<b>Figure 3.1</b> : a. Acquisition de l'espace k en single-shot, l'ensemble de l'espace k est acquis en une seule fois pendant un intervalle RR. b. acquisition en two-shot, l'espace k est rempli en deux fois, deux intervalles RR sont donc nécessaires. ....	84
<b>Figure 3.2</b> : Cartes de $T_1$ (en ms) obtenues chez un sujet sain : a. à partir des données single-shot ; b. à partir des données two-shot ; à partir de la combinaison des données two-shot plus le point infini. ....	86
<b>Tableau 3.4</b> : Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients de chacune des trois stratégies considérées : single-shot, two-shot et two-shot plus $T_{\infty}$ . ....	86
<b>Tableau 3.5</b> : Description des paramètres d'acquisition. ....	88
<b>Tableau 3.6</b> : Tests statistiques menés sur les valeurs de $T_1$ segmentaires mesurées avec la méthode des VFA chez chacun des sujets : haut, test des permutations sur données appariées ; bas, test de Wilcoxon sur données appariées. ....	89

<b>Tableau 3.7 :</b> Tests statistiques menés sur les valeurs de $T_1$ segmentaires mesurées avec la méthode SMART <sub>1</sub> Map chez chacun des sujets : haut, test des permutations sur données appariées ; bas, test de Wilcoxon sur données appariées.....	90
<b>Figure 3.3 :</b> Mesures segmentaires de $T_1$ moyen (en ms) avec deux méthodes différentes à 3T. (Gauche) Méthode des VFA avec correction $B_1$ . (Droite) Méthode SMART <sub>1</sub> Map. ....	91
<b>Figure 3.4 :</b> Boite à moustache des valeurs de $T_1$ segmentaires mesurées avec les deux méthodes : SMART <sub>1</sub> Map et VFA.....	91
<b>Figure 3.5 :</b> Graphiques de Bland-Altman considérant : a. l'ensemble des valeurs segmentaires moyennes mesurées avec la méthode des VFA et la méthode SMART <sub>1</sub> Map. La différence moyenne entre les mesures faites avec les deux techniques est de 362 ms ; b. les valeurs moyennes de $T_1$ par segment mesurées avec la méthode des VFA et la méthode SMART <sub>1</sub> Map.....	93
<b>Figure 3.6 :</b> Cartes de $T_1$ (en ms) du myocarde en coupe petit-axe. (Gauche) Méthode des VFA avec correction $B_1$ . (Droite) Méthode SMART <sub>1</sub> Map. ....	94
<b>Figure 3.7 :</b> a. Carte de $T_1$ obtenue avec la méthode des VFA avant correction $B_1$ . b. Carte de $B_1$ (64*64) obtenue avec la méthode des doubles angles. c. Carte de $B_1$ sur-échantillonnée en 256*256. d. Carte de $T_1$ obtenue à partir de (a.) après correction $B_1$ en utilisant (c.). ....	95
<b>Figure 3.8 :</b> Profil d'intensité du signal à travers le myocarde après saturation à TS = 100ms. ....	96
<b>Figure 3.9 :</b> Courbe de repousse de l'aimantation dans une zone d'intérêt tracée sur le septum à partir d'images acquises avec la séquence SMART <sub>1</sub> Map. La repousse des temps de saturation les plus courts n'est pas celle attendue. ....	97
<b>Figure 3.10 :</b> Gauche, carte d'angles de saturation (°). Droite, carte de $R^2$ de l'ajustement à trois paramètres correspondante. La saturation globale sur l'ensemble de myocarde, y compris le sang, est comprise entre 85° et 90°. ....	98
<b>Figure 3.11 :</b> Simulation et comparaison de la vitesse de repousse du sang ( $T_1 = 1500$ ms) et du myocarde ( $T_1 = 950$ ms). ....	103
<b>Figure 3.12 :</b> Cartes de $T_1$ et de $R^2$ correspondantes obtenues avec la séquence SMART <sub>1</sub> Map (bas) et avec la méthode de référence IR-SE (haut). ....	107
<b>Figure 3.13 :</b> Mesures du $T_1$ sur 11 tubes tests avec la méthode gold standard IR-SE et avec la méthode SMART <sub>1</sub> Map répétées 3 fois (n=33). La régression linéaire montre une excellente corrélation entre les valeurs mesurées avec les deux méthodes ( $T_1$ , IR-SE = 1,0019× $T_1$ , SMART <sub>1</sub> Map, $R^2 = 0,9981$ ). ....	107
<b>Figure 3.14 :</b> $T_1$ moyen calculé pour chacun des 11 tubes et pour chacun des six rythmes cardiaques simulés. Le coefficient de variation des mesures de $T_1$ par tubes, sur la plage de rythmes cardiaques considérée, est également représenté. ....	108
<b>Figure 3.15 :</b> a. exemple de série d'images acquises avec SMART <sub>1</sub> Map sur un sujet sain. On observe bien la repousse du signal après saturation sur le myocarde et dans le sang ; b. exemple de carte de $T_1$ mesurée en ms, générée à partir de la série d'images (a.) ; c. exemple de segmentation du VG. ....	109
<b>Figure 3.16 :</b> Diagramme de calcul des différentes valeurs et indices.....	110
<b>Tableau 3.8 :</b> Valeurs moyennes de $T_1$ (n=3), déviation standard et coefficient de variation associés par coupe et par sujet.....	111
<b>Tableau 3.9 :</b> Tests statistiques d'évaluation des moyennes de $T_1$ mesurées sur chacune des trois coupes. .	111

<b>Tableau 3.10</b> : Variabilité temporelle moyenne, intra-sujet, pour différentes régions. Interprétation : « en moyenne chez chacun des sujets, la valeur de $T_1$ mesurée sur le segment n°1 avec la séquence $SMART_1Map$ varie de 7,1%».....	112
<b>Tableau 3.11</b> : Variabilité inter-sujet pour chaque segment: Valeurs moyennes de $T_1$ segmentaires, déviation standard et coefficient de variation associé de la ROI de l'ensemble du myocarde et de celle du sang sur les 8 sujets avec les méthodes $SMART_1Map$ et $MOLLI$ .....	113
<b>Figure 3.17</b> : Boite à moustache des valeurs de $T_1$ segmentaires mesurées avec les deux méthodes : $MOLLI$ et $SMART_1Map$ . On observe une distribution spatiale des valeurs moyennes de $T_1$ segmentaires avec les deux méthodes de mesure. ....	113
<b>Figure 3.18</b> : Graphiques Bland-Altman considérants : a. l'ensemble des valeurs moyennes de $T_1$ segmentaires mesurées avec $SMART_1Map$ et $MOLLI$ . La différence moyenne des mesures entre $SMART_1Map$ et $MOLLI$ est de 193 ms ; b. valeurs moyennes de $T_1$ de la ROI du myocarde mesurées avec $SMART_1Map$ et $MOLLI$ ; c. valeurs moyennes de $T_1$ de la ROI du sang mesurées avec $SMART_1Map$ et $MOLLI$ ; d. valeurs moyennes de $T_1$ par segments mesurées avec $SMART_1Map$ et $MOLLI$ . ....	115
<b>Tableau 3.12</b> : Tests statistiques d'évaluation des moyennes de $T_1$ mesurées avec la séquence $SMART_1map$ sur chacun des six segments de la coupe médio ventriculaire. ....	116
<b>Tableau 3.13</b> : Tests statistiques d'évaluation des moyennes de $T_1$ mesurées avec la séquence $MOLLI$ sur chacun des six segments de la coupe médio ventriculaire. ....	117
<b>Figure 3.19</b> : Cartes de $T_1$ pré et post injection obtenues après correction de mouvement avec $MC-GRICS$ . ....	121
<b>Figure 3.20</b> : Image de rétention tardive et carte de $T_1$ 3 minutes après injection [44]. ....	122
<b>Figure 4.1</b> : Carte d'angle de bascule effectif et variabilité de l'angle de bascule effectif par rapport à l'angle prescrit due aux inhomogénéités de $B_1$ sur le myocarde à 3T. Adapté de [96]. ....	127
<b>Tableau 4.1</b> : Paramètres de l'impulsion SLR de saturation. ....	129
<b>Figure 4.2</b> : Amplitude de l'impulsion de saturation utilisée par défaut. Il s'agit d'une impulsion RF d'inversion i.e. bascule à $180^\circ$ dont l'amplitude a été divisée par deux pour obtenir une impulsion de saturation. ....	129
<b>Figure 4.3</b> : Profil de l'aimantation longitudinale finale en fonction de l'offset de fréquence de résonance obtenu avec un $B_1$ idéal suite à l'impulsion SLR : après saturation $M_z$ doit être annulée. ....	130
<b>Figure 4.4</b> : Diagramme généré à partir des équations de Bloch. Il représente en ordonnée le pourcentage d'erreur entre le $B_1$ nominal et le $B_1$ effectif (par exemple $B_1$ error = 1 signifie que $B_1$ effectif équivaut au $B_1$ nominal, $B_1$ error = 1,2 signifie que $B_1$ effectif équivaut à 1,2 fois le $B_1$ nominal soit lui est supérieur de 20 %). En abscisse, est représenté l'écart de la fréquence de l'impulsion à la fréquence de Larmor. Enfin, les lignes de niveaux associées à la légende donnent l'aimantation résultante de l'application de l'impulsion RF. La flèche rouge désigne le cas idéal dans lequel l'impulsion est à la fréquence de Larmor et en absence d'inhomogénéités de $B_1$ . Le cadre rouge représente les tolérances spécifiées de notre cahier des charges : 50% d'erreur maximum sur la valeur du $B_1$ et $\pm 200$ Hz d'offset de fréquence. ....	131
<b>Tableau 4.2</b> : Paramètres de l'impulsion « Hard pulse» de saturation. ....	131
<b>Figure 4.5</b> : Amplitude de l'impulsion de saturation originalement également possible d'utiliser. Il s'agit d'une impulsion RF quasiment rectangulaire. ....	132
<b>Figure 4.6</b> : Profil de l'aimantation longitudinale finale en fonction de l'offset de fréquence de résonance obtenu avec un $B_1$ idéal suite à l'impulsion Hard Pulse : après saturation $M_z$ doit être annulée. ....	132



<b>Figure 4.7 :</b> Diagramme généré à partir des équations de Bloch représentant en ordonnée le pourcentage d'erreur entre le $B_1$ nominal et le $B_1$ effectif. En abscisse, est représenté l'écart de la fréquence de l'impulsion à la fréquence de Larmor. Enfin, les lignes de niveaux associées à la légende donnent l'aimantation résultante de l'application de l'impulsion RF. ....	133
<b>Figure 4.8 :</b> Fonctions amplitude ( $B_1$ ) et fréquence ( $\Delta\omega$ ) de l'impulsion BIR-4. Adapté de [10]. ....	135
<b>Tableau 4.3 :</b> Effet du $B_1$ max et de la durée d'une impulsion adiabatique BIR-4 sur le SAR, la bande passante, et le seuil d'adiabaticité. ....	135
<b>Tableau 4.4 :</b> Paramètres de l'impulsion BIR-4 de saturation. ....	136
<b>Figure 4.9 :</b> Fonctions d'amplitude, fréquence et phase décrivant l'impulsion BIR-4. ....	136
<b>Figure 4.10 :</b> Profil de l'aimantation longitudinale finale en fonction de l'offset de fréquence de résonance obtenu avec un $B_1$ idéal suite à l'impulsion BIR-4 : après saturation $M_z$ doit être annulée. ....	137
<b>Figure 4.11 :</b> Profil de l'aimantation longitudinale finale suite à l'impulsion BIR-4 en fonction de l'offset de fréquence de résonance (abscisse) et le pourcentage d'erreur entre le $B_1$ nominal et le $B_1$ effectif (ordonnée). ....	137
<b>Figure 4.12 :</b> $M_z$ pendant une impulsion BIR-4. ....	138
<b>Figure 4.13 :</b> Trajectoire de l'aimantation pendant l'application de l'onde RF dans les trois plans que forme le repère tournant en négligeant les phénomènes de relaxation $T_1$ et $T_2$ : a. plan $x'Oz'$ , b. $y'Oz'$ , c. $x'Oy'$ . L'aimantation initiale (en rouge) est à l'équilibre, à la fin de l'impulsion (en vert), la composante longitudinale (en $Oz'$ ) est nulle. ....	139
<b>Figure 4.14 :</b> Représentation des fonctions amplitude et fréquence de l'impulsion BIR-4 suivies d'un crusher en Oz sur WTools (outil General Electric). ....	140
<b>Figure 4.15 :</b> Séquence $SMART_1$ Map acquise sur un objet fantôme composé d'eau. ....	140
<b>Figure 4.16 :</b> Diagramme du module de saturation constituée d'un train d'impulsions adiabatiques de type $HS^8$ [114]. ....	141
<b>Tableau 4.5 :</b> Paramètres de l'impulsion $HS^8$ de base du train d'impulsions. ....	142
<b>Figure 4.17 :</b> Fonctions d'amplitude (exprimée en Hz : $f1 = 2\pi\gamma B_1$ ), fréquence et phase décrivant l'impulsion $HS^8$ . ....	142
<b>Figure 4.18 :</b> Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance avec un $B_1$ idéal de l'impulsion $HS^8$ . ....	143
<b>Figure 4.19 :</b> Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance $\Delta\nu_0$ en Hertz (abscisse) et le pourcentage d'erreur entre le $B_1$ nominal et le $B_1$ effectif (ordonnée) de l'impulsion $HS^8$ . ....	143
<b>Figure 4.20 :</b> Fonctions d'amplitude, fréquence et phase décrivant le train d'impulsions $HS^8$ . ....	144
<b>Figure 4.21 :</b> Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance avec un $B_1$ idéal du train d'impulsions $HS^8$ . ....	144
<b>Figure 4.22 :</b> Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance $\Delta\nu_0$ en Hertz (abscisse) et le pourcentage d'erreur entre le $B_1$ nominal et le $B_1$ effectif (ordonnée) du train l'impulsions $HS^8$ . ....	145
<b>Figure 4.23 :</b> Représentation des fonctions amplitude, fréquence et deux des trois canaux de gradients du train d'impulsions $HS^8$ suivis du crusher en Oz sur WTools (outil GE). ....	146
<b>Figure 4.24 :</b> $T_1$ mesuré sur 14 objets test avec la séquence $SMART_1$ Map, en utilisant le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions $HS^8$ en module de saturation, en fonction de l'offset de fréquence de résonance. ....	147

<b>Figure 4.25 :</b> Ecart relatif de la valeur de $T_1$ mesurée par rapport à la valeur mesurée à la fréquence de résonance sur 14 objets test avec la séquence $SMART_1Map$ , avec le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions $HS^8$ en module de saturation, en fonction de l'offset de fréquence de résonance. ....	147
<b>Figure 4.26 :</b> $T_1$ mesuré sur 14 objets test avec la séquence $SMART_1Map$ , le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions $HS^8$ en module de saturation, en fonction des inhomogénéités de $B_1$ . ....	148
<b>Figure 4.27 :</b> Ecart relatif de la valeur de $T_1$ mesurée par rapport à la valeur mesurée à la fréquence de résonance sur 14 objets test avec la séquence $SMART_1Map$ , le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions $HS^8$ en module de saturation, en fonction des inhomogénéités de $B_1$ . ....	148
<b>Figure 4.28 :</b> Enregistrement SAEC de la RF (bleu), de la fenêtre d'acquisition (rouge) et d'un des trois gradients (rose). On observe le train d'impulsions RF effectivement joué, entrelacé de gradients. Un fort gradient appelé « crusher » le suit directement (*) pour détruire par déphasage tout signal résiduel dans le plan transversal. S'en suit un temps d'attente (temps de saturation). La lecture intervient après qu'un nombre fixe d'impulsions (appelées dummy pulses) ait été jouées. Leur but est de stabiliser le signal $bssfp$ avant le démarrage du remplissage de l'espace $k$ . Après la lecture un nouveau crusher est joué (**). ....	149
<b>Figure 4.29 :</b> Exemple de courbes de récupération obtenues sur les objets test avec la séquence $SMART_1Map$ et le train d'impulsions $HS^8$ en module de saturation. ....	150
<b>Figure 4.30 :</b> Gauche, carte d'angle de saturation ( $^\circ$ ). Droite, carte de $R^2$ de l'ajustement à trois paramètres correspondante. ....	152
<b>Figure 4.31 :</b> Images acquises à $3T$ avec la séquence $SMART_1Map$ , à $TS = 42ms$ , avec une impulsion de préparation type SLR à gauche, et de type $HS^8$ à droite. ....	152
<b>Figure 4.32 :</b> Exemple de cartes de $T_1$ en ms acquises à $3T$ sur un sujet sain. Gauche, le module de saturation est l'impulsion originale SLR. Droite, le module de saturation est le train d'impulsions $HS^8$ . ....	153
<b>Figure 4.33 :</b> Valeurs moyennes de $T_1$ segmentaires, sur la ROI globale du myocarde et sur la ROI du sang mesurées avec la méthode $SMART_1Map$ utilisant deux modules de saturation différents : $HS^8$ et SLR. ....	153
<b>Figure 4.35 :</b> Diagramme d'acquisition des séquences au cours du protocole. DCE correspond aux séquences de rehaussement tardif. ....	155
<b>Figure 4.36 :</b> a. Carte de $T_1$ en ms avant injection ; b. carte de $T_1$ en ms après injection ; c. carte de coefficient de répartition $\lambda$ ; d. carte d'ECV avec l'hématocrite égale à 0,44. ....	155
<b>Figure 4.37 :</b> Interface de calcul du volume extracellulaire. Les cartes de $T_1$ présentées sur cet exemple en GAH, ont été acquises dans un protocole différent (non présenté ici) sur un patient injecté présentant une cicatrice d'infarctus. ....	156
<b>Figure 4.38 :</b> Illustration de la problématique de mesure du $T_1$ du sang avec les séquences cardiaques basées sur le principe d'échantillonnage de courbes de repousse. Adapté de [37]. ....	157
<b>Figure 4.39 :</b> Artéfacts de susceptibilité sur les images acquises avec la séquence $SMART_1Map$ dus au module de lecture $bssfp$ . ....	159
<b>Figure 4.40 :</b> Profil d'aimantation résultante de module de lecture $bssfp$ avec différents angles de bascule ( $T_1/T_2/TR=1000/45/2,8$ ms) ; Gauche, dans la phase de steady state; Droite, dans la phase transitoire (cas de la $SMART_1Map$ ). Adapté de [65]. ....	159
<b>Figure 4.41 :</b> Variation des TRs dans une $bssfp$ proposée par [117]. ....	160
<b>Figure A.1 :</b> Evolution du signal l'aimantation longitudinale en fonction du temps après saturation (en ordonnée) et en fonction du nombre de TR de lecture appliqués en balanced $ssfp$ (en abscisse). Plus on applique	

*d'impulsions de lecture, plus la valeur du signal tend vers le steady state et plus le «dynamic range» utile diminue. ....171*

**Figure A.2 : Signal réellement échantillonné par rapport à la repousse naturelle du signal. ....172**

# Table des matières

Remerciements.....	iii
Résumé.....	xi
Abstract.....	xiii
Liste des abréviations .....	xv
Liste des symboles.....	xvii
Table des illustrations .....	xix
Introduction générale .....	3
<b>1 Bases de l'IRM cardiaque .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Le principe de l'IRM.....</b>	<b>11</b>
1.1.1 Le moment magnétique nucléaire du proton d'hydrogène .....	11
1.1.2 Une aimantation macroscopique.....	14
1.1.3 L'expérience de RMN.....	15
1.1.3.1 Mise à l'état d'équilibre .....	17
1.1.3.2 Perturbation ou excitation .....	17
1.1.3.3 Relaxation .....	23
1.1.4 L'application à l'imagerie, le codage spatial du signal .....	25
1.1.4.1 Les gradients de champ magnétique .....	25
1.1.4.2 L'espace k .....	26
1.1.4.3 Un exemple de séquence IRM : la bssfp .....	29
<b>1.2 La problématique liée à l'imagerie du cœur .....</b>	<b>32</b>
1.2.1 L'anatomie cardiaque.....	32
1.2.2 La physiologie cardiaque .....	35
1.2.3 Les challenges et stratégies liés à l'IRM cardiaque .....	37
1.2.3.1 La gestion des mouvements cardiaques .....	37
1.2.3.2 La gestion des mouvements respiratoires .....	39
<b>2 La relaxométrie <math>T_1</math> en IRM cardiaque.....</b>	<b>43</b>
<b>2.1 La relaxation spin réseau .....</b>	<b>43</b>
2.1.1 Les paramètres extérieurs influençant le $T_1$ .....	43
2.1.2 L'effet d'un agent de contraste sur le $T_1$ .....	45
2.1.2.1 Le principe d'action d'un agent de contraste .....	45
2.1.2.2 Les applications en CMR.....	46
2.1.3 Les échanges de molécules d'eau .....	52
<b>2.2 Les principes de mesure du <math>T_1</math> en IRM cardiaque .....</b>	<b>55</b>
2.2.1 Le cahier des charges.....	55
2.2.2 Le choix de l'échantillonnage .....	56
2.2.3 Le traitement des données .....	57
2.2.3.1 Le choix de la fonction modèle d'ajustement .....	57

2.2.3.2	La gestion des mouvements .....	60
2.2.3.3	L'analyse du $T_1$ .....	60
2.2.3.4	Les outils statistiques d'évaluation de la mesure du $T_1$ .....	64
<b>2.3</b>	<b>Un état de l'art des techniques quantitatives du <math>T_1</math> en IRM cardiaque</b>	<b>65</b>
2.3.1	La méthode des angles variables (VFA) et autres méthodes .....	65
2.3.2	Les méthodes de préparation-récupération .....	67
2.3.2.1	L'inversion-récupération .....	67
2.3.2.2	Saturation-récupération .....	70
<b>3</b>	<b>Caractérisation d'un outil de mesure du <math>T_1</math> en IRM cardiaque</b>	<b>83</b>
3.1	Caractérisation de la séquence SMART <sub>1</sub> Map à 3T .....	83
3.1.1	Comparaison des stratégies d'acquisition <i>two-shots</i> versus <i>single-shot</i> avec la séquence SMART <sub>1</sub> Map .....	83
3.1.1.1	Matériel et méthode .....	84
3.1.1.2	Résultats .....	85
3.1.1.3	Conclusions .....	87
3.1.2	Comparaison de deux méthodes de mesure du $T_1$ : VFA et SMART <sub>1</sub> Map .....	87
3.1.2.1	Matériel et méthode .....	88
3.1.2.2	Résultats .....	89
3.1.2.3	Conclusions .....	95
3.1.3	Conclusions des études initiales menées à 3T .....	96
3.2	Caractérisation de la séquence SMART <sub>1</sub> Map à 1,5T .....	100
3.2.1	Comparaison de deux méthodes de mesure du $T_1$ : SMART <sub>1</sub> Map et MOLLI .....	100
3.2.1.1	Matériel et méthode .....	100
3.2.1.2	Résultats .....	106
3.2.1.3	Conclusions .....	117
3.2.2	Étude du $T_1$ avec SMART <sub>1</sub> Map sur patients : le protocole SAFFIRM .....	119
3.2.2.1	Contexte scientifique .....	119
3.2.2.2	Matériel et méthode .....	120
3.2.2.3	Résultats préliminaires et discussion .....	121
3.2.2.4	Conclusions et perspectives .....	122
<b>4</b>	<b>Optimisation d'un outil de mesure du <math>T_1</math> en IRM cardiaque à 3T</b>	<b>125</b>
4.1	Optimisation de l'impulsion RF de saturation de la séquence SMART <sub>1</sub> Map .....	125
4.1.1	La problématique liée à l'IRM à 3T .....	125
4.1.1.1	Le contexte .....	125
4.1.1.2	Les inhomogénéités de champ $B_0$ .....	126
4.1.1.3	Les inhomogénéités de champ $B_1$ transmit ou $B_1+$ .....	126
4.1.1.4	Le SAR .....	127
4.1.1.5	Le cahier des charges .....	128

4.1.2	<b>Deux impulsions de saturation modulées en amplitudes originalement disponibles</b> .....	129
4.1.2.1	L'impulsion Shinnar-Le Roux (SLR) .....	129
4.1.2.2	L'impulsion rectangulaire ou « Hard pulse » .....	131
4.1.3	<b>Les deux cas particuliers d'impulsions adiabatiques étudiés</b> .....	133
4.1.3.1	L'impulsion BIR-4 .....	134
4.1.3.2	Le train d'impulsions HS <sup>8</sup> .....	141
4.2	<b>Études après optimisation</b> .....	151
4.2.1	<b>Validation de la séquence optimisée sur volontaires sains</b> .....	151
4.2.1.1	Matériel et méthode .....	151
4.2.1.2	Résultats préliminaires .....	152
4.2.1.3	Conclusions .....	154
4.2.2	<b>Validation de la séquence optimisée sur volontaires injectés</b> .....	154
4.2.2.1	Matériel et méthode .....	154
4.2.2.2	Résultats préliminaires .....	155
4.2.2.3	Conclusions .....	157
4.2.3	<b>Perspectives</b> .....	157
4.2.3.1	Acquisition .....	158
4.2.3.2	Post traitement .....	160
	<b>Conclusion générale et perspectives</b> .....	163
	<b>Annexes</b> .....	169
A.	<b>Extraction d'une fonction modèle prenant en compte le module de lecture <i>bssfp</i></b> .....	169
B.	<b>Paramètres de définition d'une impulsion RF en environnement EPIC</b> .	174
	<b>Bibliographie</b> .....	175
	<b>Publications</b> .....	187
	<b>Communications écrites</b> .....	187
	<b>Communications orales</b> .....	187
	<b>Posters</b> .....	187
	<b>Article soumis à MAGMA</b> .....	188



# Introduction générale





## Introduction générale

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde selon l'OMS<sup>1</sup>. A titre d'exemple, selon ses estimations, 7,5 millions de décès sont dus aux cardiopathies coronariennes (infarctus) en 2012 dans le monde. Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. On compte parmi les pathologies cardiaques les plus répandues les cardiopathies coronariennes responsables à termes d'insuffisance cardiaque. Plus rarement, l'insuffisance cardiaque est la conséquence de cardiomyopathies comme dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD).

Prenons l'exemple de l'infarctus du myocarde (IDM). Il s'agit généralement d'un événement aigu, causé par la sténose d'une artère, empêchant l'irrigation du muscle cardiaque. Une des principales causes de l'IDM est la constitution de plaques d'athérome sur les parois internes des vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur. La diminution de l'apport sanguin au tissu, aussi appelée ischémie, provoque une diminution de son oxygénation. Si cette baisse est trop importante, les cellules musculaires cardiaques (appelées cardiomyocytes) meurent par hypoxie. Par conséquent, leur membrane cellulaire est lysée et leur contenu est vidé dans l'espace extracellulaire. On qualifie ce phénomène de nécrose. On appelle tissu conjonctif le tissu de soutien des cardiomyocytes. Certaines des cellules lui appartenant, appelées myofibroblastes, sont alors activées et se mettent à produire de la matrice extracellulaire riche en collagène pour combler les interstices nouvellement créés. Ce tissu cicatriciel, aussi appelé fibrose de remplacement, est voué à être dégradé dans le processus de cicatrisation classique. Dans l'IDM, la fibrose néo synthétisée persiste car les cardiomyocytes, contrairement aux cellules de la peau ou du foie, se régénèrent très peu.

L'insuffisance cardiaque chronique survient dans la complication de différentes pathologies cardiaques. Il s'agit d'un processus évolutif, qui se caractérise notamment par une baisse de la fonction cardiaque. Des mécanismes de compensation sont alors mis en place par l'organisme. Ils se caractérisent par une dilatation du ventricule gauche avec une hypertrophie des cardiomyocytes accompagnée de la production accrue de fibrose interstitielle par l'activation des myofibroblastes [1–3]. Il en résulte une altération du tissu myocardique qui à terme conduit à la mort des cardiomyocytes et à l'apparition d'une fibrose de remplacement.

Diverses causes sont à l'origine des cardiomyopathies comme l'illustrent les exemples cités précédemment. Néanmoins, ces pathologies ont en commun l'activation de la fibrogenèse par différents processus aboutissant à la formation de fibrose de

---

<sup>1</sup> [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/fr/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/)

remplacement et/ou de fibrose interstitielle. Quantifier la présence de fibrose dans le muscle cardiaque *in vivo*, son étendue ainsi que sa composition sont nécessaires à des fins de diagnostic et de suivi.

Le tissu fibrosé diffère du tissu initialement présent de par sa composition chimique. Il ne présente donc plus les mêmes propriétés physiques qu'un tissu sain.

Il existe une méthode de détection *in situ* de la fibrose qui est la biopsie. Il s'agit du prélèvement *in vivo* d'un échantillon de tissu à l'intérieur de l'une des cavités cardiaques. Cette méthode diagnostique est difficile à mettre en œuvre sur la population générale puisqu'elle est très invasive et dépendante du site de prélèvement.

En routine clinique, l'examen de première intention pour l'étude de la fonction cardiaque est l'échocardiographie. Il s'agit de l'exploration du cœur au moyen d'ultrasons. Elle permet d'observer la contraction du muscle cardiaque, ses dimensions et les mouvements des valves. Grâce à l'échographie "Doppler", il est également possible de mesurer la vitesse de circulation du sang au sein des cavités cardiaques en parallèle de l'imagerie des parois. Cette méthode est très rapide d'exécution. Cependant, elle ne permet qu'une exploration limitée du tissu myocardique.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est un outil de choix en ce qui concerne l'étude des tissus dits « mous ». Cette technique présente un double avantage, qui est d'être à la fois non-invasive et non-ionisante. En routine clinique, l'IRM permet la caractérisation tissulaire qualitative avec l'emploi d'Agents de Contraste (AC). Elle offre également un large panel d'outils de mesures dont les multiples facettes ne cessent de stimuler et fasciner les chercheurs. Parmi ces outils, la mesure d'un temps caractéristique des tissus en IRM, appelé «  $T_1$  », retient particulièrement l'attention des cliniciens puisqu'il permet de caractériser quantitativement le tissu cardiaque.

Des méthodes de mesures du  $T_1$  du muscle cardiaque en IRM existent et sont initialement basées sur des séquences de type Look-Locker [4], à l'exemple de la séquence MOLLI [5], que nous décrirons plus en détails dans la première partie de ce manuscrit. Ces méthodes ont l'avantage d'être reproductibles. Néanmoins elles présentent un manque de justesse dans la mesure de la valeur du  $T_1$  lié aux contraintes de l'IRM cardiaque.

L'objectif principal de cette thèse était de fournir un outil de mesure du  $T_1$  du muscle cardiaque en IRM applicable en clinique. Cet objectif a été fixé dans le cadre d'un partenariat entre le laboratoire IADI et le constructeur *General Electric*. Il constitue l'une des tâches de son programme de développement de l'IRM cardiaque « *Cardiac Initiative* ». Mon rôle a consisté en la caractérisation et l'optimisation d'une nouvelle technique de mesure du  $T_1$  du muscle cardiaque à partir de la séquence prototype implémentée chez *General Electric* appelée «SMART $T_1$ Map» [6]. Cette séquence se propose, de part son schéma

d'acquisition, d'allier justesse et précision dans la mesure du  $T_1$ . A partir d'une telle mesure, il devient alors possible de quantifier au sein d'un voxel, unité de volume élémentaire en imagerie, les proportions des corps cellulaires et extracellulaires qui évoluent suite à la mise en place de mécanismes de fibrogenèse. Elle est codée dans un environnement complexe appelé EPIC proche du langage de programmation C.

Afin d'atteindre cet objectif, la caractérisation de la séquence d'une part sur des objets fantômes, et d'autre part sur des volontaires sains ont été réalisées sur des IRM 1,5T et 3T (Signa HDxt, General Electric) du CHRU de Nancy. L'optimisation de l'un des éléments constitutifs de la séquence a été proposée afin de la rendre plus robuste à 3T. Il s'agit d'un sujet de thèse pluri thématique qui associe la physique, la médecine, le développement d'outils de traitements des images ainsi que la simulation/implémentation d'impulsions radiofréquences.

Ce manuscrit se décline en deux parties, chacune composée de deux chapitres. Le contexte scientifique, dans lequel se placent ces travaux de thèse, sera établi dans la première partie. Dans le premier chapitre, nous exposerons les bases de l'IRM, et plus précisément celles de l'imagerie cardiaque. Une description anatomique et physiologique du cœur sera présentée afin de mieux comprendre les défis qui sont liés à son imagerie. Dans le second chapitre, nous développerons tout d'abord la notion de temps de relaxation «  $T_1$  », puis les critères qui définissent une méthode de mesure précise et juste de la valeur du  $T_1$ . Enfin, un état de l'art des techniques de mesure du  $T_1$  proposées en IRM cardiaque sera dressé.

Dans la deuxième partie, nous présenterons les travaux réalisés au cours de cette thèse. Nous commencerons par détailler les études de caractérisation de la séquence « SMART<sub>1</sub>Map » menés à 1,5T et 3T. Les études réalisées à 3T, ont mis en évidence une sensibilité importante de la séquence face aux fortes inhomogénéités de champ magnétique  $B_1$ . Puis, les résultats préliminaires du protocole clinique appelé SAFFIRM, mené à 1,5T seront présentés. Dans le cadre de ce protocole, la séquence a pu être appliquée chez des patients atteints de DMD afin d'essayer de quantifier la fibrose diffuse myocardique liée à cette maladie.

Dans le dernier chapitre, nous détaillerons le travail d'optimisation de l'impulsion radiofréquence (RF) de saturation de la séquence réalisé afin de la rendre plus robuste aux inhomogénéités de champ magnétique  $B_1$ . A l'occasion de ce travail, nous avons invité et rencontré P. Le Roux afin de bénéficier de son expérience dans l'étude des impulsions RF en IRM. Enfin, les résultats préliminaires de caractérisation de la séquence, munie d'une impulsion de saturation optimisée, seront présentés.

Ce doctorat a été cofinancé à part égale par la Région Lorraine et par l'Agence Française pour les Myopathes (AFM). Il s'est déroulé au sein du laboratoire d'Imagerie

Adaptative Diagnostique et Interventionnelle (IADI) de Nancy. Le laboratoire IADI a constitué un environnement de travail riche pour réaliser cette thèse. Il possède une forte expertise en imagerie cardiaque, et ce, aux différentes étapes clés du processus : acquisition et reconstruction. Cet environnement est propice à former un esprit d'émulation entre les différents métiers contributeurs : enseignants chercheurs, médecins, étudiants et manipulateurs radiologie. J'y ai organisé la réunion hebdomadaire des doctorants pendant un an. J'ai également pris part à l'organisation du séminaire biannuel du laboratoire IADI.

L'élaboration d'un projet de collaboration de recherche entre le laboratoire IADI et le Global Research Center (GRC) de General Electric à Munich a permis de mener à bien les travaux concernant l'optimisation d'impulsions radiofréquences constitutif de la séquence « SMART<sub>1</sub>Map » détaillée dans le dernier chapitre de ce manuscrit. Ce centre de recherche est un centre d'expertise dans le développement d'applications médicales avancées pour l'imagerie diagnostique et plus particulièrement en IRM cardiaque. J'ai échangé régulièrement pendant trois ans avec cette équipe dont les ingénieurs R&D de la société. J'ai été accueillie durant les 6 derniers mois de ma seconde année de thèse dans ce centre. Cette expérience a été enrichissante tant sur le plan professionnel que personnel. Les méthodologies employées en milieu académique ont pu être confrontées à celles de la recherche en milieu industriel.

# Partie I

## Contexte scientifique

Dans cette première partie, nous exposerons les concepts physiques nécessaires à la compréhension des principes de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Nous contextualiserons ensuite son application dans l'étude du muscle cardiaque.

Enfin dans un second chapitre, nous dresserons un état de l'art des méthodes de mesure du  $T_1$  en IRM cardiaque actuelles.



# Chapitre 1

Bases de l'IRM cardiaque





## 1 Bases de l'IRM cardiaque

Dans ce premier chapitre, nous proposons d'abord au lecteur, un bref rappel sur les concepts physiques nécessaires à la compréhension des principes de l'IRM utilisés dans ce manuscrit. Puis, nous recentrerons le champ d'application de cette technique d'imagerie, à l'imagerie du cœur, organe d'intérêt de ces travaux.

### 1.1 Le principe de l'IRM

L'IRM exploite les propriétés magnétiques du proton des atomes d'hydrogène qui constituent les molécules d'eau composant en grande partie le corps humain. Dans ce premier paragraphe, nous allons introduire les notions essentielles nécessaires à la compréhension du phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et de son application dans les travaux présentés dans ce manuscrit.

#### 1.1.1 Le moment magnétique nucléaire du proton d'hydrogène

Quelques appels à la théorie de la mécanique quantique sont nécessaires et par conséquent introduits ici pour comprendre le phénomène de RMN.

Tout noyau d'atome X possède un nombre quantique de spin, noté I, dont la valeur dépend de la parité du nombre de masse A et de celle du numéro atomique *i.e.* le nombre de charge Z du noyau considéré :

$${}^A_ZX \quad (1.1)$$

		A	
		Pair	Impair
Z	Pair	I=0	I=entier
	Impair	I=demi entier (exemple ${}^1\text{H}$ : I=1/2)	

**Tableau 1.1 :** Valeur prise par le nombre quantique de spin I en fonction du nombre de masse A, et du nombre de charge Z d'un atome.

Le phénomène de résonance magnétique ne peut être observé pour des atomes ayant un nombre quantique de spin nul car ils ne peuvent émettre ou absorber d'onde électromagnétique.

Les états du spin du noyau sont quantifiés de manière discrète par m, le nombre quantique magnétique de la façon suivante :

$$m = +I, (I - 1), (I - 2), \dots, -I \quad (1.2)$$

Dans le cas du proton, deux états, correspondant à deux niveaux d'énergie, peuvent être pris par les spins des noyaux. On a :

$$m = +1/2, -1/2 \quad (1.3)$$

Ce dernier possède également un moment cinétique quantifié  $\vec{L}$ , aussi appelé spin. Sa norme est définie de la façon suivante :

$$L = m\hbar \quad (1.4)$$

avec  $\hbar$  la constante de Planck  $h^2$  divisée par  $2\pi$ .

Une particule chargée, animée d'un mouvement de rotation, du fait de la valeur de son nombre quantique de spin non nul, comme le proton, possède un moment magnétique nucléaire  $\vec{\mu}$  induit par la combinaison de ces deux propriétés. Il s'exprime de la façon suivante :

$$\mu = \gamma L \quad (1.5)$$

avec  $\gamma^3$  le rapport gyromagnétique.

Soumis à un champ magnétique statique  $\vec{B}_0$ , le moment magnétique nucléaire subit un couple  $\vec{\tau}$  donné par la relation suivante :

$$\vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B}_0 \quad (1.6)$$

D'après les lois fondamentales de la dynamique, on sait que la variation temporelle du moment cinétique nucléaire égale le couple exercé par le champ magnétique statique  $\vec{B}_0$  sur le moment nucléaire du dipôle. On a donc :

$$\frac{d\vec{L}}{dt} = \vec{\tau} \quad (1.7)$$

Des trois équations (1.5), (1.6) et (1.7), on peut établir la relation suivante :

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}_0 \quad (1.8)$$

---

<sup>2</sup>  $\hbar \approx 6,626\ 069\ 57 \times 10^{-34}$  J.s

<sup>3</sup>  $\gamma \approx 267,513 \times 10^6$  rad.s<sup>-1</sup>.T<sup>-1</sup> pour <sup>1</sup>H

D'après celle-ci, on peut en déduire que le moment magnétique nucléaire  $\vec{\mu}$  tourne autour de  $\vec{B}_0$  dans le sens horaire à la fréquence  $\nu_0$ , appelée fréquence de Larmor. Ce mouvement particulier est qualifié de mouvement de précession. On définit également la pulsation de Larmor  $\omega_0$ . Fréquence (Hz) et pulsation de Larmor (radians.s<sup>-1</sup>) sont données par les relations suivantes :

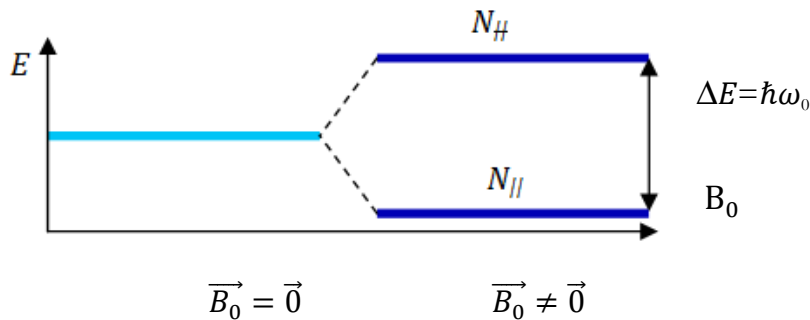
$$\begin{aligned}\vec{\omega}_0 &= -\gamma \vec{B}_0 \\ \omega_0 &= 2\pi\nu_0\end{aligned}\tag{1.9}$$

Un seul niveau d'énergie est pris par les spins en l'absence de champ magnétique statique  $\vec{B}_0$ . On dit alors, que les niveaux d'énergie sont dégénérés. En présence du champ, ils vont se subdiviser en fonction de l'amplitude de ce dernier et de l'état du spin, donné par le nombre quantique magnétique. On a alors :

$$E(m) = m\hbar\gamma B_0 = m\hbar\omega_0\tag{1.10}$$

Dans le cas du proton, une différence d'énergie  $\Delta E$  est alors créée entre les deux niveaux pris par les spins des protons. On parle alors de levée de dégénérescence d'énergie. Cette différence est donnée par la relation suivante :

$$\Delta E = \hbar\omega_0\tag{1.11}$$



**Figure 1.1 :** Dégénérescence des niveaux d'énergie induite par l'application d'un champ magnétique statique  $B_0$ .

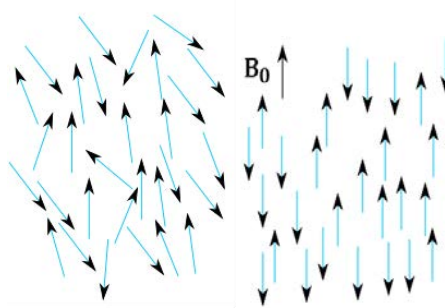
Le mouvement de précession peut se faire de deux façons différentes. Il s'effectue soit de façon dite « parallèle » au champ  $\vec{B}_0$ , si le spin occupe le niveau de plus basse énergie, *i.e.* le champ et l'axe de rotation du moment magnétique nucléaire sont dans le même sens ; soit de façon « antiparallèle », s'il occupe le niveau de plus haute énergie, *i.e.* le champ et l'axe de rotation du moment magnétique nucléaire sont dans le sens opposé.

### 1.1.2 Une aimantation macroscopique

Considérons maintenant un ensemble de  $n$  protons. En l'absence de champ magnétique extérieur, les moments magnétiques s'orientent de façon aléatoire, de telle sorte que leur somme résultante est nulle.

$$\sum_{i=1}^n \vec{\mu}_i = \vec{0} \quad (1.12)$$

En présence d'un champ statique, leur orientation n'est plus aléatoire mais se fait selon le champ  $\vec{B}_0$  comme le montre la Figure 1.2.



**Figure 1.2 :** Effet d'un champ magnétique statique extérieur sur les moments magnétiques nucléaires des protons.

La distribution des moments magnétiques nucléaires est légèrement favorable à l'orientation parallèle, ce qui est expliqué par la statistique de Boltzmann :

$$N_{\parallel} = N_{\parallel} e^{\Delta E/k_B T} \quad (1.13)$$

avec  $k_B^4$ , la constante de Boltzmann et  $T$ , la température en Kelvin.

Il en résulte une aimantation macroscopique d'équilibre constante  $\vec{M}_0$  non nulle alignée selon  $\vec{B}_0$  et dans le même sens. On a :

$$\sum_{i=1}^n \vec{\mu}_i = \vec{M}_0 \quad (1.14)$$

La physique statistique permet de calculer la valeur de l'aimantation  $M_0$ . En supposant que l'énergie des protons  $E(m)$  est très inférieure à l'énergie thermique  $k_B T$ , sa valeur est donnée par la relation suivante, aussi appelée loi de Curie :

---

<sup>4</sup>  $k_B \approx 1.38 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$

$$M_0 = n \frac{\gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3k_B T} B_0 \quad (1.15)$$

$$M_0 = n \frac{\gamma^2 \hbar^2}{4k_B T} B_0$$

L'aimantation à l'équilibre thermique est donc directement proportionnelle à l'intensité du champ magnétique statique, ainsi qu'au rapport gyromagnétique du proton. Elle se formalise également de la manière suivante :

$$M_0 = \chi B_0 \quad (1.16)$$

avec  $\chi$ , une grandeur sans dimension, appelée susceptibilité magnétique nucléaire.

### 1.1.3 L'expérience de RMN

En 1944, le prix Nobel de physique récompense Isidor I. Rabi pour sa découverte des phénomènes de résonance magnétique nucléaire faite en 1938 [7]. C'est en 1946, que deux équipes distinctes, celle de Felix Bloch [8] et celle de Edward M. Purcell [9], parviennent simultanément à faire des mesures de RNM dans la matière condensée. Ces méthodes de mesure sont le fondement des techniques d'IRM actuellement utilisées. Ils reçoivent conjointement en 1952 le prix Nobel de physique pour leurs travaux. Dès lors, la RMN ne va cesser de se développer et se perfectionner. Elle trouve son application dans de nombreux domaines tels que l'étude des matériaux en physique, l'étude structurale, dynamique et fonctionnelle des molécules en chimie, ainsi qu'en biologie et en médecine.

Avec un raisonnement analogue à celui mené pour aboutir à la relation (1.8), on obtient une relation similaire entre l'aimantation macroscopique et le champ statique  $\vec{B}_0$  :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0 \quad (1.17)$$

L'aimantation macroscopique a un mouvement de précession *i.e.* de rotation le sens horaire autour de l'axe  $\vec{B}_0$ , appelé aussi axe longitudinal (ici  $O_z$ ), à la fréquence de Larmor.

Si on se place dans n'importe quel référentiel tournant autour de  $O_z$  à la fréquence  $\omega(t)$ , on a :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \left( \vec{B}_0 + \frac{\vec{\omega}(t)}{\gamma} \right) \quad (1.18)$$

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{fictif} \quad (1.19)$$

avec :

$$\vec{B}_{fictif} = \vec{B}_0 + \frac{\vec{\omega}(t)}{\gamma} \quad (1.20)$$

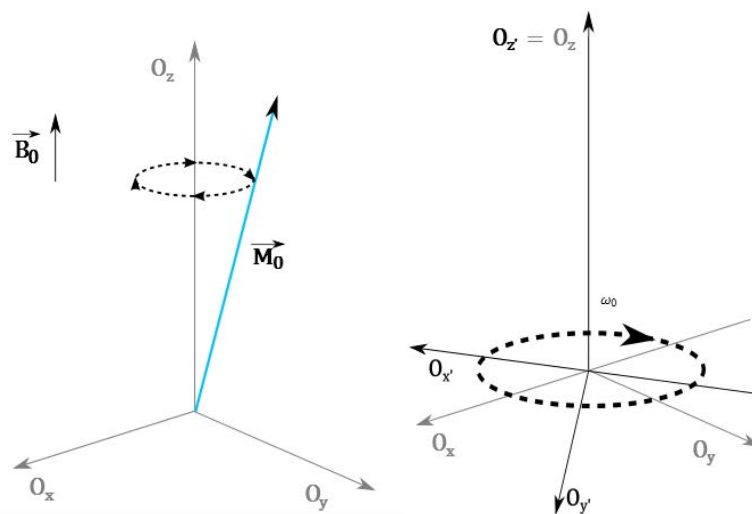
On appelle champ fictif, le champ vu dans ce repère tournant, et la précession dans celui-ci se fait à la vitesse angulaire suivante :

$$\vec{\omega}_{fictif} = -\gamma \vec{B}_{fictif}$$

$$\vec{\omega}_{fictif} = -\gamma \left( -\frac{\vec{\omega}_0}{\gamma} + \frac{\vec{\omega}(t)}{\gamma} \right)$$

En choisissant judicieusement  $\vec{\omega}(t) = \vec{\omega}_0$ , on obtient une vitesse de précession nulle, l'aimantation d'équilibre est alors statique dans ce repère. Se placer dans ce dernier, permet d'appliquer et de résoudre les équations de la mécanique classique plus simplement.

Pour passer de l'un à l'autre, on applique simplement des matrices de rotations 3D dans un espace cartésien.



**Figure 1.3 :** Gauche, sous l'effet du champ statique  $\vec{B}_0$ , l'aimantation macroscopique résultante des protons précesse à la vitesse angulaire  $\omega_0$ . Droite, repère tournant.

Le phénomène de résonance réside dans le transfert d'énergie entre deux systèmes oscillants à la même fréquence. Dans notre cas, il a lieu lors de l'interaction entre une onde radiofréquence (onde RF) et les moments magnétiques en précession : il s'agit de la résonance magnétique nucléaire.

Le phénomène est décrit dans le référentiel statique du laboratoire pour la première fois par F. Bloch en 1946 à partir de la combinaison des équations du mouvement et des équations de relaxation. Il est modélisé par les équations dites de Bloch :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \underbrace{\gamma\vec{M} \times \vec{B}}_{\text{mouvement}} - \underbrace{\frac{\vec{M}_x + \vec{M}_y}{T_2} - \frac{\vec{M}_z - \vec{M}_0}{T_1}}_{\text{relaxation}} \quad (1.21)$$

Les temps  $T_1$  et  $T_2$  sont appelés temps de relaxation longitudinale et temps de relaxation transversale respectivement. Ils caractérisent les phénomènes à l'origine du retour à l'équilibre thermique de l'aimantation suite à la mise en résonance magnétique nucléaire.

L'expérience de RMN se décompose en trois phases distinctes que nous allons décrire dans la suite de ce paragraphe.

### 1.1.3.1 Mise à l'état d'équilibre

Tout d'abord l'expérience nécessite la mise dans un état d'équilibre connu du système. Elle a lieu lorsque l'ensemble des protons est plongé dans le champ  $\vec{B}_0$ .  $\vec{M}_0$  précesse alors de façon constante à la vitesse  $\vec{\omega}_0$ :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_0 \quad (1.22)$$

Dans le repère tournant, l'aimantation est statique :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{0} \quad (1.23)$$

### 1.1.3.2 Perturbation ou excitation

Dans un second temps, une impulsion RF (quelques ms) à la fréquence  $\omega_{RF}(t)$  sert à perturber notre état d'équilibre. Elle crée un champ magnétique momentané.

Elle peut s'exprimer de la façon suivante :

$$B_1(t) = b_1(t)e^{-i(\omega_{RF}(t)t + \phi_0)} \quad (1.24)$$

Il existe deux grandes classes : les impulsions classiques et les impulsions adiabatiques.



### Les impulsions classiques

Les impulsions RF sont envoyées dans le plan transversal à l'aimantation d'équilibre. Elles créent un champ magnétique appelé  $\vec{B}_1$  dans ce même plan et provoque une perturbation, ou bascule, de celle-ci.

Le champ  $\vec{B}_1$  est produit au moyen d'une bobine placée par exemple selon l'axe Ox dans laquelle on fait circuler un courant dont on alterne la direction à la fréquence  $\omega_{RF}(t)$ . On a dans le RT :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1 \quad (1.25)$$

avec :

$$\vec{B}_1 = -\frac{\overrightarrow{\omega_{RF}(t)}}{\gamma} \quad (1.26)$$

Ce champ induit un mouvement de rotation de l'aimantation dans le sens horaire autour de sa direction. Vu du référentiel tournant à  $\overrightarrow{\omega_{RF}(t)}$  (la vitesse angulaire de  $\vec{B}_1$ ) on a :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times (\vec{B}_0 + \vec{B}_1 + \frac{\overrightarrow{\omega_{RF}(t)}}{\gamma}) \quad (1.27)$$

$$\vec{B}_{eff} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1 + \frac{\overrightarrow{\omega_{RF}(t)}}{\gamma} \quad (1.28)$$

$$\vec{B}_{eff} = \vec{B}_{fictif} + \vec{B}_1$$

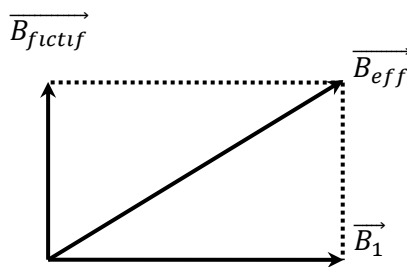
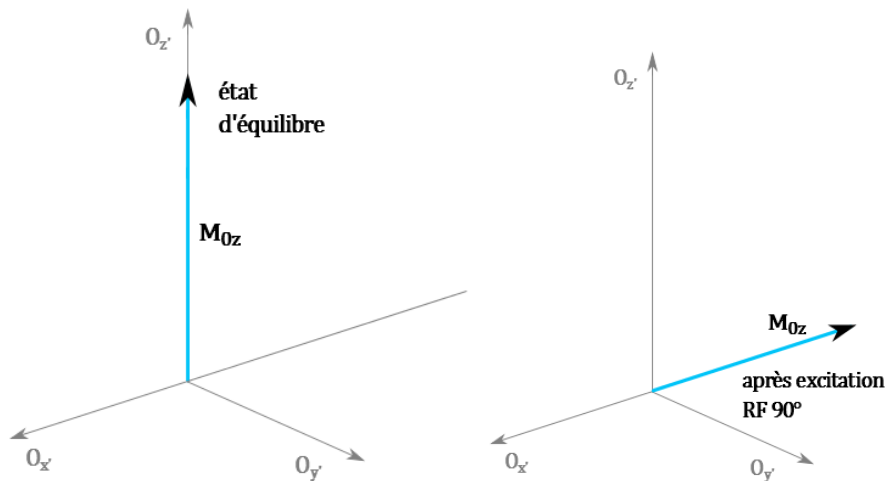


Figure 1.4 : Relation entre champ fictif et champ effectif.

On appelle champ effectif le champ résultant dans ce repère. Le champ  $\vec{B}_1$  est au maximum de son efficacité lorsque  $\omega_{RF}$  tends vers  $\omega_0$ . On a alors :

$$\vec{B}_{eff} = \vec{B}_1 \quad (1.29)$$

Donc on choisira  $\omega_{RF}$  la plus proche possible de  $\omega_0$ . Si sa fréquence est égale à la fréquence de Larmor, alors il est vu comme étant stationnaire dans le référentiel tournant.



**Figure 1.5 :** Gauche, mise à l'équilibre de l'aimantation, la composante longitudinale est selon Oz. Droite, effet d'une impulsion RF d'excitation de  $90^\circ$  sur l'aimantation, la composante longitudinale de l'aimantation est basculée dans le plan transversal.

Classiquement, on décompose cette équation en un système d'équations. Comme la durée de l'impulsion est courte devant les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ , on peut les négliger ces terme dans l'équation de Bloch (1.21).

$$\begin{cases} \frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} = \gamma B_{1z} M_z - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} = -\gamma B_{1y} M_y - \frac{M_z}{T_1} \end{cases} \quad (1.30)$$

Dans le cas classique où l'impulsion RF est uniquement modulée en amplitude, c'est-à-dire  $b_1(t)$  varie tandis que  $\omega_{RF}(t)$  est fixe, l'angle de bascule noté  $\alpha$  (ou *flip angle*), dépend de l'intensité et de la durée  $T$  pendant laquelle l'impulsion est appliquée. Il se calcule de la façon suivante :

$$\theta = \gamma \int_0^T B_1(t) dt \quad (1.31)$$

### Les impulsions adiabatiques

*“Adiabatic pulses are sometimes considered to be mysterious and exotic entities which are difficult to understand, complex to generate and impractical to implement” ... [10].*

Les impulsions adiabatiques, à la différence des impulsions classiques, sont modulées en fréquence en plus d'être modulées en amplitude. Elles sont donc décrites par deux fonctions distinctes, l'une décrivant la trajectoire de l'amplitude en fonction du temps  $b_1(t)$ , l'autre celle de la fréquence en fonction du temps  $\omega_{RF}(t)$  (ou phase  $\phi(t)$  car  $\omega_{RF}(t) = \frac{d\phi(t)}{dt}$ ).

La fonction amplitude et la fonction fréquence peuvent être définies d'une infinité de façons différentes. Les équations de Bloch permettent d'étudier leurs effets sur l'aimantation  $M(t)$ .

Contrairement aux impulsions dites classiques, les impulsions RF adiabatiques ne vérifient plus la relation (1.31).

Afin d'étudier l'impact du champ magnétique  $B_1$  sur l'aimantation d'équilibre, un nouveau référentiel est utilisé pour décrire le phénomène et y résoudre l'équation de Bloch. On se place dans un repère tournant autour de  $Oy$ , à la vitesse angulaire  $\frac{d\alpha}{dt}$ , ( $Ox''$ ,  $Oy''=Oy$ ,  $Oz''$ ), où  $\alpha$  est l'angle entre  $\overrightarrow{B_{eff}}$  et  $Oz$ . On a alors :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times (\overrightarrow{B_{eff}} + \frac{d\alpha}{\gamma dt} \overrightarrow{y''}) \quad (1.32)$$

La condition d'adiabaticité consiste à dire que l'aimantation  $\vec{M}$  « suit » le champ effectif  $\overrightarrow{B_{eff}}$ , i.e. reste quasiment colinéaire à celui-ci, pourvu que ce dernier ne tourne pas trop vite, autrement dit que sa vitesse angulaire soit négligeable devant celle qu'il induit sur l'aimantation (Figure 1.6).

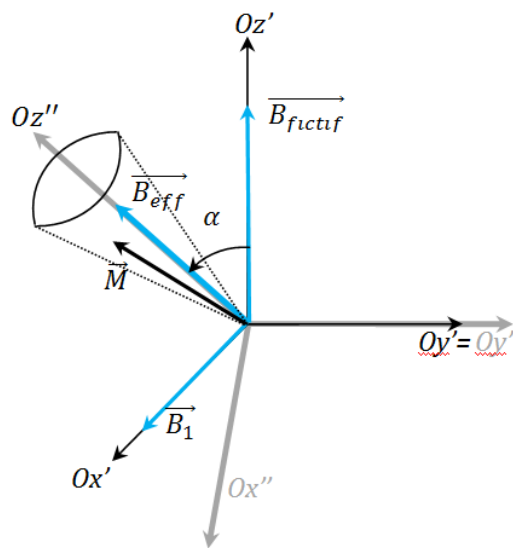


Figure 1.6 : Champ RF, champ fictif et champ effectif dans le référentiel tournant autour de  $Oy = Oy''$ .

Cela se formalise classiquement de la façon suivante :

$$\left| \frac{d\alpha}{dt} \right| \ll |\gamma B_{eff}| \Leftrightarrow \left| \frac{d\alpha}{dt} \right| \ll |\omega_{eff}| \quad (1.33)$$

Si à l'origine  $\vec{M}$  et  $\vec{B}_{eff}$  sont colinéaires, et que cette condition est satisfaite, alors  $\vec{M}$  suivra  $\vec{B}_{eff}$  et dans ce repère  $\vec{M}$  aura un mouvement de précession autour de  $\vec{B}_{eff}$ .

Les impulsions adiabatiques possèdent une propriété extrêmement intéressante. Elles sont efficaces quelle que soit la valeur de l'amplitude  $b_1(t)$  de l'impulsion, à partir du moment où cette amplitude demeure supérieure à une valeur seuil. On qualifie ce seuil de « seuil d'adiabaticité ». Cette propriété confère à ces impulsions un intérêt particulier lorsque l'on souhaite basculer de manière précise l'aimantation et que le champ magnétique  $B_1$  présente de fortes inhomogénéités.

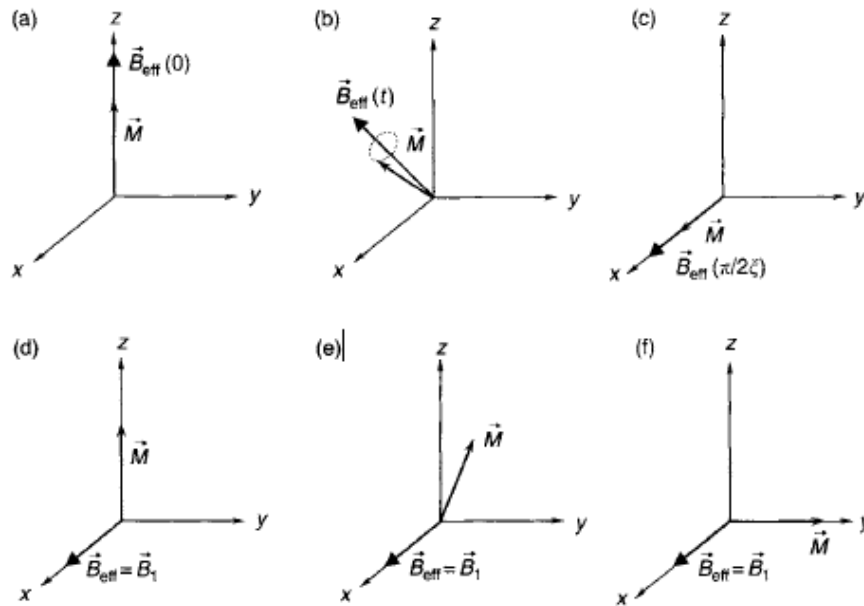
Différents exemples d'impulsions adiabatiques sont donnés dans le Tableau 1.2.

Table 1. Modulation functions and performance comparison <sup>a</sup> of OIA inversion pulses					
Pulse <sup>b</sup>	$F_1(\tau)$	$F_2(\tau)$	$\gamma B_1^0$ (kHz)	$\gamma B_1^{rms}$ (kHz)	Q
Lorentz	$\frac{1}{1+\beta\tau^2}$	$\frac{\tau}{1+\beta\tau^2} + \frac{1}{\sqrt{\beta}} \tan^{-1}(\sqrt{\beta}\tau)$	11.49	3.25	15.08
HS	$\text{sech}(\beta\tau)$	$\frac{\tanh(\beta\tau)}{\tanh(\beta)}$	7.56	3.28	14.81
Gauss <sup>c</sup>	$\exp\left(-\frac{\beta^2\tau^2}{2}\right)$	$\frac{\text{erf}(\beta\tau)}{\text{erf}(\beta)}$	6.13	3.29	14.67
Hanning	$\frac{1+\cos(\pi\tau)}{2}$	$\tau + \frac{4}{3\pi} \sin(\pi\tau) \left[ 1 + \frac{1}{4} \cos(\pi\tau) \right]$	5.51	3.32	14.50
HSn <sup>c</sup> ( $n=8$ )	$\text{sech}(\beta\tau^n)$	$\int \text{sech}^2(\beta\tau^n) d\tau$	3.71	3.25	14.49
Sin40 <sup>d</sup> ( $n=40$ )	$1 - \left  \sin^n\left(\frac{\pi\tau}{2}\right) \right $	$\tau - \int \sin^n\left(\frac{\pi\tau}{2}\right) \left( 1 + \cos^2\left(\frac{\pi\tau}{2}\right) \right) d\tau$	3.61	3.29	14.20
Chirp	C (constant)	$\tau$	3.38	3.38	11.24

<sup>a</sup> All performance factors ( $B_1^0$ ,  $B_1^{rms}$  and Q) were determined from simulations using  $T_p=2$  ms and  $A=25$  kHz ( $\Delta\Omega=50$  kHz).  
<sup>b</sup> The parameter  $\beta$  was chosen to set the minimum value of  $F_1(\tau)$  equal to 0.01.  
<sup>c</sup> These FM driving functions must be obtained by numerical integration of  $F_1(\tau)^2$ ,  $\tau=2t/T_p-1$ ,  $|\tau| \leq 1$  for  $0 \leq t \leq T_p$ .  
<sup>d</sup> The second term of the FM function is more significant for lower  $n$  values and can be obtained in closed form, although the numerical integration of  $F_1(\tau)^2$  is simpler to perform.

**Tableau 1.2 :** Adapté de [10]. Exemple de fonctions de modulation en amplitude ( $F_1(\tau) = b_1(t)$ ) et en fréquence ( $F_2(\tau) = \omega_R(t)$ ) d'impulsions adiabatiques particulières.

Impulsions classiques et adiabatiques diffèrent, de par leur principe d'action sur l'aimantation (Figure 1.7 et Tableau 1.3).



**Figure 1.7 :** Mécanisme de bascule de l'aimantation sous l'effet d'une impulsion RF : (a,b,c) Dans le cas d'une impulsion adiabatique, le champ effectif  $\vec{B}_{eff}$  varie et l'aimantation  $\vec{M}$  lui reste quasiment colinéaire toute la durée de l'impulsion ; (d,e,f) Dans le cas d'une impulsion classique, le champ effectif  $\vec{B}_{eff}$  reste fixe et l'aimantation  $\vec{M}$  lui reste perpendiculaire toute la durée de l'impulsion. Adapté de [11].

	Impulsion classique	Impulsion adiabatique
Impulsion modulée en amplitude	Oui	Oui
Impulsion modulée en fréquence	Non	Oui
Caractéristiques de l'impulsion		Durée et amplitude plus élevée que dans le cas classique pour satisfaire la condition d'adiabaticité.
Vérifie $\theta = \gamma \int_0^T B_1(t) dt$	Oui	Non
Obtention d'une excitation uniforme avec un champ RF inhomogène ?	Possible	Oui
Position de $\vec{M}$ par rapport à $\vec{B}_1$ ?	$\vec{M}$ perpendiculaire à $\vec{B}_1$ dans le référentiel tournant	$\vec{M}$ colinéaire à $\vec{B}_1$ dans le référentiel tournant

**Tableau 1.3 :** Comparaison des propriétés des impulsions classiques et adiabatiques.

Ce travail de thèse s'est particulièrement intéressé à l'étude des impulsions de saturation mises en œuvre dans la mesure du temps de relaxation  $T_1$  du muscle cardiaque.

### 1.1.3.3 Relaxation

Une fois la perturbation terminée, l'aimantation revient à son état initial d'équilibre thermique  $\overrightarrow{M_0}$ . Ce retour s'accompagne d'une émission d'énergie sous la forme d'ondes RF qui constituent le signal enregistré en RMN au moyen d'antennes. Cette émission se décompose en deux phénomènes obéissant à des mécanismes très différents : la relaxation longitudinale (ou relaxation dite  $T_1$ ) qui correspond à la repousse de la composante longitudinale de l'aimantation  $M_z$ , et la relaxation transversale (ou relaxation dite  $T_2$ ), qui correspond à la décroissance de la composante transversale de l'aimantation  $M_{xy}$ . Les équations régissant ces mécanismes sont les équations de Bloch (1.21). Le champ magnétique effectif est désormais nul. On obtient alors les équations suivantes :

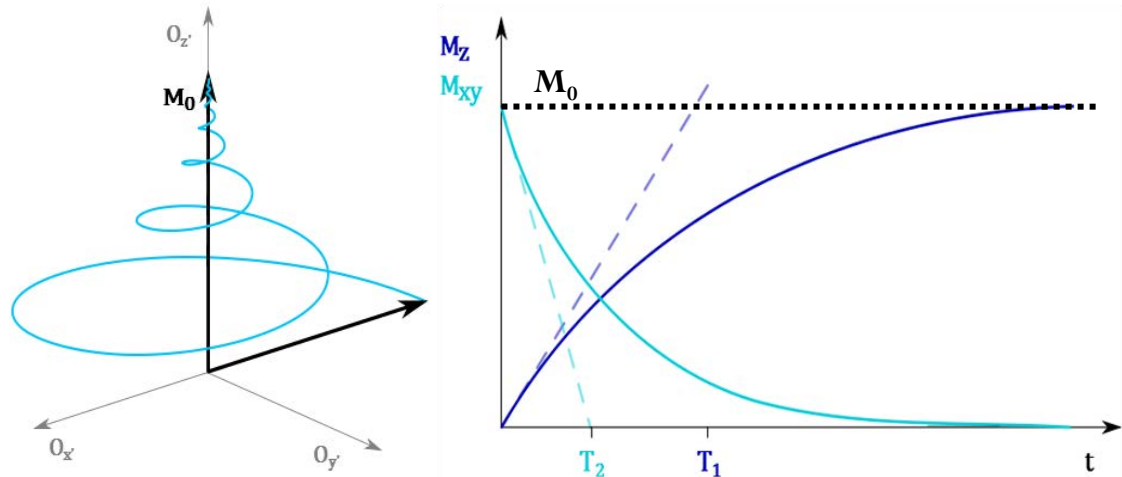
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \end{array} \right. \quad (1.34)$$

La solution générale (illustrée Figure 1.8), en considérant qu'à la fin de l'impulsion l'aimantation est dans l'état  $\overrightarrow{M}(0^+)$ , est :

$$\left\{ \begin{array}{l} M_x = M_x(0^+)e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M_y = M_y(0^+)e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M_z = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) - M_z(0^+)e^{-\frac{t}{T_1}} \end{array} \right. \quad (1.35)$$

Dans le cas d'une bascule à  $90^\circ$  selon  $Ox'$ , à la fin de l'impulsion, nous avons :

$$\left\{ \begin{array}{l} M_x(0^+) = M_0 \\ M_y(0^+) = 0 \\ M_z(0^+) = 0 \end{array} \right. \quad (1.36)$$



**Figure 1.8 :** Gauche, repousse de l'aimantation à son équilibre thermique après une bascule à  $90^\circ$ . Droite, évolution des composantes longitudinale  $M_z$  et transversale  $M_{xy}$ , pendant le retour à l'équilibre de l'aimantation, après une perturbation à  $90^\circ$ . Ce retour à l'équilibre est caractérisé par les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ .

Les solutions illustrées Figure 1.8 sont les suivantes :

$$\begin{cases} M_x = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M_y = 0 \\ M_z = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \end{cases} \quad (1.37)$$

Les deux mécanismes de relaxation caractérisés par les temps  $T_1$  et  $T_2$  sont indépendants. Le temps  $T_1$  est défini par le temps au bout duquel l'aimantation longitudinale, après excitation, a repoussé par relaxation à 63% de sa valeur finale. Il caractérise le retour des populations de spins à leur état énergétique décrit par Boltzmann, *i.e.* le retour au niveau d'énergie le plus bas des spins excités.

Le temps  $T_2$  est défini par le temps au bout duquel l'aimantation transversale s'est réduite par relaxation à 37% de sa valeur après excitation. Les spins précessent et, de part l'environnement moléculaires ou atomiques dont ils sont entourés naturellement, ils vont se déphaser les uns par rapport aux autres. Le temps  $T_2$  caractérise la vitesse de déphasage des spins. Au delà, de ce temps, la somme vectorielle des spins dans le plan transversal est nulle. Du fait d'inhomogénéités de champ  $B_0$ , ce déphasage peut se trouver accéléré. On appelle  $T_2^*$ , le temps caractéristique qui modélise ces inhomogénéités.

Ces deux temps sont différents selon les tissus (cf. Figure 1.9). Leur étude présente donc un intérêt majeur puisqu'ils permettent de différencier ces derniers. Ce travail de

thèse s'est focalisé sur l'étude de la mesure du temps de relaxation  $T_1$  du muscle cardiaque et de celui du sang. Le  $T_1$  natif du sang est plus élevé que celui du myocarde.

$T_2$  and  $T_1$  Relaxation Times at 3T and 1.5T Measured at 37°C. Literature data is also shown.

Tissue	$T_2-3\text{ T}$ [ms]		$T_1-3\text{ T}$ [ms]		$T_2-1.5\text{ T}$ [ms]		$T_1-1.5\text{ T}$ [ms]	
	This study	Literature	This study	Literature	This study	Literature	This study	Literature
Liver	42 ± 3		812 ± 64		46 ± 6	54 ± 8 <sup>(35)</sup>	576 ± 30	~600 <sup>(23)</sup>
Skeletal muscle	50 ± 4	32 ± 2 <sup>(25)</sup>	1412 ± 13	1420 ± 38 <sup>(25)</sup>	44 ± 6	35 ± 4 <sup>(25)</sup>	1008 ± 20	1060 ± 155 <sup>(25)</sup>
Heart	47 ± 11		1471 ± 31		40 ± 6	44 ± 6 <sup>(36)</sup>	1030 ± 34	
Kidney	56 ± 4		1194 ± 27		55 ± 3	61 ± 11 <sup>(37)</sup>	690 ± 30	709 ± 60 <sup>(37)</sup>
Cartilage 0°	27 ± 3	37 ± 4 <sup>(25)</sup>	1168 ± 18	~1240 <sup>(25)</sup>	30 ± 4	42 ± 7 <sup>(25)</sup>	1024 ± 70	~1060 <sup>(25)</sup>
Cartilage 55°	43 ± 2	45 ± 67 <sup>(26)</sup>	1156 ± 10		44 ± 5		1038 ± 67	
White matter	69 ± 3	56 ± 4 <sup>(27)</sup>	1084 ± 45	1110 ± 45 <sup>(29)</sup>	72 ± 4	79 ± 8 <sup>(38)</sup>	884 ± 50	778 ± 84 <sup>(38)</sup>
Gray matter	99 ± 7	71 ± 10 <sup>(27)</sup>	1820 ± 114	1470 ± 50 <sup>(29)</sup>	95 ± 8	~95 <sup>(39)</sup>	1124 ± 50	1086 ± 228 <sup>(38)</sup>
Optic nerve	78 ± 5		1083 ± 39		77 ± 9		815 ± 30	
Spinal cord	78 ± 2		993 ± 47		74 ± 6		745 ± 37	
Blood	275 ± 50		1932 ± 85	~1550 <sup>(30)</sup>	290 ± 30	327 ± 40 <sup>(14)</sup>	1441 ± 120	~1200 <sup>(30)</sup>

Figure 1.9 :  $T_1$  et  $T_2$  de différents tissus ex vivo. Adapté de [12].

### 1.1.4 L'application à l'imagerie, le codage spatial du signal

C'est en 1971, que Raymond Damadian [13] montre que les tissus tumoraux et sains possèdent des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  différents. Dès lors, l'intérêt pour la caractérisation tissulaire par RMN n'a cessé de croître. En 1972, Paul C. Lauterbur [14] présente la première mesure de RMN à 2 dimensions effectuée au moyen de gradients de champ magnétique. Parallèlement, l'équipe de Sir Peter Mansfield développe pendant les années 70 un système d'imagerie par RMN 2D permettant la sélection de tranche à imager, système qui, en 1978, leur permit de réaliser les premières images par IRM chez l'homme [15]. Ils furent tous deux récompensés du prix Nobel de médecine en 2003.

Depuis, l'IRM s'est beaucoup développée et figure désormais parmi les techniques d'imagerie utilisées en routine clinique. Son amélioration demeure un challenge pour la communauté scientifique.

Dans la suite, nous allons exposer les bases de l'imagerie RMN nécessaires à la compréhension de l'ensemble de ce manuscrit. On se place dans le repère lié à l'axe selon lequel est  $\vec{B}_0$  tournant à la vitesse angulaire  $\vec{\omega}_0$ .

#### 1.1.4.1 Les gradients de champ magnétique

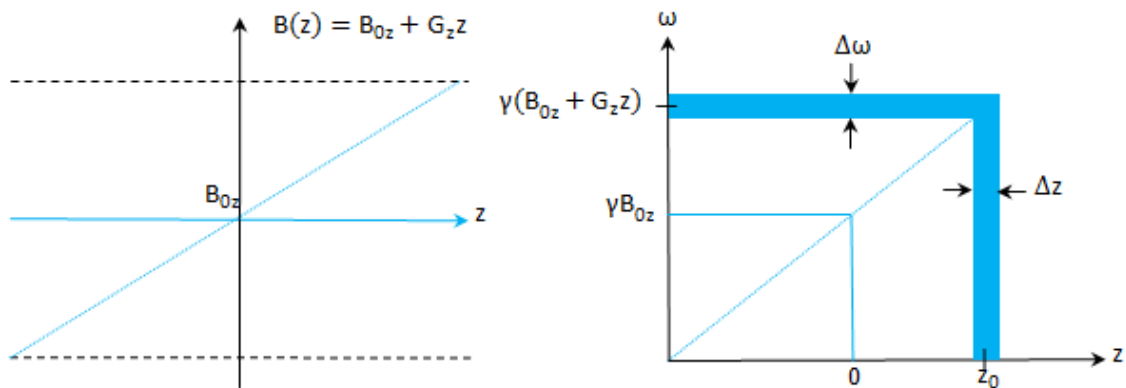
Considérons un champ magnétique permanent  $\vec{B}_0$  selon l'axe  $O_z$ .

L'utilisation de trois gradients linéaires de champ magnétique dans les trois directions  $(O_x, O_y, O_z)$  de l'espace permet de coder la position des voxels (élément de volume élémentaire). Ils sont de l'ordre de 50mT/cm. Appliquer un gradient de champ magnétique selon l'axe  $O_z$  a pour effet de faire varier linéairement le champ magnétique résultant selon ce dernier.



$$B(z) = B_{0z} + G_z z \quad (1.38)$$

La fréquence de résonance des protons varie donc linéairement selon cet axe. Lorsqu'on applique une impulsion RF classique sélective, seuls les protons ayant la même fréquence que l'impulsion émise entrent en résonance et l'absorbent. Un plan de coupe orthogonal à  $O_z$  est ainsi sélectionné. Si l'impulsion était non sélective, l'ensemble des protons seraient excités. Le principe est illustré ci-dessous :



Deux autres gradients de champ magnétique permettent de coder l'information selon les deux autres directions ( $O_x$ ,  $O_y$ ) du plan de coupe. Le gradient de champ magnétique permettant le codage de phase est appliqué selon  $O_y$  et a pour effet de faire varier les vitesses de précession des spins selon leur position dans la direction  $O_y$ . Il en résulte une variation linéaire des phases des spins selon cet axe. Le gradient de champ magnétique selon  $O_x$  est appliqué en même temps que l'acquisition pour ne pas perdre l'information de phase. Il a pour effet de faire varier linéairement les fréquences de précession des spins selon  $O_x$ .

#### 1.1.4.2 L'espace $k$

Le signal mesuré est proportionnel à l'aimantation macroscopique basculé dans le plan transversal. Considérons un voxel de coordonnées  $\vec{dr}(x, y, z)$ , de densité protonique  $\rho(\vec{r})$  soumis à un gradient 3D de champ magnétique  $\vec{G}(\vec{r}, t)$  à l'instant  $t$ .

La pulsation de précession imposée à l'aimantation macroscopique de ce voxel est donc :

$$\omega(\vec{r}, t) = \gamma B(\vec{r}, t), \text{ soit } \omega(\vec{r}, t) = \gamma \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r}, t) \quad (1.39)$$

Le signal  $dS(t)$  induit par celui-ci aux bornes de l'antenne réceptrice (placée dans le plan transversal), en ne tenant pas compte des phénomènes de relaxation, est de la forme suivante :

$$dS(\vec{r}, t) = \rho(\vec{r}) d\vec{r} e^{-i\phi(\vec{r}, t)} \quad (1.40)$$

$\phi(\vec{r}, t)$  est la phase accumulée en  $\vec{r}$  du signal, entre le début de l'impulsion et l'instant  $t$ . Elle est définie de la façon suivante :

$$\phi(\vec{r}, t) = \int_0^t \omega(\vec{r}, t') dt' \quad (1.41)$$

Soit 
$$\phi(\vec{r}, t) = \int_0^t \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r}, t') dt'$$

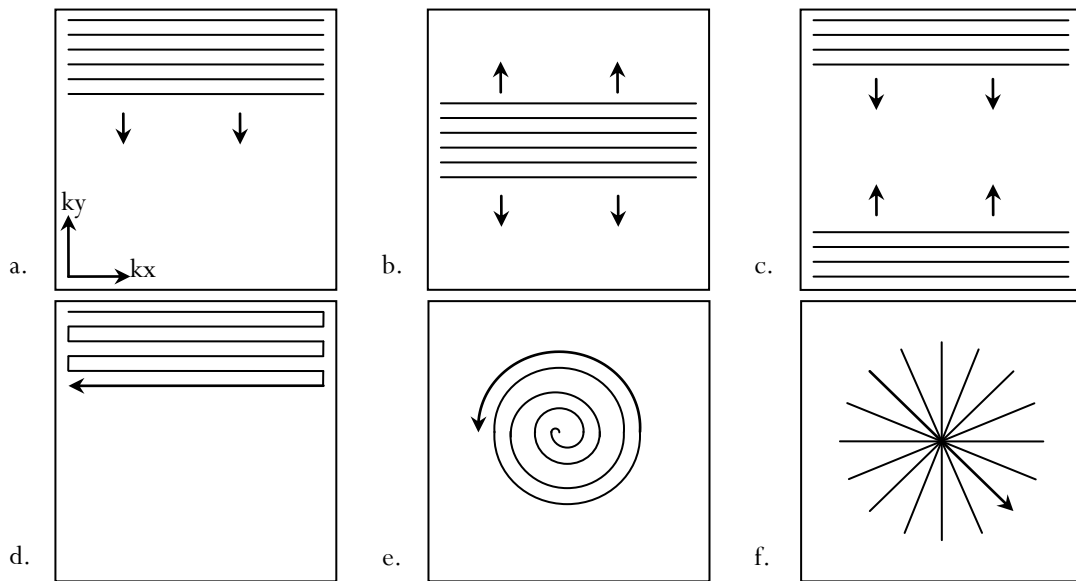
En posant : 
$$\vec{k}(\vec{r}, t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') dt' \quad (1.42)$$

Et en intégrant sur l'échantillon total excité, le signal total mesuré est :

$$S(t) = \int \rho(\vec{r}) e^{(-2i\pi\vec{k}(\vec{r}, t) \cdot \vec{r})} d\vec{r} \quad (1.43)$$

Cette équation montre que l'espace  $k$ , décrit par  $\vec{k}$ , est l'espace réciproque par la transformée de Fourier de l'espace image décrit par  $\vec{r}$ . Les données issues de l'encodage en phase et en fréquence effectué au moyen de gradients de champ magnétique  $\vec{G}(\vec{r}, t')$  sont distribuées dans cet espace  $k$ . On le qualifie d'espace des fréquences spatiales car homogène à l'inverse de l'espace spatial.

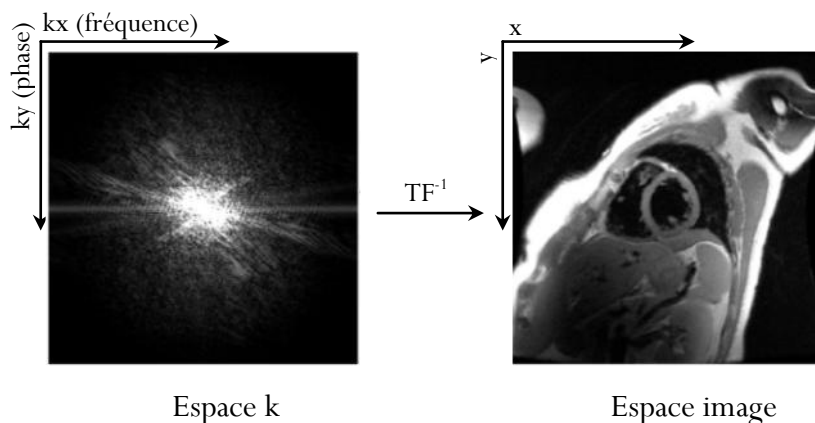
Il existe différentes façons de remplir l'espace  $k$ , *i.e.* différentes trajectoires (Figure 1.11). Les trajectoires cartésiennes sont les trajectoires standards et celles que nous avons utilisées. Les approches spirales et radiales ne sont pas disponibles sur les machines cliniques sur lesquelles nous avons travaillé.



**Figure 1.11** : Différentes stratégies de remplissage de l'espace  $k$  : a. ordre séquentiel, b. ordre centrique, c. ordre centrique inversé, d. ordre EPI, e. ordre spiral, f. ordre radial.

Ces trajectoires sont données par l'amplitude de l'enveloppe des gradients de champ magnétique. Dans le cas idéal, on procède à autant d'acquisitions que de lignes. Le motif est répété le nombre de fois nécessaire au remplissage de l'espace  $k$  défini par les paramètres désirés (champ de vue, résolution spatiale).

La transformée de Fourier 2D inverse permet de reconstruire l'image. Les fréquences spatiales faibles sont au centre de l'espace  $k$ , et contiennent l'information relative au contraste de l'image. Les hautes fréquences sont sur les bords de l'espace  $k$  et contiennent l'information relative aux contours et à la résolution spatiale de l'image.



**Figure 1.12** : Les données sont acquises dans l'espace fréquentiel, aussi appelé espace  $k$ . L'image est reconstruite en appliquant une transformée de Fourier inverse.

### 1.1.4.3 Un exemple de séquence IRM : la *bssfp*

La combinaison ordonnée des gradients de champ magnétique et impulsions RF destinés à acquérir l'image est appelée séquence.

Les éléments indispensables à toute séquence d'imagerie sont :

- une impulsion RF d'excitation nécessaire au phénomène de résonance magnétique,
- des gradients de champ magnétique nécessaires au codage spatial et remplissage de l'espace  $k$  : gradient de sélection de coupe ( $G_{sc}$ ), gradient de codage de phase ( $G_{cp}$ ) et gradient de codage de fréquence ( $G_{cf}$ ),
- une lecture du signal.

Elle se caractérise par deux temps :

- TE : le temps d'écho ou temps entre l'excitation RF et le recueil du signal,
- TR : le temps de répétition des motifs [excitation-lecture] du signal de la séquence.

Connaissant les phénomènes de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ , le choix de ces deux temps déterminent le contraste obtenu en IRM.

Il est important de garder en permanence à l'esprit que nous travaillons sur des voxels contenant un grand nombre de protons et donc de spins. Ces spins précessent globalement à la même fréquence. Cependant, du fait des interactions électromagnétiques et de l'application de gradients de codage, ces spins se déphasent. Il est nécessaire de les rephaser pour reformer le signal et être en mesure de pouvoir le détecter et l'enregistrer. Il existe deux grandes familles de séquences : les séquences dites d'écho de spins et celles dites d'écho de gradient. Elles se différencient par la stratégie adoptée visant à reformer et à acquérir le signal.

Pendant ces travaux de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à une séquence écho de gradient appelée *balanced steady state free precession (bssfp)*. Elle se caractérise par un temps de répétition TR petit et inférieur à  $T_2$  dans le cas du sang et du tissu myocardique. TR est de l'ordre de 4 ms. Le principe consiste à appliquer des impulsions RF  $\alpha$  sélectives d'angle de bascule faible, *i.e.* inférieur à  $90^\circ$ , dans une direction données tous les TR.

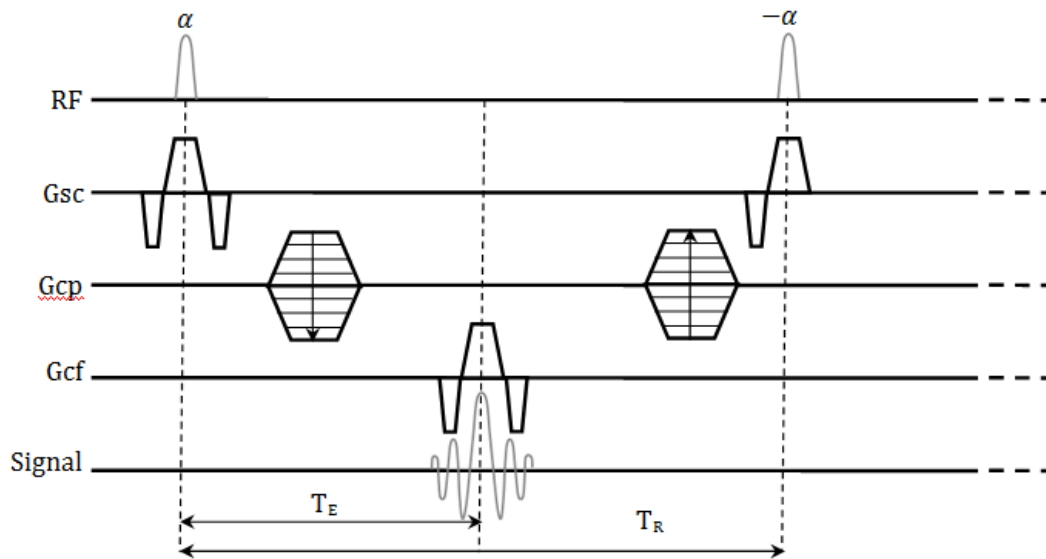


Figure 1.13 : Description de la séquence bssfp.

Si l'on répète l'expérience précédemment décrite un nombre suffisant de fois dans les mêmes conditions, on observe que les aimantations longitudinale et transversale entrent dans un état d'équilibre appelé *steady state*.

De manière à garder la cohérence de phase, il faut que la phase accumulée soit la même de TR en TR. Pour cela, l'intégrale de l'ensemble des gradients de champ magnétique doit être nulle sur un TR. On utilise également souvent une alternance de signes sur la RF de la forme :  $(+\alpha) - TR - (-\alpha) - TR - (+\alpha) - TR \dots$

Au final, en considérant que  $TE = TR/2$ ,  $TR \ll T_2, T_1$  et que la RF alterne de signe, on peut alors montrer que le signal obtenu avec cette séquence est [16] :

$$S(TE) = M_{steady\ state} \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (1.44)$$

$$M_{steady\ state} = M_0 \frac{\sin \alpha}{\left(\frac{T_1}{T_2} + 1\right) - \cos \alpha \left(\frac{T_1}{T_2} - 1\right)}$$

On note que le signal est pondéré  $T_2$ , comme les séquences échos de spin, à la différence des échos de gradient dites « *spoilées* » qui sont pondérés  $T_2^*$ .

Un facteur de "pondération" en  $T_2/T_1$  est également mis en évidence dans l'équation du signal. Le contraste donné en majeure partie par ce rapport est ajustable grâce à l'angle de bascule  $\alpha$ . Ainsi en baissant l'angle de bascule on sera d'avantage "pondéré"  $T_1$ . Cependant, le rapport signal sur bruit (SNR) diminue puisque la quantité d'aimantation basculée est moindre.

Cette séquence est largement utilisée en routine clinique cardiaque dans son état *steady state* pour l'évaluation de la fonction cardiaque. Le contraste obtenu permet de différencier les signaux du sang et du myocarde, dont les  $T_1$  sont proches mais présentant des rapports  $T_2/T_1$  différents (Figure 1.9).

Les séquences *bssfp* peuvent être également utilisées dans leur phase transitoire comme module de lecture intégré à d'autre séquence, comme par exemple dans le cas de la séquence SMART<sub>1</sub>Map, et MOLLI proposées par le constructeur General Electric que nous détaillerons au prochain chapitre. Il est important de noter que la séquence *bssfp* proposée par General Electric (FIESTA) ne satisfait pas la condition  $TE = TR/2$ , mais  $TE < TR/2$ .

## 1.2 La problématique liée à l'imagerie du cœur

Dans les travaux de quantification présentés ici, nous nous sommes concentrés sur l'étude d'un seul organe, le cœur. Dans ce paragraphe, nous présenterons brièvement l'anatomie cardiaque et les termes utilisés pour la décrire. Nous exposerons ensuite, les challenges liés à l'imagerie d'un tel organe et les stratégies adoptées pour les surmonter.

### 1.2.1 L'anatomie cardiaque

Le cœur est un organe formé quatre cavités : deux cavités droites, formées par l'oreillette et le ventricule droit (VD) et deux cavités gauches, formées par l'oreillette et le ventricule gauche (VG). Les cavités droite et gauche sont séparées par des cloisons :

- les deux valves, mitrale et aortique, qui séparent oreillette droite et ventricule droit, et, oreillette gauche et ventricule gauche respectivement,
- le septum inter-ventriculaire sépare les deux ventricules,
- enfin, le septum-inter atriale sépare les deux oreillettes.

Les oreillettes sont connectées à des veines ou des artères qui conduisent le sang arrivant ou partant du cœur comme le montre la Figure 1.14. On qualifie de paroi libre du cœur les régions non connectées.

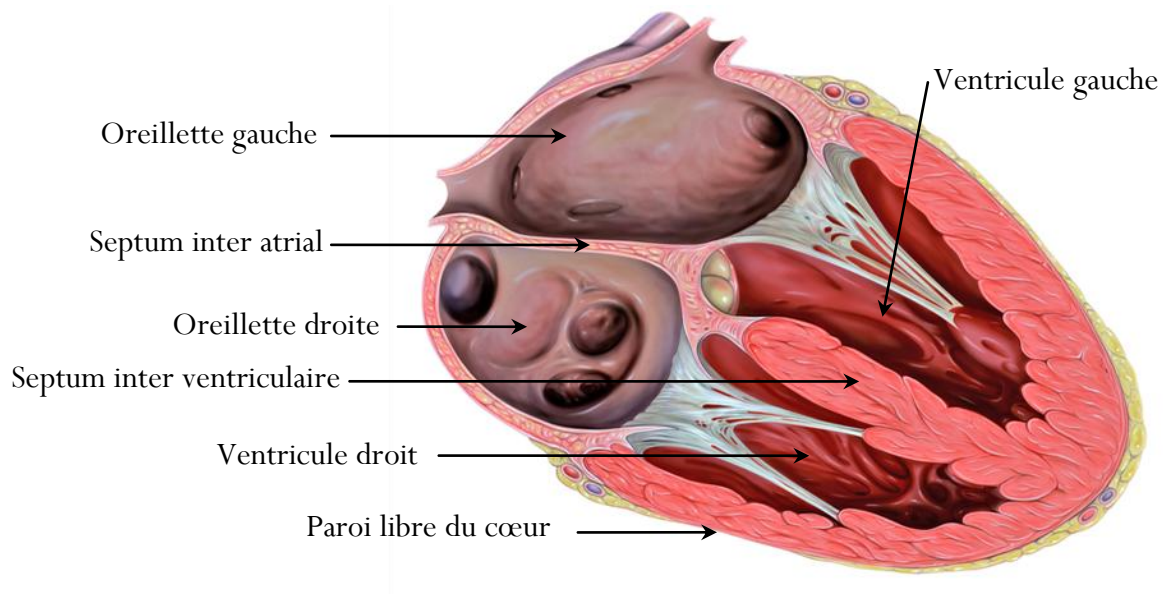
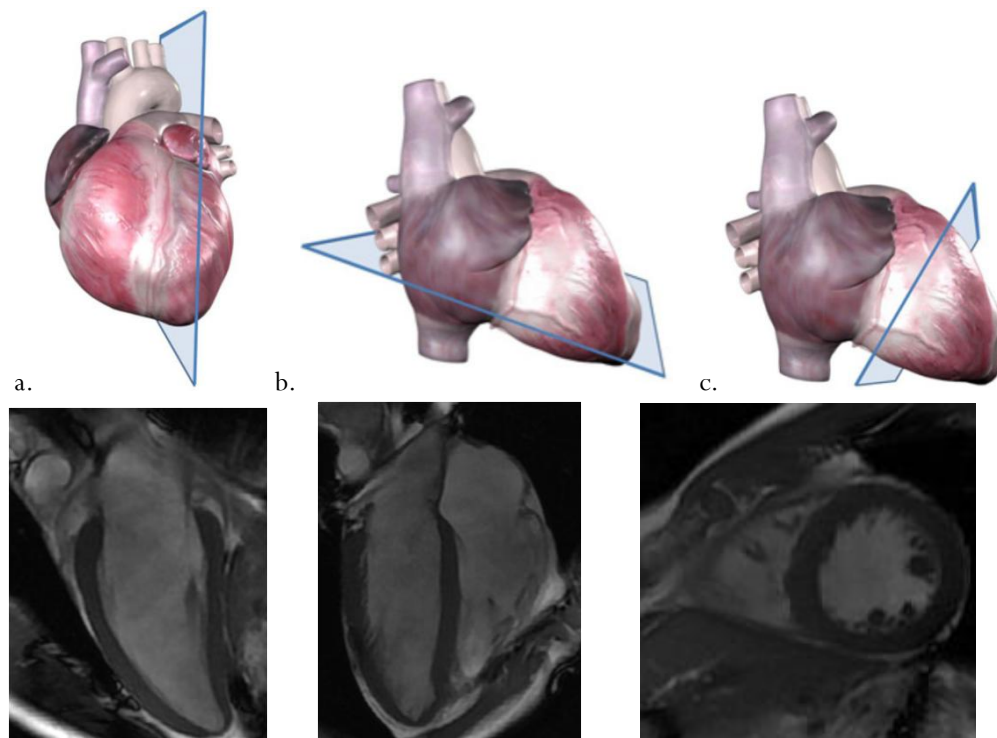


Figure 1.14 : Anatomie du cœur<sup>5</sup>.

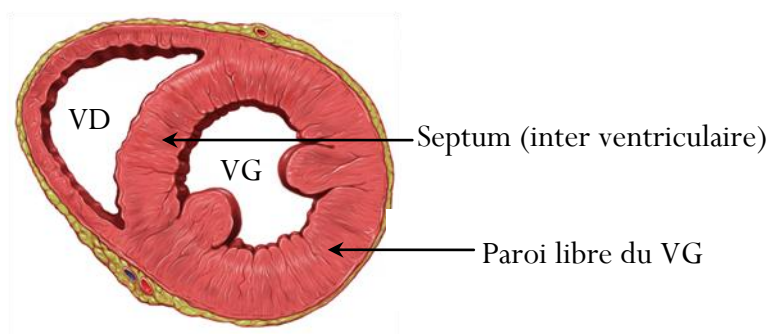
Classiquement en imagerie, on décrit le cœur selon ses trois axes anatomiques représentés en Figure 1.15.

<sup>5</sup> Medical Illustrations by Patrick J. Lynch, generated for multimedia teaching projects by the Yale University



**Figure 1.15 :** Schémas des axes anatomiques du cœur utilisés conventionnellement en IRM. a. grand axe vertical (GAV), b. grand axe horizontal (GAH) et c. petit-axe (PA)<sup>6</sup>. En dessous, les images IRM correspondantes.

Dans l'ensemble de ce document, nous nous concentrerons sur l'étude du ventricule gauche. Les termes de septum et de paroi libre employés ici décrivent uniquement le septum inter-ventriculaire et la paroi libre du ventriculaire gauche. De plus, nous nous intéresserons plus particulièrement au petit-axe illustré ci-dessus Figure 1.15 c. et Figure 1.16.



**Figure 1.16 :** Coupe petit-axe médio-ventriculaire du cœur<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Adaptés de <http://www.vhlab.umn.edu/atlas/cardiac-mri/index.shtml>

<sup>7</sup> Medical Illustrations by Patrick J. Lynch, generated for multimedia teaching projects by the Yale University School of Medicine, Center for Advanced Instructional Media, 1987-2000. Patrick J. Lynch



La paroi du cœur est constituée de trois couches tissulaires distinctes, également appelées « tuniques ». De l'intérieur vers l'extérieur d'un ventricule, nous avons :

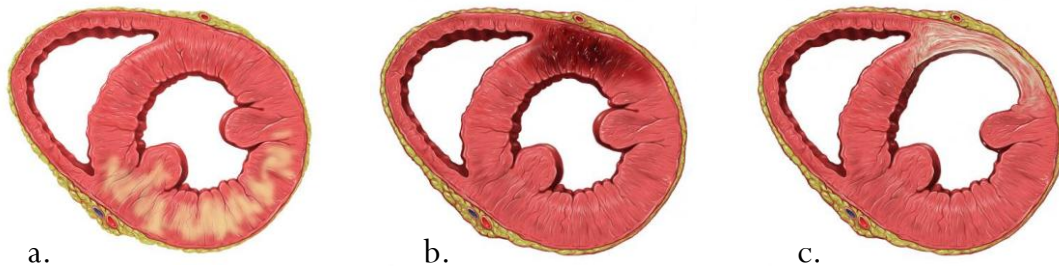
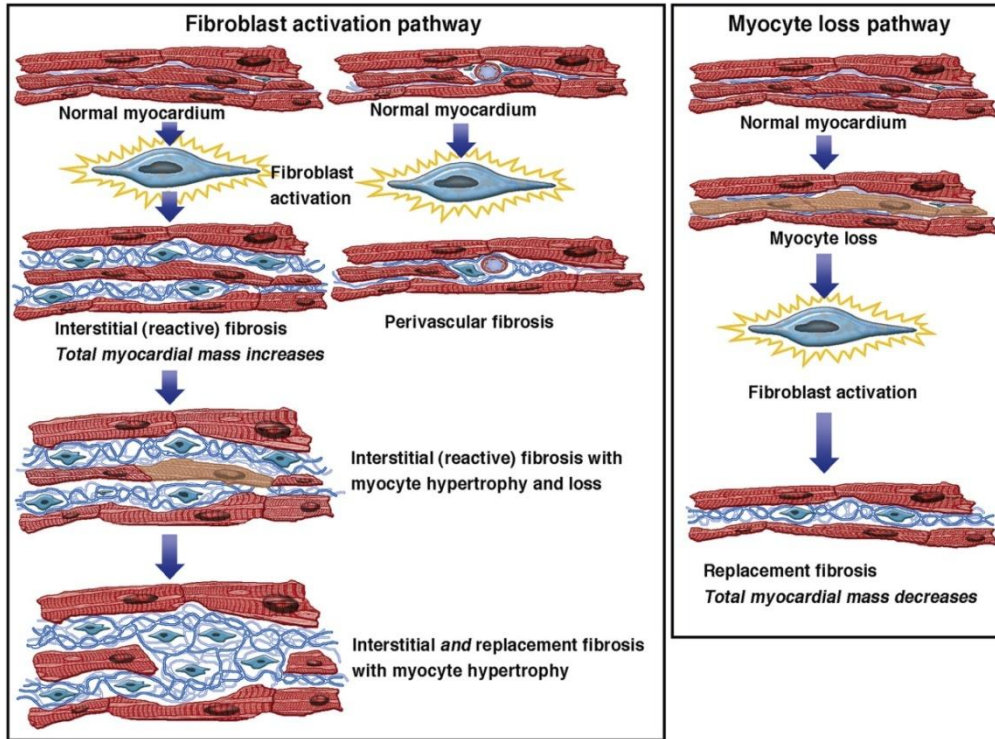
- l'endocarde, tunique monocellulaire qui tapisse les cavités ventriculaires;
- le myocarde, tunique épaisse, qui constitue la masse musculaire du cœur ;
- et le péricarde, tunique très fine qui enveloppe le cœur.

Dans ces travaux, nous avons étudié le myocarde. Il est constitué de trois corps distincts :

- le tissu conjonctif, squelette du myocarde composé notamment de fibroblastes (cellules productrices de collagène) ;
- les cardiomyocytes arrangés en « feuillets » qui se superposent ;
- les vaisseaux sanguins.

La mort cellulaire se manifeste de deux manières différentes : l'apoptose, la mort programmée et la nécrose. Chez les cardiomyocytes, la régénération cellulaire, liée au mécanisme d'apoptose, est rare. Lorsque les cardiomyocytes meurent c'est en général par nécrose résultante d'une hypoxie (ex : infarctus) ou de la présence de substances toxiques (ex : alcool). Ils sont alors remplacés dans l'espace extracellulaire en grande partie par du collagène, grâce à la mise en jeu de mécanismes biologiques activant les myofibroblastes comme illustré sur la Figure 1.17. L'activation des myofibroblastes peut être déclenchée par d'autres voies que la mort de cardiomyocytes. Ce tissu de remplacement possède un espace extracellulaire plus grand et des propriétés intrinsèques différentes de celles du tissu myocardique sain.

Dans ces travaux de thèse, nous avons voulu mettre en œuvre des techniques d'imagerie quantitatives pouvant mener à la détection et à la mesure de cet espace extracellulaire directement relié à la fibrose.



**Figure 1.17 :** Haut, la fibrogenèse diffère selon le mécanisme de réparation tissulaire mis en jeu. On différencie la fibrose interstitielle de la fibrose de remplacement. Dans les deux cas, le tissu voit sa matrice extracellulaire augmenter et se remplir de collagène. Adapté de [3]. Bas, illustrations de tissus fibrosés sur la coupe petit-axe médio-ventriculaire du cœur, a. résultant de la dysfonction du VG ; b. résultant d'un infarctus du VG ; c. cicatrice d'infarctus du VG<sup>8</sup>.

## 1.2.2 La physiologie cardiaque

Le cœur joue le rôle de pompe qui assure la circulation du sang dans l'organisme. Le cycle cardiaque se compose de différentes phases liées à la systole (contraction et éjection) et diastole (relaxation et remplissage) des quatre cavités cardiaques.

Partons d'un état initial, dans lequel les deux valves sont fermées et le VG est à son volume maximal (point n°1 sur la Figure 1.18). Nous allons décrire brièvement les phases de systole et diastole du VG au cours un cycle cardiaque à partir de cet instant :

<sup>8</sup> Medical Illustrations by Patrick J. Lynch, generated for multimedia teaching projects by the Yale University School of Medicine, Center for Advanced Instructional Media, 1987-2000. Patrick J. Lynch

La systole ventriculaire :

- la contraction isovolumétrique du VG provoque une augmentation de pression dans le VG (n°1).

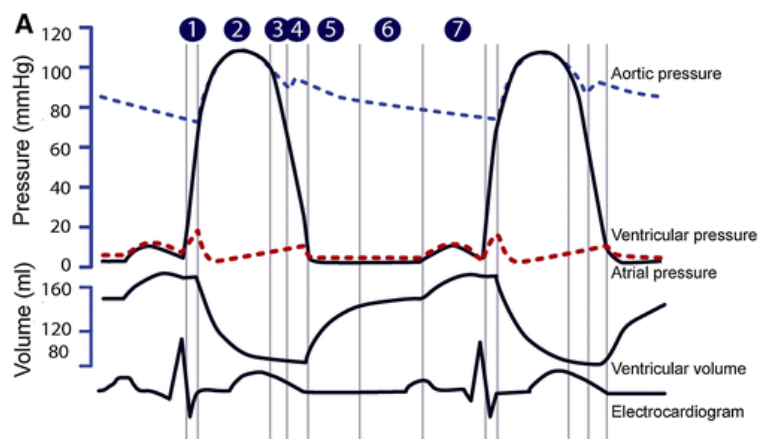
- lorsque la pression atteinte celle de l'aorte, la valve aortique s'ouvre (n°2). Le VG éjecte le sang (n°3). Le myocarde du VG est alors épais.

La diastole ventriculaire :

- La valve aortique se referme, le VG est alors dans une phase de relaxation (n°4).

- Puis par différence de pression, la valve mitrale s'ouvre, on assiste alors au remplissage passif du VG, son volume croit (n° 5 et 6).

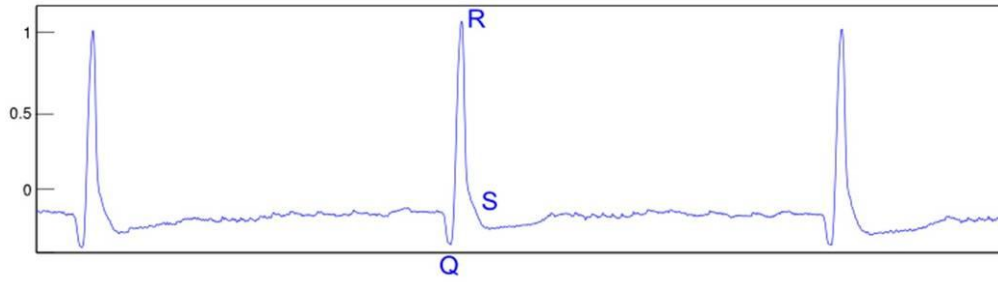
- Enfin, la valve mitrale se referme à son tour, puis l'oreillette gauche se contracte, on s'appelle cette phase la systole atriale, il s'agit du remplissage actif du VG (n°7).



**Figure 1.18 :** Description de l'évolution du volume et de la pression dans les cavités cardiaques lors d'un cycle cardiaque. Adapté de [17].

On notera que l'accélération de la fréquence cardiaque fait raccourcir la phase de diastole ventriculaire mais n'influence pas la durée de la systole ventriculaire.

Le myocarde possède une activité électrique périodique caractéristique lié à son activité mécanique qu'il est possible d'enregistrer grâce à des capteurs. Il s'agit de l'électrocardiogramme (ECG). Il permet de suivre le cycle cardiaque (cf. Figure 1.18).



**Figure 1.19 :** Enregistrement d'un ECG en mV chez un sujet normal en dehors de l'IRM. Le complexe ou « pic » QRS est facilement détectable.

### 1.2.3 Les challenges et stratégies liés à l'IRM cardiaque

Le mouvement est le premier obstacle auquel se heurte l'imagerie cardiaque. Le mouvement total du cœur est une combinaison de son mouvement propre auquel s'ajoute celui qu'il subit au cours de la respiration. Ces mouvements sont à l'origine d'artefacts sur les images car les acquisitions sont séquentielles. Ces artefacts posent des problèmes ensuite lorsque nous souhaitons mener des analyses quantitatives à partir des images. Des stratégies ont donc été développées, et le sont toujours, pour s'en affranchir au mieux.

Une courte étude de quantification  $T_1$  sur un organe statique, le mollet, a été menée par W. El Kadiri dans le cadre d'un stage d'initiation à la recherche dans le but d'évaluer une méthode de mesure du  $T_1$  en s'affranchissant des mouvements.

#### 1.2.3.1 La gestion des mouvements cardiaques

Ces mouvements pénalisent l'analyse d'images à trois instants :

1. pendant l'acquisition d'une ligne de l'espace k (intra TR) ;
2. entre l'acquisition des différentes lignes d'un espace k (inter TR) ;
3. entre l'acquisition de différentes images.

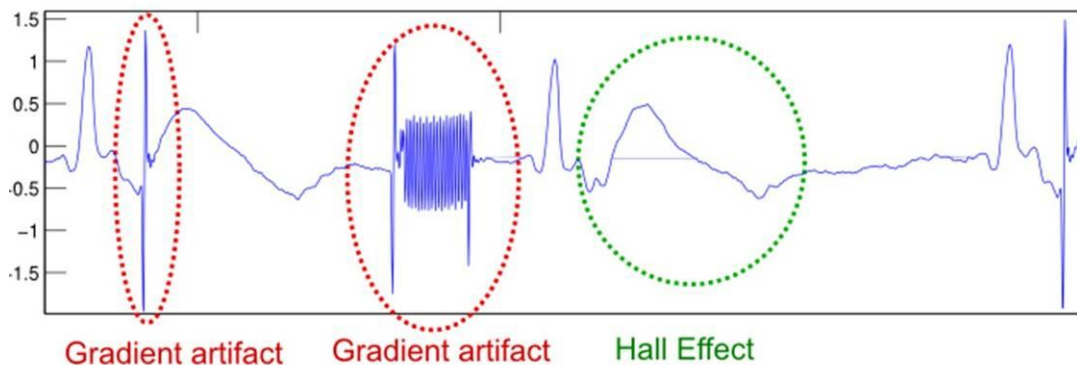
Les stratégies choisies afin de s'affranchir des artefacts liés au mouvement propre du cœur sont multiples et différentes selon ces contextes.

1. Pour limiter les artefacts de mouvements intra TR, des techniques d'imagerie ultra-rapide sont très souvent utilisées, comme par exemple la FSPGR ou *bssfp* (présentée en 1.1.4.3). Le TR étant de l'ordre de quelques ms, l'occurrence de mouvement pendant l'acquisition d'une ligne de l'espace k peut alors être négligée.
2. Idéalement, on fixe à 200 ms la durée maximale d'acquisition d'une image dans un même intervalle RR afin de limiter les artefacts dus aux mouvements inter TR. Plus la durée d'acquisition est longue comparée à la durée d'un cycle cardiaque, plus l'acquisition sera sensible au mouvement

cardiaque. Cela limite le nombre de lignes acquises et par conséquent la résolution de l'image.

L'acquisition s'est aussi vue accélérée par l'invention d'antennes dites multicanaux à l'origine de l'imagerie parallèle. Cette dernière est basée sur la combinaison des informations provenant des différents éléments constituant de l'antenne.

3. Pour limiter les artefacts de mouvements inter images, on emploie la synchronisation de l'acquisition sur le cycle cardiaque en temps réel donné par l'ECG. Celle-ci est basée sur la détection en temps réel du complexe QRS illustré Figure 1.19. Il s'agit d'une méthode essentielle qui permet d'acquérir les images toujours dans la même phase cardiaque. Elle présente des challenges liés aux artefacts induits sur le signal ECG par le champ magnétique principal (effet Hall ou magnéto-hydro-dynamique), les gradients de champ magnétique joués pendant la séquence (et caractéristiques de chacune d'elle) (Figure 1.20) et les effets des impulsions radiofréquences.

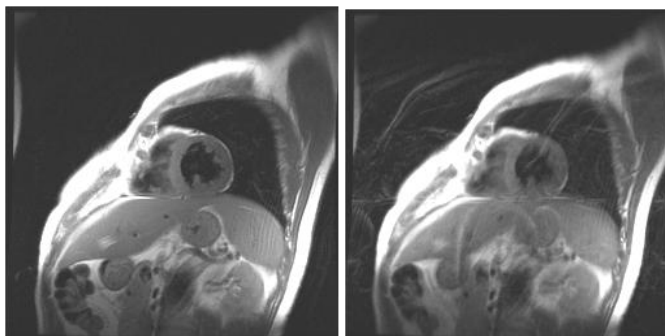


**Figure 1.20 :** Enregistrement d'un ECG en mV chez un sujet normal dans l'IRM, pendant une séquence jouant différents gradients de champ magnétique. La détection en temps réel du complexe QRS permet la synchronisation de l'acquisition des lignes de l'espace k avec le rythme cardiaque. Cependant, celle-ci est perturbée par les artefacts induits sur le capteur dus au champ statique (en vert effet hall), aux gradients de champ magnétique (en rouge) et aux impulsions RF d'excitation (ici non représentées).

Enfin, on utilise également des techniques de recalage rétrospectif visant à corriger le mouvement cardiaque survenu entre les acquisitions des différentes images, images qui sont acquises à délais fixes après détection du complexe QRS alors que le cycle cardiaque n'est pas parfaitement reproductible.

### 1.2.3.2 La gestion des mouvements respiratoires

Afin de s'affranchir des mouvements respiratoires, les séquences cardiaques sont acquises en apnée en routine clinique (Figure 1.21). Ceci contraint la durée des séquences en moyenne à 10-15s. Chez certains patients, comme par exemple ceux atteints de DMD, les capacités respiratoires sont si faibles que de telles apnées sont irréalisables.



**Figure 1.21 :** Image cardiaque petit-axe acquise : gauche, en apnée ; droite, en respiration libre.

Il existe deux sortes de méthodes de synchronisation de l'acquisition sur le mouvement respiratoire. Ces méthodes permettent de monitorer les signaux de la respiration (en général de forme sinusoïdale), de fixer des seuils et à imposer l'acquisition dans certaines positions respiratoires. En général, on choisit les plateaux expiratoires, plus reproductibles.

La plus simple à mettre en œuvre est la synchronisation grâce aux ceintures respiratoires (souvent pneumatiques) placées sur l'abdomen. Elles sont utilisables sans restriction. Cette méthode n'est pas très stable dans le temps. En effet, les positions respiratoires dérivent avec le temps d'acquisition. Manuellement, les seuils sont donc à réajuster en permanence. De plus, les temps d'acquisitions sont rallongés de façon très substantielle. C'est pourquoi, elle est peu utilisée.

Une autre développée en imagerie, est la méthode des échos navigateurs illustrée Figure 1.22. Cette méthode présente l'avantage de ne pas utiliser de capteur externe supplémentaire, mais cependant n'est pas toujours utilisable car elle peut perturber le signal RNM.

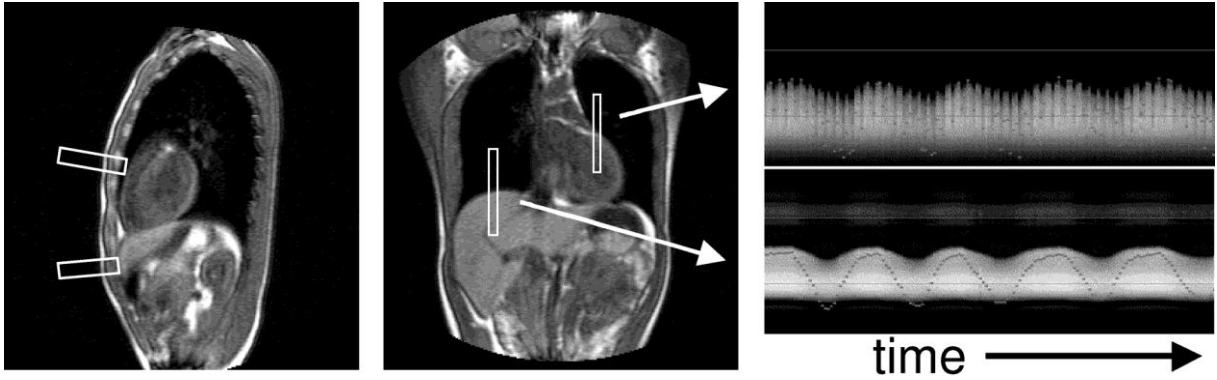


Figure 1.22 : Exemple de monitoring des mouvements respiratoires à l'aide d'échos navigateurs. Adapté de [18].

Enfin, des méthodes de recalage rétrospectif peuvent être utilisées. Elles permettent l'acquisition en respiration libre. Citons à titre d'exemple, la méthode GRICS développée par F. Odille au laboratoire IADI au cours de ses travaux de thèse [19]. Grâce aux signaux enregistrés avec les ceintures pneumatiques, le mouvement respiratoire est connu et intégré au modèle de reconstruction des images.

Dans ce premier chapitre, nous avons d'abord exposé les bases théoriques de l'IRM. Nous y avons vu que l'expérience de RMN fournit des temps de relaxation caractéristiques des tissus. Nous avons choisi de nous intéresser en particulier au temps de relaxation longitudinale  $T_1$  pour l'étude *in vivo* du tissu myocardique. Nous avons ensuite présenté les difficultés techniques particulières liés à l'IRM du cœur. La gestion des mouvements cardiaques et respiratoires est cruciale. Nous allons dans le chapitre suivant, nous intéresser plus en détails à définition du temps  $T_1$  ainsi qu'aux principes de sa mesure en IRM cardiaque. Nous présenterons un état de l'art des techniques de mesures du  $T_1$  du myocarde les plus utilisées et de celles présentes au sein du laboratoire IADI.

# Chapitre 2

La relaxométrie  $T_1$  en IRM cardiaque





## 2 La relaxométrie $T_1$ en IRM cardiaque

Dans ce second chapitre, nous nous proposons de décrire les principales propriétés du temps de relaxation  $T_1$  et un court état de l'art des techniques mises en œuvre pour la mesure de celui-ci en IRM cardiaque. Ce paramètre est décrit de façon très complexe en RMN. Nous en aborderons ici uniquement les notions nécessaires à la compréhension de ces travaux.

### 2.1 La relaxation spin réseau

On appelle relaxation  $T_1$  ou spin-réseau, ou encore relaxation longitudinale, le phénomène de retour à l'équilibre thermique de la composante longitudinale de l'aimantation (cf. Chapitre 1, 1.1.3.3). Ce phénomène s'explique par le retour des populations de spins à leur niveau d'énergie d'origine. Pour faciliter les calculs, on utilise souvent le terme  $R_1$  défini par :

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \quad (2.1)$$

Nous nous sommes plus particulièrement attachés à l'étude du temps de relaxation  $T_1$  pour de multiples raisons. Il est d'abord caractéristique intrinsèque à chaque tissu. Ensuite, il est plus rapide d'obtenir des images en pondération  $T_1$  que  $T_2$ . Certains paramètres, en dehors de la nature du tissu étudié, peuvent influencer sur sa valeur.

#### 2.1.1 Les paramètres extérieurs influençant le $T_1$

Maitriser la mesure du  $T_1$  d'objets tests ou d'un tissu suppose de connaître tous les paramètres dont sa valeur dépend dans le cadre de nos expériences. Celles-ci se sont déroulées à deux champs différents 1,5T et 3T.

L'intensité du champ magnétique principal est reliée à la valeur du  $T_1$  mesurée. Plus le champ  $B_0$  augmente, plus l'écart entre les niveaux d'énergie dû à leur dégénérescence est grand (cf. Chapitre 1) :

$$\Delta E = h\nu_0 \quad (2.2)$$

Le retour à l'état d'équilibre est donc plus long, d'où un  $T_1$  croissant avec le champ magnétique [20] :

$$T_1 = A\nu_0^B \quad (2.3)$$

avec les paramètres  $A^9$  et  $B^{10}$  dépendants du tissu considéré.

Dans le cas du myocarde, en appliquant la formule ci-dessus (2.3), le  $T_1$  à 3T vaut environ 1,285 fois le  $T_1$  à 1,5T. En routine clinique, la majorité des IRM sont à champ magnétique de 1,5T ou 3T. Les développements à plus haut champ concernent les IRM 7T où d'autres problèmes sont à prendre en compte comme le SAR et le fait que le delta  $T_1$  est réduit.

Nous avons considéré lors de nos expériences *in vivo* que la température ne variait pas. Cependant, il existe une dépendance du  $T_1$  en température qu'il est important de garder à l'esprit. Elle suit une loi d'Arrhenius [21]:

$$T_1(T) = T_{1,\infty} e^{-\frac{E_a(T_1)}{k_B T}} \quad (2.4)$$

avec :  $T_{1,\infty}$ , le  $T_1$  quand la température  $T$  tend vers l'infini ;  $T$ , la température absolue en Kelvin ;  $E_a$ , l'énergie d'activation du phénomène de relaxation  $T_1$ .

Aux champs magnétiques utilisés, dans les gammes de températures rencontrées *in vivo* ou *in vitro*, la dépendance en température du  $T_1$  est considérée comme inversement proportionnelle à la température [20]. Plus la température augmente plus le  $T_1$  diminue. On a :

$$T_1 \propto \frac{1}{T} \quad (2.5)$$

Cette dépendance a constitué un obstacle lorsque nous avons tenté de placer à proximité de sujet, un objet test que nous souhaitions utiliser comme référence  $T_1$ . Cette dépendance est exploitée dans certaines applications dans le but de faire des cartes de température *in vivo* à des fins notamment de monitoring et guidage en temps réel des procédures d'hyperthermie sur certains organes par ultrasons focalisés de haute intensité [22][23].

Dans de nombreuses cardiomyopathies, la composition de l'espace extracellulaire, aussi appelé ECV (*extra cellular volume*), du muscle se voit modifiée. Des dépôts anormaux de protéines, comme dans le cas des amyloïdoses [24], ou bien de collagène, dans le cas de la fibrose, ont lieu. En théorie, le  $T_1$  natif permet de discriminer les tissus. En pratique, cela reste difficile car les  $T_1$  des tissus sains et altérés demeurent assez proches. Pour

---

<sup>9</sup>  $A \sim 0,00130$  pour le myocarde [20]

<sup>10</sup>  $B \sim 0,3618$  pour le myocarde [20]

mettre en évidence des différences de composition tissulaire, nous avons recours à l'utilisation d'agents de contraste.

### 2.1.2 L'effet d'un agent de contraste sur le $T_1$

Les agents de contraste (AC) sont des matériaux paramagnétiques ou superparamagnétiques *i.e.* ils possèdent des électrons libres (non appariés) d'où un moment magnétique électronique. Leur susceptibilité magnétique électronique  $\chi$  est positive lorsque soumis à  $\vec{B}_0$ , ils ont donc une aimantation résultante dans la direction et même sens que ce dernier.

#### 2.1.2.1 Le principe d'action d'un agent de contraste

Il en existe différentes classes. Cependant, nous nous intéresserons plus particulièrement aux chélates de Gadolinium (Gd), largement utilisés lors d'examens IRM cardiaques en routine clinique. Il s'agit d'AC extracellulaires, ce qui signifie qu'ils ne franchissent pas les membranes cellulaires et demeurent dans l'espace extracellulaire.

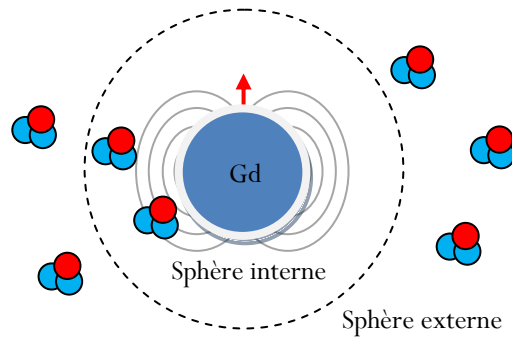
Ces AC ont pour effet la modification de la relaxation protonique des atomes d'hydrogène. Ces modifications sont causées par les interactions dipolaires entre l'AC et les moments magnétiques nucléaires des protons ( $^1\text{H}$ ).

Le Gd possède 7 électrons non appariés, il est comparable à un dipôle ayant un moment magnétique (cf. Figure 2.1). Il diffuse dans l'espace extracellulaire créant un champ magnétique qui fluctue. Lorsque ce champ varie à une fréquence proche de la fréquence de Larmor, il y a transfert d'énergie entre l'AC et les protons. Les interactions varient selon la distance  $d$  qui sépare les spins nucléaires des protons de l'eau des spins électroniques de l'AC en  $1/d^6$ . Par conséquent, plus ils sont proches plus les interactions sont fortes et inversement.

On observe alors deux mécanismes d'interactions différents (cf. Figure 2.1):

- les interactions de sphère interne : il s'agit de mécanismes intra-moléculaires. Des protons interagissent directement avec les sites de coordination libre du centre Gd de l'AC auquel ils se lient, subissent une catalyse de leur relaxation, puis sont très rapidement relâchés et remplacés par d'autres protons.

- les interactions de sphère externe : il s'agit de mécanismes inter-moléculaires.



**Figure 2.1 :** Illustration des concepts d'interactions de sphère interne et d'interactions de sphère externe du Gadolinium avec les protons des molécules d'eau.

L'accélération de la relaxation est directement liée à la concentration en agent de contraste présente et se formule de la façon suivante :

$$\frac{1}{T_{1[AC]}} = \frac{1}{T_{10}} + r_1[AC] \quad (2.6)$$

$$\Delta R_1 = r_1[AC]$$

avec  $r_1$  la relaxivité en  $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  et  $r_1 = f(B_0, T^\circ, \text{milieu}, \dots)$ .

La relaxivité permet de caractériser l'influence d'un AC sur la relaxation  $T_1$ .

On observe le même phénomène d'accélération sur le temps  $T_2$ . Cependant, dans le contexte d'étude, le  $T_1$  est toujours plus élevé que le  $T_2$ , les effets d'un AC comme le Gd sont donc plus grands et plus faciles à mettre en évidence en imagerie  $T_1$ . Enfin, le Gd raccourci les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ . La présence d'un AC va donc générer un hypo signal en imagerie  $T_2$  alors que l'on observera un hyper signal en imagerie  $T_1$  : le rapport signal sur bruit (SNR) est alors plus important en imagerie  $T_1$ , d'où une mesure plus aisée.

En IRM, connaissant les effets d'un AC sur le temps de relaxation  $T_1$ , on peut donc mesurer la concentration de l'AC de façon indirecte.

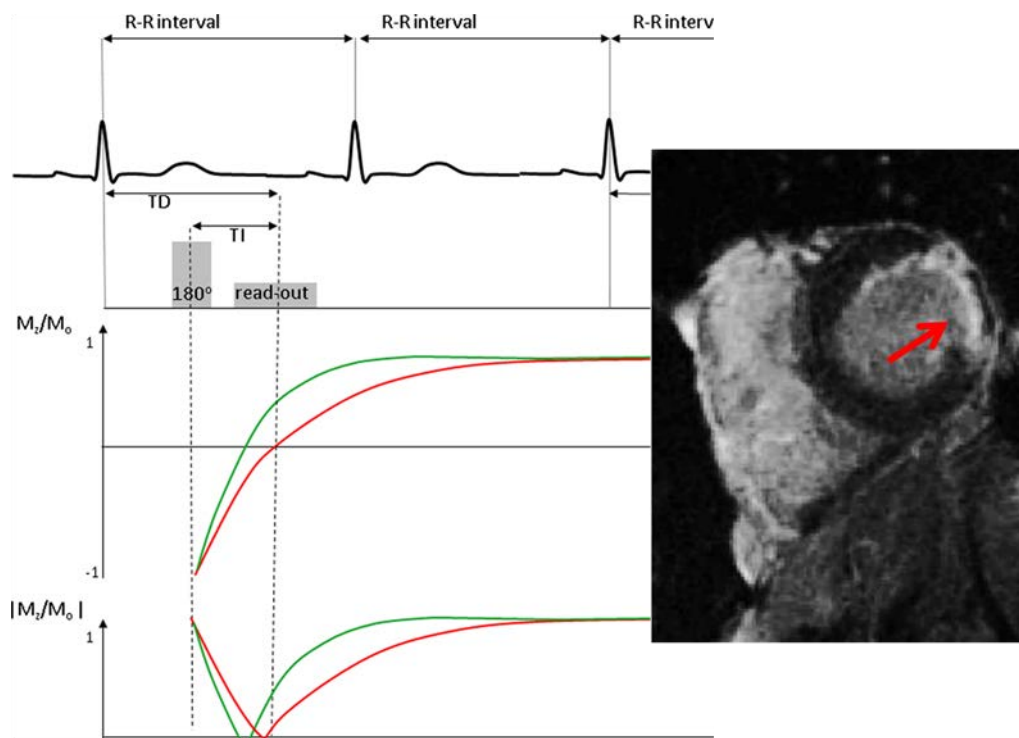
### 2.1.2.2 Les applications en CMR

L'utilisation d'AC en CMR facilite la détection de la fibrose. On les utilise à deux buts distincts [25]. Le premier est de mieux visualiser des phénomènes statiques. Le second but est de quantifier des phénomènes dynamiques.

## Les applications statiques

### *Le rehaussement tardif*

L'utilisation de séquences de rehaussement tardif permet la mise en évidence de phénomènes statiques. Ce type de séquences consiste à visualiser l'AC dans l'espace extracellulaire après injection. La vitesse de diffusion de l'AC s'effectue de façon différente selon que le tissu est sain ou bien fibrosé. Les acquisitions de rehaussement tardif consistent en de l'imagerie ultra-rapide préparée avec une inversion. Comme le  $T_1$  est différent selon le type de tissu, du fait de concentrations en AC différentes, les courbes de repousse le sont aussi. On choisit alors d'imager lorsque la courbe de repousse de l'aimantation du tissu sain s'annule (cf. Figure 2.2). On met ainsi en évidence le tissu pathologique, dans lequel le Gd est resté piégé plus longtemps, il apparait alors en hypersignal en imagerie pondérée  $T_1$ .



**Figure 2.2 :** Gauche, diagramme type de séquence d'imagerie cardiaque de rehaussement tardif, adapté de [26]. En dessous, les courbes de repousse associées au tissu sain en rouge, et au tissu fibrosé en vert, sont représentées. Droite, exemple d'image de rehaussement tardif acquise en petit-axe illustrant la présence de fibrose.

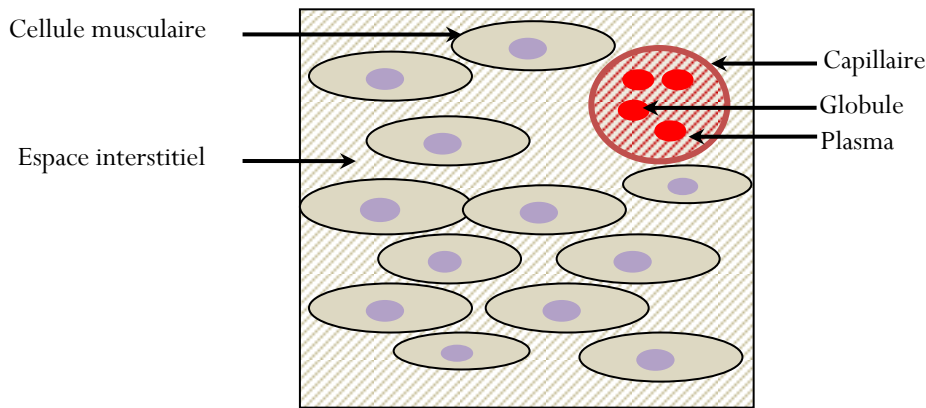
*Le calcul du volume extracellulaire (ECV)*

Il a été montré qu'il est possible d'avoir accès à l'information concernant l'ECV en calculant un paramètre appelé le coefficient de répartition  $\lambda$  [27, 28]. Nous allons ici détailler la méthode employée.

Considérons un volume élémentaire de tissu myocardique (ou voxel)  $V_{tissu}$ . Il peut être assimilé à un ensemble de cellules musculaires, un espace interstitiel, et des capillaires sanguins dans lesquels circulent les globules qui baignent dans le plasma. Le volume extracellulaire ( $V_{extracellulaire}$ ) est donc la somme du volume de l'espace interstitiel ( $V_{inter}$ ) et du volume du plasma ( $V_{plasma}$ ). De façon générale, on exprime l'ECV en pourcentage. On a :

$$\begin{aligned} V_{extracellulaire} &= (V_{plasma} + V_{inter}) \\ \frac{V_{extracellulaire}}{V_{tissu}} &= \frac{V_{plasma} + V_{inter}}{V_{tissu}} \end{aligned} \quad (2.7)$$

$$ECV = v_{plasma} + v_{inter}$$



**Figure 2.3 :** Description du contenu d'un voxel de tissu myocardique.

Lorsque des myocytes meurent, l'espace interstitiel ( $v_{inter}$ ) augmente donc l'ECV augmente. Pour avoir accès à l'information concernant l'espace extracellulaire, on a recours à l'injection d'AC extracellulaire, classiquement le Gd. Lorsque le Gd, agent de contraste extracellulaire, arrive dans le tissu au moyen des capillaires sanguins, il traverse la barrière des vaisseaux pour diffuser dans la matrice extracellulaire. Ce phénomène suit la loi de Fick. Le flux de diffusion va dans le sens du gradient des concentrations. D'abord, il va du compartiment sanguin vers la matrice (cf. Figure 2.4), s'égalise, puis comme l'AC est évacué du sang car filtré par les reins, le flux s'inverse jusqu'à disparition de l'AC, dans la matrice et dans le sang.

Dans ce volume de tissu, la quantité d'AC est la somme des quantités d'AC dans l'espace interstitiel et dans les capillaires en dehors des cellules sanguines, donc dans le plasma (car le Gd est un AC extracellulaire), pondérées par leur fraction volumique respective. On a donc:

$$\begin{aligned} [Gd]_{tissu} V_{tissu} &= [Gd]_{plasma} v_{plasma} V_{tissu} + [Gd]_{inter} v_{inter} V_{tissu} \\ [Gd]_{tissu} &= [Gd]_{plasma} v_{plasma} + [Gd]_{inter} v_{inter} \end{aligned} \quad (2.8)$$

A l'équilibre, les concentrations de Gd dans l'espace interstitiel et le plasma sont égales. Il a été démontré que cet équilibre est atteint 15 à 20 minutes après l'injection d'un bolus d'une solution contenant l'AC ou après une longue infusion [29].

A cet instant, on a donc:

$$\begin{aligned} [Gd]_{inter} &= [Gd]_{plasma} \\ [Gd]_{plasma} &= \frac{[Gd]_{sang}}{(1 - hct)} \\ [Gd]_{tissu} &= [Gd]_{plasma} (v_{plasma} + v_{inter}) \\ [Gd]_{tissu} &= \frac{[Gd]_{sang}}{(1 - hct)} (v_{plasma} + v_{inter}) \\ \frac{[Gd]_{tissu}}{[Gd]_{sang}} &= \frac{(v_{plasma} + v_{inter})}{(1 - hct)} \end{aligned} \quad (2.9)$$

On appelle coefficient de répartition et noté  $\lambda$  ce rapport des concentrations :

$$\lambda = \frac{[Gd]_{tissu}}{[Gd]_{sang}} \quad (2.10)$$

On atteint l'ECV en multipliant le coefficient de répartition par (1- l'hématocrite).

$$ECV = (1 - htc)\lambda \quad (2.11)$$

On a donc montré que l'ECV est défini par le rapport de la concentration de Gd dans le tissu considéré et de la concentration de Gd dans le sang à un facteur multiplicatif près.

De plus, on connaît la relation qui lie concentration d'AC et  $T_1$  :

$$\begin{aligned} \frac{1}{T_{1[Gd]}} &= \frac{1}{T_{1_0}} + r_1 [Gd] \\ R_{1[AC]} &= R_{1_0} + r_1 [AC] \\ \Delta R_1 &= r_1 [AC] \end{aligned} \quad (2.12)$$

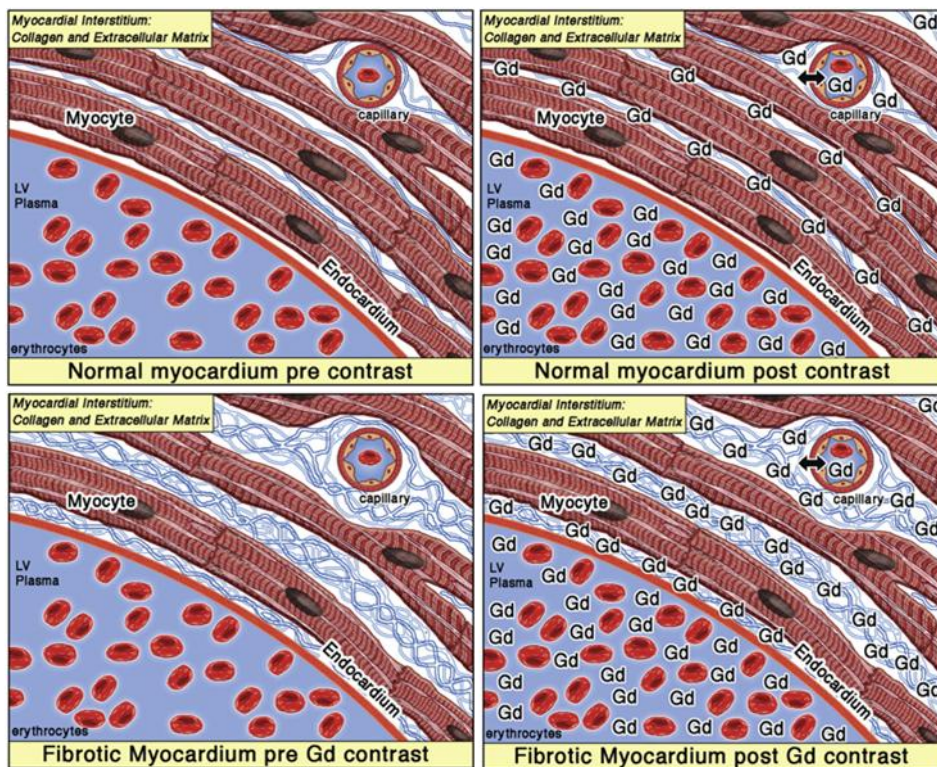


A partir des données potentiellement accessibles en IRM que sont les  $T_1$  mesurés dans le sang et dans le tissu avant et après injection d'AC, on peut connaître les concentrations de Gd dans le tissu et dans le sang.

$$\Delta R_{1_{sang,tissu}} = r_1[Gd]_{sang,tissu} \quad (2.13)$$

Donc :

$$ECV = (1 - htc) \frac{\Delta R_{1_{tissu}}}{\Delta R_{1_{sang}}} \quad (2.14)$$



**Figure 2.4 :** Description de la diffusion d'un AC à base de Gadolinium dans l'espace extracellulaire du myocarde sain en haut et du myocarde fibrosé en bas. Différentes formes de fibroses résultent des cardiopathies. Dans tous les cas, elles se caractérisent par une augmentation de la matrice extra cellulaire remplie en grande partie par du collagène. La diffusion d'un AC diffère de celle dans le myocarde sain. Adapté de [3].

Les valeurs normales d'ECV mesurées en IRM publiées sont de l'ordre de 25% (cf. Tableau 2.1). Celles mesurées dans un tissu fibrosé sont plus élevées.

ECV Normal	ECV fibrose	Séquence	Ref
28,56±1,8%		MOLLI	[30]
24% ± 3%	31% ± 5%	Look-Locker	[31]
21,7% à 26,2%	21,0% to 45,8%,	MOLLI	[32]
20,8 ± 1,8%	25,2 ± 2,1%	MOLLI	[29]
26,1± 2,4%	27,1 ± 2,7	Sh MOLLI	[33]

**Tableau 2.1 :** Valeurs d'ECV obtenues à partir de mesures de  $T_1$  publiées.

Ce calcul repose sur l'hypothèse qu'un réseau de capillaires sanguins alimente encore le muscle malgré la partielle mort cellulaire. En effet, dans le cas où le tissu ne serait plus du tout vascularisé, l'équilibre des concentrations entre compartiments intra et extra vasculaire sur lequel se fonde le calcul de l'ECV après injection d'un bolus d'AC n'est plus facilement détectable. Cet équilibre est probablement atteint plus lentement que dans le cas d'une vascularisation normale. Par conséquent, les approximations temporelles faites dans le calcul de l'ECV ne sont plus valides. Une analyse dynamique des flux de l'AC en l'injectant par infusion pourrait avoir un apport substantiel dans la caractérisation tissulaire de certaines pathologies, là où le calcul de l'ECV proposé s'avère insuffisant ou inapplicable.

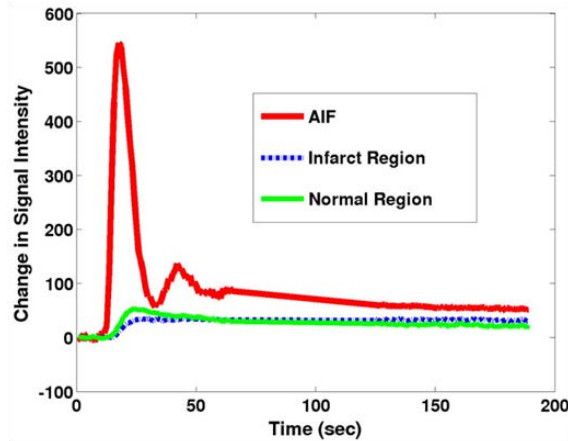
On peut noter aussi que dans certaines pathologies, la membrane cellulaire peut être affaiblie et ne garantit plus une perméabilité fiable à l'AC.

Il a été montré que cette méthode peut également permettre de mesurer la taille des cellules composant le tissu myocardique, et par exemple détecter l'hypertrophie des cardiomyocytes, qui apparait suite à un stress cardiaque. Cela permettrait d'évaluer le risque d'infarctus [34]. L'hypothèse de base est la suivante : le temps de résidence de l'eau dans une cellule dépend de sa taille et de son volume. Il est possible d'évaluer ce temps ainsi que l'ECV en étudiant l'évolution du  $R_1$  du tissu en fonction du  $R_1$  du sang après injection de Gd, ceci au moyen d'un modèle d'échange des molécules d'eau à deux compartiments.

Les mesures d'ECV et de tailles cellulaires en IRM cardiaque décrites ci-dessus ne sont pas l'objet direct des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit. Mon travail a d'abord consisté à maîtriser la mesure du  $T_1$  sur laquelle repose toutes ces techniques.

#### Une application dynamique

Le second but est de quantifier des phénomènes dynamiques comme lors de séquences de perfusion tissulaire durant lesquelles on étudie le premier passage de l'AC (cf. Figure 2.5).



**Figure 2.5 :** Evolution du signal du sang (AIF) et du signal du tissu myocardique prélevé dans une région saine et dans une région touchée par un infarctus après injection d'AC. La dynamique du signal n'est pas la même dans le tissu myocardique selon qu'il est sain ou bien fibrosé. Adapté de [35].

Dans ce cas, on acquiert le signal de façon répétée, avec une résolution temporelle élevée et un jeu de paramètres d'acquisition constants au moyen d'imagerie pondérée  $T_1$ . On peut alors ajuster des équations modélisant les échanges d'AC entre les compartiments extra et intra-vasculaire sur l'évolution du signal et ainsi obtenir des paramètres physiologiques du tissu tels que ceux de la perfusion. Des valeurs différentes de ces paramètres peuvent mettre en évidence des différences tissulaires.

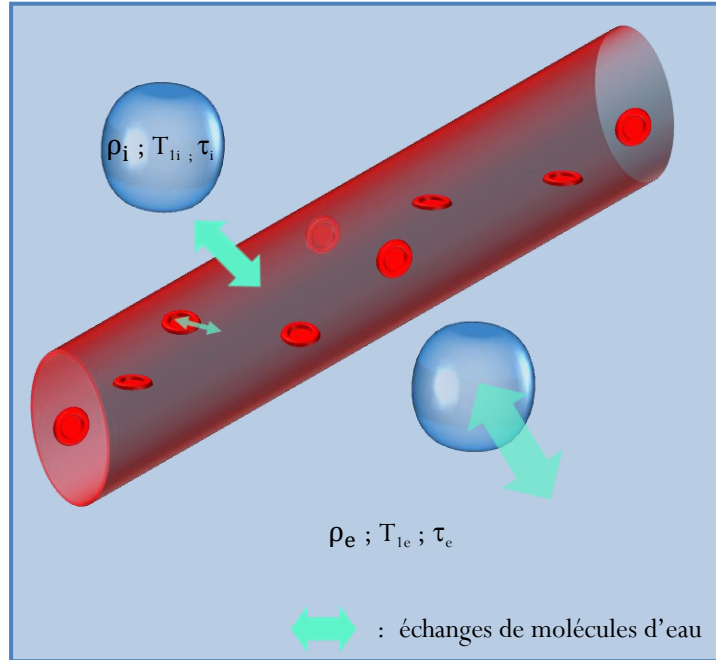
Dans ces travaux, notre objectif principal est de mesurer ce temps  $T_1$ . Pour se faire, il est essentiel de comprendre comment la mesure du signal faite en IRM sur un voxel est corrélée au  $T_1$  des protons de l'eau en présence. Cette corrélation se base sur l'analyse des échanges d'eau au sein de ce voxel.

### 2.1.3 Les échanges de molécules d'eau

Dans un voxel constitué d'un seul compartiment, la diffusion libre des molécules d'eau n'affecte pas le signal provenant de ce voxel.

Cependant, au sein d'un tissu, comme par exemple le tissu myocardique, le système est beaucoup plus complexe [36]. L'eau peut se trouver dans différents environnements entre lesquels elle peut circuler, s'échanger et diffuser à différents rythmes. Ces différents environnements aussi appelés compartiments, sont caractérisés par leur fraction protonique  $\rho$ , leur temps de relaxation  $T_1$ . Dans le cas du tissu myocardique, le compartiment intra-vasculaire est composé du plasma et des cellules sanguines et le compartiment extravasculaire est composé de l'interstitium et de cellules. Nous qualifions la vitesse des échanges d'eau dans ce paragraphe de façon relative au phénomène de relaxation  $T_1$ .

Considérons le système très simplifié composé de ces deux compartiments distincts, ayant pour fraction protonique  $\rho_i$  et  $\rho_e$ , pour temps de relaxation  $T_{1i}$  et  $T_{1e}$  et pour temps de résidence des molécules d'eau à l'intérieur des compartiments  $\tau_i$  et  $\tau_e$  respectivement.



**Figure 2.6 :** Description des échanges d'eau au sein d'un voxel de tissu. Ils ont lieu à de multiples endroits : entre les globules et le plasma dans les vaisseaux sanguins, entre les vaisseaux sanguins et le milieu extra vasculaire, et au sein du milieu extra vasculaire, entre l'interstitium et les cellules (schéma Lucy E. Kershaw).

Dans le cas où il n'y pas d'échange d'eau entre ces deux compartiments, les temps de résidence des molécules d'eau sont très longs en comparaison du  $T_1$  des compartiments étudiés. Nous pouvons alors considérer que le temps de relaxation  $T_1$  des deux compartiments est bien distinct. Le signal total donné par le système/voxel est alors la somme des signaux de chaque compartiment :

$$S = \rho_e S(1/T_{1e}, \alpha, TR \dots) + \rho_i S(1/T_{1i}, \alpha, TR \dots) \quad (2.15)$$

$$S \propto \dots \exp\left(-\frac{t}{T_{1e}}\right) + \dots \exp\left(-\frac{t}{T_{1i}}\right)$$

L'extraction du  $T_1$  des compartiments dans ce cas de figure nécessiterait une analyse complexe multi-exponentielles.

Dans le cas par contre où des échanges très rapides se produisent entre les deux compartiments, les temps de résidence des molécules d'eau sont très courts en comparaison du  $T_1$  des compartiments étudiés. On considère alors que le  $T_1$  du système est un  $T_1$  moyen. Le  $R_1$  du système est la somme des  $R_1$  de chaque compartiment pondéré par leur fraction protonique respective.

On a donc :

$$R_1 = \frac{1}{T_1} = \rho_e R_{1e} + \rho_i R_{1i}$$
$$T_1 = \frac{1}{\rho_e \frac{1}{T_{1e}} + \rho_i \frac{1}{T_{1i}}} \quad (2.16)$$
$$S \propto \dots \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)$$

Le signal total donné par le système/voxel est analogue au signal provenant d'un compartiment unique avec un  $T_1$  apparent. La mesure du  $T_1$  est mono-exponentielle.

Dans toute la suite, nous considérerons donc que les échanges d'eau sont très rapides au regard des phénomènes  $T_1$  observés. De sorte que le  $T_1$  apparent mesuré dans un voxel par analyse mono-exponentielle décrit de manière juste le phénomène de relaxation.

## 2.2 Les principes de mesure du $T_1$ en IRM cardiaque

De façon générale et classique, une méthode de mesure d'un paramètre ( $T_1$  dans notre cas) en IRM est basée sur la répétition d'une expérience faite dans des conditions expérimentales fixes mais en faisant varier un paramètre (TR, angle de bascule, temps de récupération dans notre cas). La dépendance de la mesure du signal à ce paramètre précis peut être connue et modélisée ce qui permet d'extraire le paramètre d'intérêt.

La difficulté de mise en œuvre d'une telle expérience en imagerie cardiaque réside dans le fait qu'il est compliqué de rendre indépendantes les acquisitions répétées les unes des autres. En effet, le système étudié étant soumis en permanence aux phénomènes de relaxation, il se comporte comme un système à mémoire infinie rendant difficile l'invariabilité des conditions initiales.

### 2.2.1 Le cahier des charges

Différentes étapes sont cruciales dans la mise au point d'une méthode de mesure du  $T_1$  et les obstacles rencontrés en imagerie cardiaque sont nombreux.

Une méthode idéale doit être juste *i.e.* elle doit permettre de mesurer la vraie valeur du  $T_1$  et non une valeur apparente ou perturbée. Elle doit également être précise c'est-à-dire reproductible. On illustre souvent ces deux concepts à l'aide d'une analogie faite à partir de cibles (Figure 2.7). Il est essentiel de voir ces deux propriétés remplies pour obtenir un outil de mesure fiable et robuste.

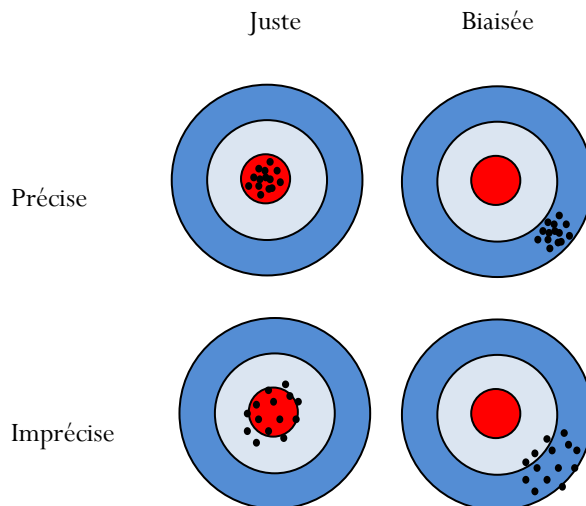


Figure 2.7 : Caractéristiques d'une méthode de mesure idéale : justesse et précision. Adapté de [37].

Afin d'être en mesure d'évaluer la valeur du  $T_1$  de manière exacte, il est nécessaire de connaître les mécanismes de pondération mis en jeu et paramètres variant qui serviront

à modéliser le signal et sa dépendance en  $T_1$ . Ces mécanismes dépendent des choix faits par l'expérimentateur et du *design* de la séquence :

- Le choix d'une préparation du signal pour imposer une pondération particulière aux images.

- Le choix d'un module de lecture du signal est également décisif. La lecture altère le signal. Ce qui est important c'est qu'elle ne modifie pas le phénomène que nous cherchons à mesurer. L'étude du signal avec les équations de Bloch permet de simuler et d'évaluer l'impact du module de lecture.

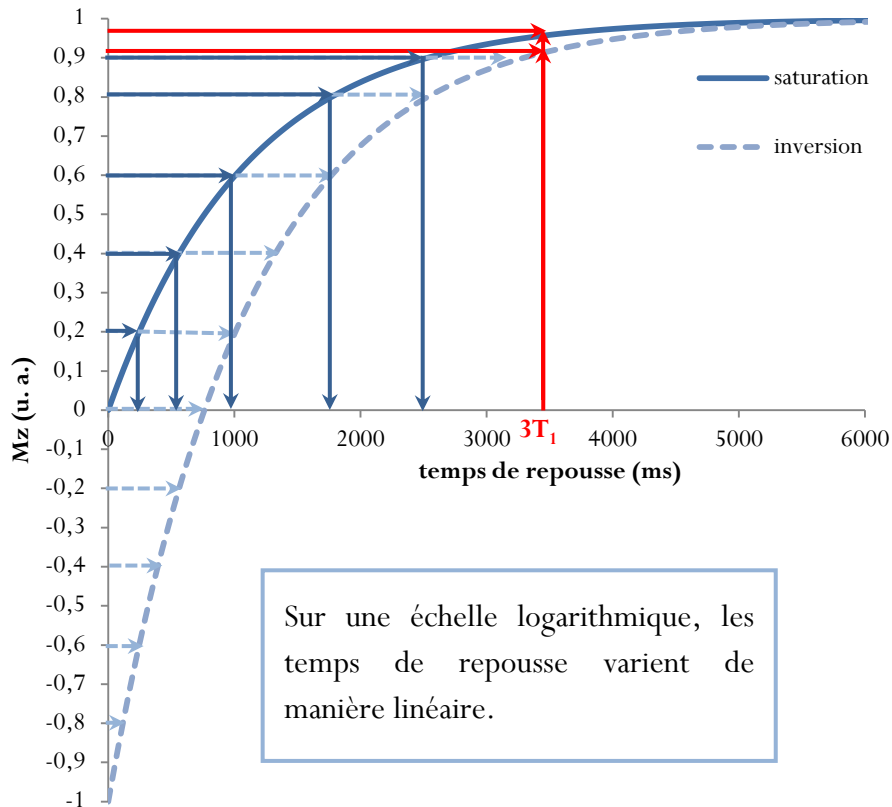
Une fois le schéma de la séquence défini, le choix des échantillons fait, et que les données images ont été acquises, on procède à la mesure du  $T_1$ . Elle est extraite au moyen d'ajustements de fonctions modèles sur les données expérimentales. Nous allons appliquer ce processus à l'exemple des séquences de préparation récupération utilisées dans ces travaux.

### 2.2.2 Le choix de l'échantillonnage

De nombreux phénomènes physiques sont décrits par des modèles exponentiels. C'est également le cas en ce qui concerne le phénomène de relaxation  $T_1$  que nous voulons mesurer avec les séquences de préparation récupération comme par exemple SMART $_1$ Map, MOLLI ou la IR-SE.

Idéalement, ces derniers s'échantillonnent de façon équidistante sur une échelle logarithmique [38] comme illustré sur la Figure 2.8. En imagerie cardiaque, cela n'est pas possible à cause des contraintes temporelles imposées. Pour une expérience donnée, le nombre d'échantillons qu'il est possible d'acquérir est limité par la durée d'acquisition contrainte par la durée d'apnée (au maximum 15s), et la phase cardiaque dans laquelle on souhaite imager le cœur. En général, on choisit la phase de diastole car elle présente une période avec peu de mouvement (il reste le remplissage passif du VG), ou phase dite isovolumétrique (cf. 1.2.2).

Cependant, il est possible d'optimiser le choix des échantillons. L'échantillonnage pour mesurer au mieux le  $T_1$  a déjà été étudié à de nombreuses reprises [39–43]. Pour les méthodes d'inversion ou saturation récupération, il requiert l'acquisition d'au moins un point dont la valeur du temps d'inversion ou saturation dépasse 2,5-3 fois la valeur du  $T_1$  que l'on souhaite mesurer (cf. Figure 2.8). Cela correspond à un temps pour lequel la courbe a repoussé jusqu'au minimum 90% de la valeur de l'aimantation initiale.



**Figure 2.8 :** Exemple d'échantillonnage sur une échelle logarithmique des courbes de repousse après inversion et après saturation pour un  $T_1 = 1100$  ms.

Cela implique donc d'avoir une idée préalable du  $T_1$  attendu. La mesure du  $T_1$  est difficile pour les longues valeurs de  $T_1$  du sang ( $1932 \pm 85$  ms [12]) et du myocarde ( $1471 \pm 31$ ms [12]) à  $3T$  dans le temps imposé par une apnée sans injection de produit de contraste. De plus, l'échantillonnage ne devrait pas être le même avant, et après injection, là où le  $T_1$  raccourcit. D'après [42], choisir un temps d'inversion le plus proche de 0 est recommandé. Dans le cas de la saturation, une image acquise à proximité de ce point a un très faible SNR. Il est donc à considérer avec précaution. Pour évaluer la performance de l'impulsion de saturation, il peut s'avérer nécessaire de l'acquérir.

Une fois les échantillons acquis, nous procédons au traitement des données.

## 2.2.3 Le traitement des données

### 2.2.3.1 Le choix de la fonction modèle d'ajustement

Le choix de la fonction modèle pour l'ajustement, ou *fit*, ainsi que de son nombre de paramètres est crucial et difficile. Il impose de connaître non seulement les mécanismes physiques mis en jeu lors de l'expérience menée, mais également les perturbations qui peuvent l'affecter et que l'on ne peut pas contrôler. Connaissant le modèle physique décrivant le phénomène mesuré et échantillonné, la difficulté réside dans le choix d'une



fonction modèle ayant un nombre suffisant d'inconnues pour décrire le phénomène le plus justement possible, mais aussi restreint pour que le modèle puisse converger vers une solution (*i.e.* il faut limiter ses degrés de liberté).

Dans le cas d'étude de courbes de récupération en IRM, on utilise généralement les fonctions modèles données dans le Tableau 2.2 :

	Inversion $\theta = 180^\circ$	Saturation $\theta = 90^\circ$
Equation du signal	$S(t) = M_0(1 - (1 - \cos(\theta)) \exp\left(\frac{t}{T_1}\right))$	
2 paramètres $S(t)=f(M_0, T_1)$	$S(t) = M_0(1 - 2 \exp\left(\frac{t}{T_1}\right))$	$S(t) = M_0(1 - \exp\left(\frac{t}{T_1}\right))$
3 paramètres $S(t)=f(A, B, T_1)$	$S(t) = A - B \exp\left(\frac{t}{T_1}\right)$	$S(t) = A - B \exp\left(\frac{t}{T_1}\right)$

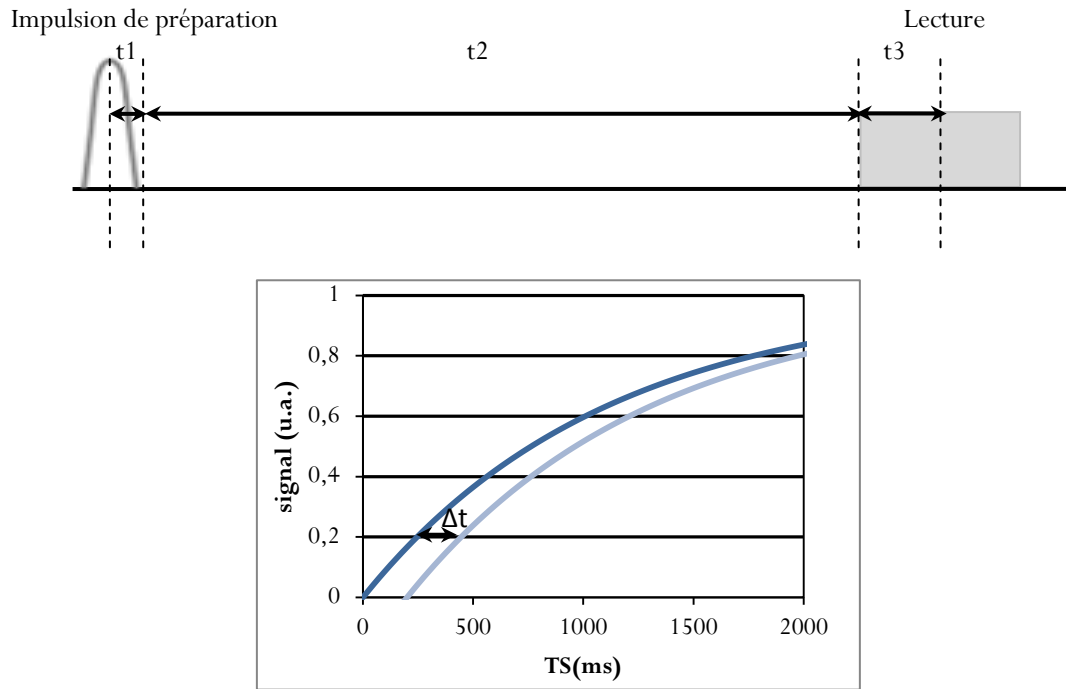
**Tableau 2.2 :** Type de fonctions modèles généralement appliquées dans le cas de mesures basées sur l'échantillonnage de courbes de récupération.

La fonction modèle à 2 paramètres sera plus robuste car elle présente moins de degrés de liberté. Cependant, en présence d'imperfections (du module de préparation par exemple), cette fonction ne permettra pas leur modélisation. La fonction à 3 paramètres permet un ajustement plus précis mais moins reproductible.

De plus, imaginons deux cas de figure:

- l'échelle des temps de saturation prend pour origine le milieu de l'impulsion de saturation alors qu'en réalité, l'annulation a lieu à la fin de celle-ci.
- ou bien l'échelle des temps de saturation prend pour fin le début de la fenêtre d'acquisition alors qu'il est plus pertinent de choisir l'acquisition de la ligne centrale.

Dans les deux cas, l'échelle des temps absolue est alors faussée car un  $\Delta t$  est introduit dans les calculs.



**Figure 2.9 :** Haut, le temps de repousse  $TS$  peut être compté à partir de différentes origines :  $TS = [t_2]$  ;  $[t_1+t_2]$  ;  $[t_2+t_3]$  ;  $[t_1+t_2+t_3]$ . Bas, répercussion sur la courbe de repousse de l'introduction d'un  $\Delta t$ .

En choisissant le *fit* à 3 paramètres, cela permet de se placer sur une échelle des temps relatifs les uns par rapport aux autres. Le terme  $\exp\left(\frac{\Delta t}{T_1}\right)$  est alors pris en compte par le terme  $B$  dans notre fonction modèle, évitant ainsi d'introduire ici encore un biais dans notre mesure.

$$\begin{aligned}
 S(TS) &= M_0 \left( 1 - (1 - \cos \theta) \exp\left(\frac{-(TS - \Delta t)}{T_1}\right) \right) \\
 S(TS) &= M_0 \left( 1 - (1 - \cos \theta) \exp\left(\frac{\Delta t}{T_1}\right) \exp\left(\frac{-TS}{T_1}\right) \right) \\
 S(TS) &= M_0 - M_0 (1 - \cos \theta) \exp\left(\frac{\Delta t}{T_1}\right) \exp\left(\frac{-TS}{T_1}\right) \\
 S(TS) &= A - B \exp\left(\frac{-TS}{T_1}\right)
 \end{aligned} \tag{2.17}$$

Une courte étude de l'influence du module de lecture *bsfp* sur la courbe de repousse a été menée. Elle aboutit à la proposition d'une fonction modèle plus complexe décrivant le phénomène de repousse après saturation. Cette étude est présentée en annexe A. car, elle n'a pas été mise en application dans les études présentées dans la deuxième partie de ce manuscrit.

### 2.2.3.2 La gestion des mouvements

La gestion des mouvements dans l'acquisition des images en imagerie IRM est une étape nécessaire à l'analyse quantitative. Le traitement des données nécessite que les voxels émettant le signal d'une position anatomique précise soient considérés ensembles. On distingue deux familles de méthodes de gestion des mouvements en IRM. Les premières interviennent avant l'acquisition des données et sont qualifiées de techniques de « prospectives ». Citons à titre d'exemple, la synchronisation ECG présentée au chapitre 1. Elle permet l'acquisition des images dans une phase cardiaque choisie au préalable. La deuxième famille de méthodes de gestion des mouvements décrit celles qui interviennent après l'acquisition des données et sont qualifiées de méthodes « rétrospectives ». Reprenons notre exemple. Malgré la synchronisation ECG, la répétition des acquisitions sur différents cycles cardiaques n'est pas parfaitement reproductibles. Les images produites ne sont donc pas acquises dans la même position et ne sont pas parfaitement superposables. Il existe différents algorithmes de recalage permettant de pallier à cet obstacle. Parmi ces derniers, on distingue le recalage qualifié de rigide de celui qualifié de non-rigide. Le recalage rigide consiste à appliquer à nos images des transformations de rotations centrées et des translations afin d'obtenir la correspondance spatiale souhaitée. Le recalage non-rigide, ou élastique, plus complexe à mettre en œuvre, est quant à lui basé sur l'application de déformations élastiques des formes.

Dans ces travaux, nous avons utilisé les deux familles de méthode de gestions des mouvements :

- Méthodes prospectives : la synchronisation ECG et l'apnée
- Méthodes rétrospectives : le recalage manuel rigide implémenté sur MATLAB<sup>®</sup> par L. HAMEN dans les études de caractérisation de séquence et MC-GRICS [44] dans le protocole SAFFIRM.

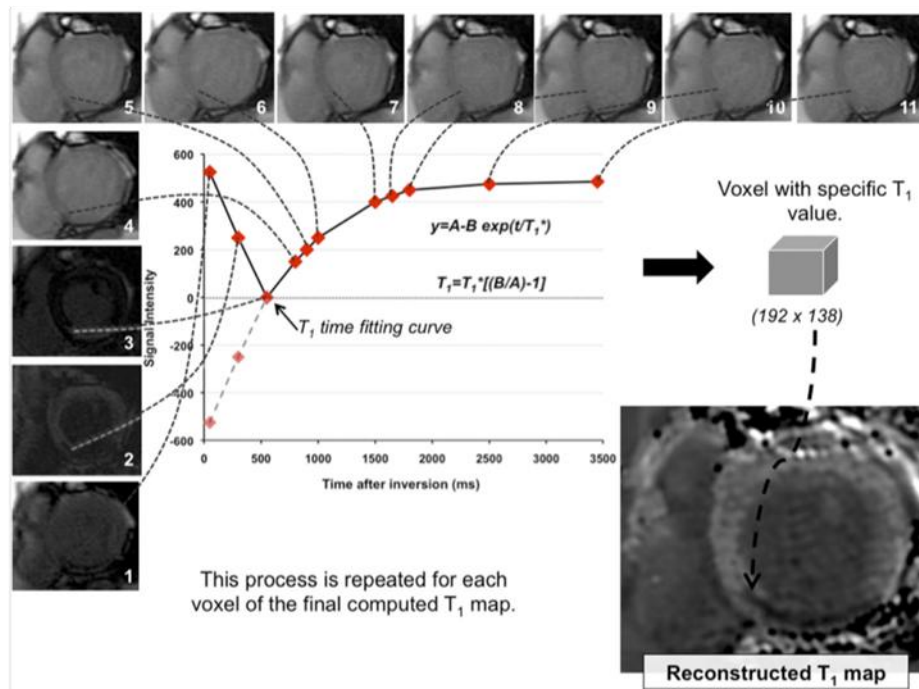
### 2.2.3.3 L'analyse du $T_1$

Pour quantifier le  $T_1$ , il existe deux stratégies que nous allons détailler :

- l'analyse par carte paramétrique,
- l'analyse par régions d'intérêt (ROI).

La cartographie  $T_1$  ou «  $T_1$  mapping »

Dans le cas de la cartographie, on considère le signal propre à chaque voxel. En chacun des voxel, on procède à l'ajustement d'une fonction modèle permettant l'extraction de la valeur de  $T_1$  spatialement correspondante. Il s'agit d'une représentation paramétrique du  $T_1$  obtenu en chacun des pixels.



**Figure 2.10 :** Principe de cartographie  $T_1$  du myocarde à partir de l'échantillonnage d'une courbe de repousse après inversion (séquence MOLLI). 11 images sont acquises à 11 temps d'inversion différents. Pour chaque voxel, on ajuste la fonction modèle ( $y = A - B \cdot \exp(-t/T_1^*)$ ), puis la correction à l'intensité du voxel en fonction du temps d'inversion. On obtient une valeur de  $T_1$  par voxel, ou cartographie  $T_1$ . Adapté de [2].

La méthode de cartographie possède l'avantage de fournir une valeur de  $T_1$  par voxel. Elle permet donc la visualisation et la discrimination spatiale précise des mesures. Cependant, elle est très sensible et moins robuste que les méthodes traitant de plus grandes zones comme la segmentation cardiaque proposée ci-dessous.

#### La segmentation cardiaque

A l'échelle du voxel le signal peut être corrompu par différents facteurs :

- le bruit (dans les cas de faible SNR par exemple),
- le mouvement (comme pour les voxels appartenant à la paroi libre du VG),
- des effets de volume partiel aux interfaces (comme pour les voxels situés à proximité de l'endocarde).

Nous pouvons nous affranchir de ces éléments perturbateurs de mesure en moyennant le signal sur un grand nombre de voxels. Pour cela, nous traçons des ROI. Dans le plan petit-axe, le myocarde est découpé en plusieurs segments selon un modèle communément admis et utilisé par la communauté scientifique. Il s'agit du modèle AHA illustré ci-dessous [45]:

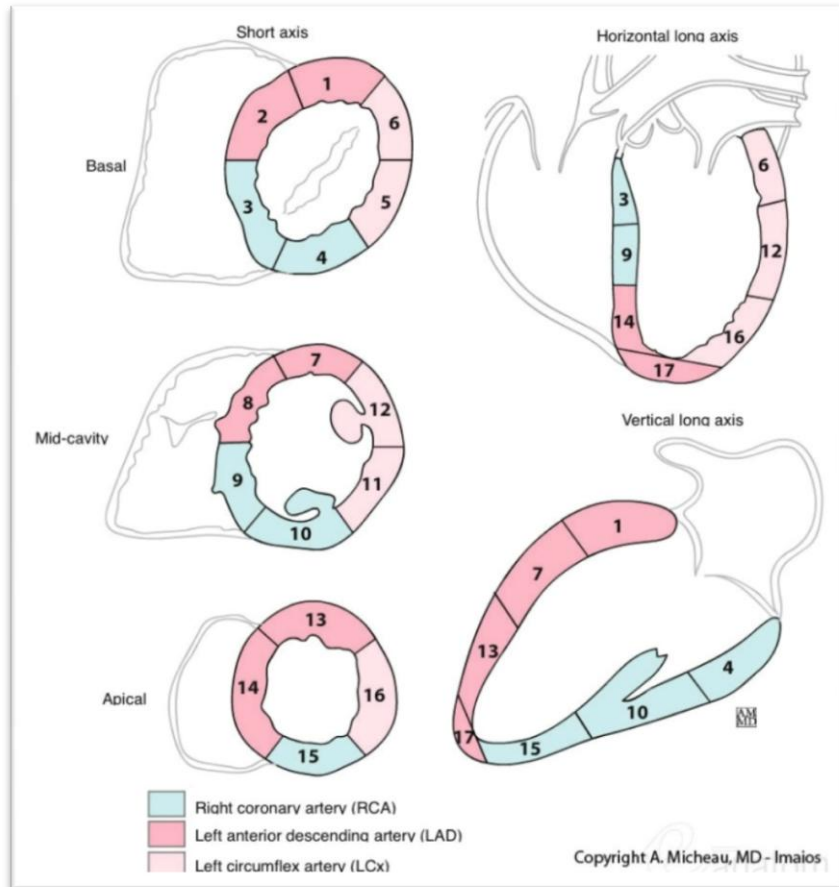


Figure 2.11 : Segmentation du myocarde selon le modèle AHA<sup>11</sup>.

Il arrive que ce modèle soit encore subdivisé pour mener une analyse plus fine [46].

On calcule ensuite la valeur moyenne du signal à l'intérieur de chacune des ROI et c'est sur ces données moyennées que l'on ajuste notre fonction modèle afin d'extraire le paramètre  $T_1$ .

Une fois le modèle choisi, on procède à l'ajustement de notre fonction modèle sur nos données expérimentales au moyen d'une méthode des moindres carrées basée sur l'algorithme de Levenberg-Marquardt [47]. Cette méthode renvoie en paramètres de sortie l'estimation des paramètres de la fonction modèle utilisée. Il donne aussi le  $R^2$  ou bien les matrices de covariance associées au modèle.

Les données ont pu être analysées à partir d'une interface MATLAB<sup>®</sup> originellement créée par L. Hamen pour du post traitement  $T_2$ . Nous l'avons en grande partie modifiée de manière à y traiter nos données  $T_1$ . Elle est présentée ci-dessous :

<sup>11</sup> <https://www.imaios.com>

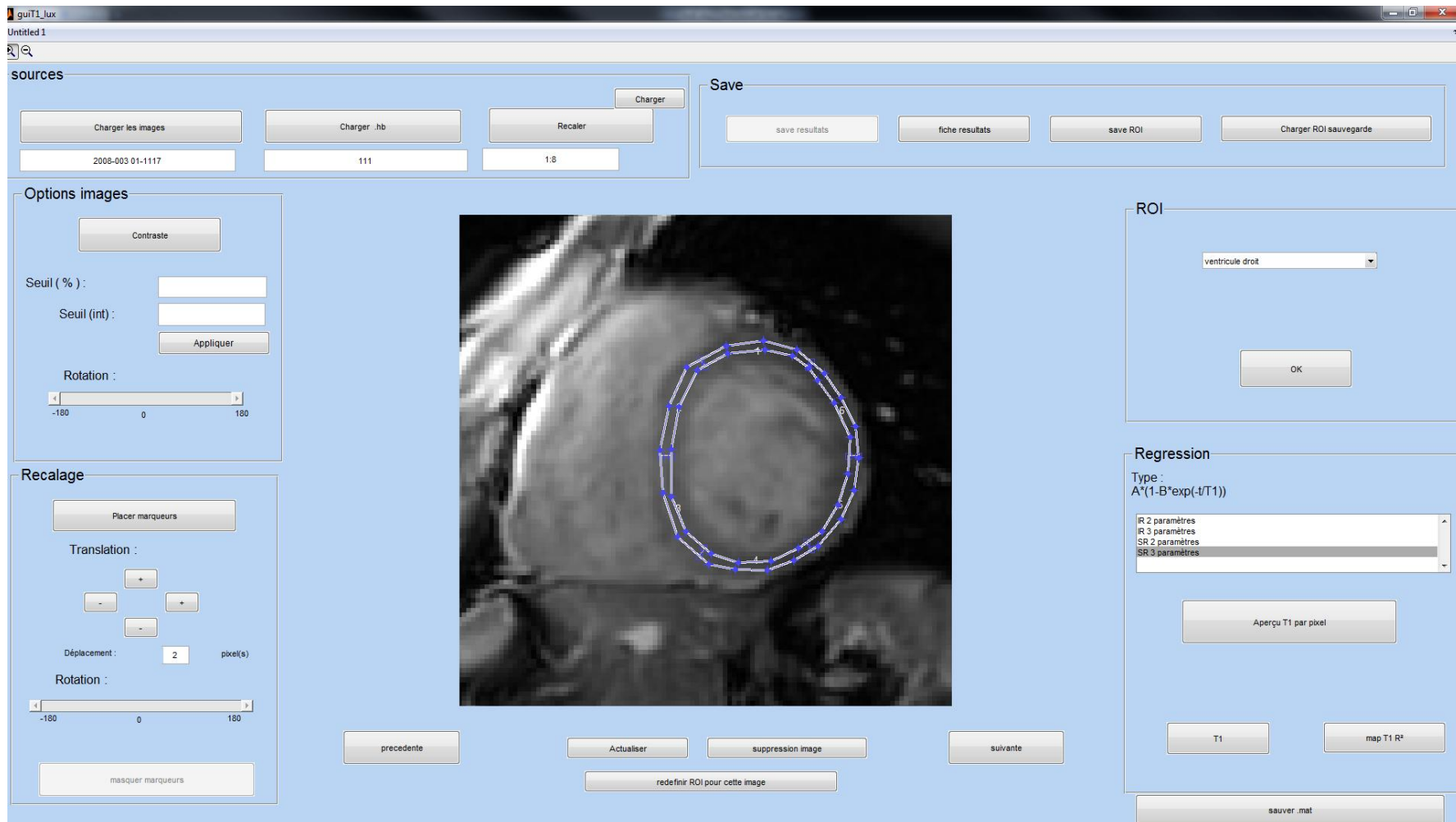


Figure 2.12 : Interface de calcul du  $T_1$  sur le myocarde.

#### 2.2.3.4 Les outils statistiques d'évaluation de la mesure du $T_1$

Une fois la mesure effectuée, il est important de pouvoir l'évaluer. Pour cela, on se sert de critères d'évaluation statistiques.

On prend par exemple le  $R^2$  du modèle pour caractériser l'écart entre les données réellement mesurées (nos données) et les valeurs données par l'ajustement sur la fonction modèle choisie. Ce coefficient est très intéressant. Cependant, son utilisation est à prendre avec précaution. En effet, ajouter à notre modèle à deux paramètres un troisième paramètre permet d'améliorer notre  $R^2$  mais risque de rendre nos mesures plus bruitées.

Pour procéder à des comparaisons de plusieurs mesures, qu'elles soient effectuées avec la même méthode ou non, des outils statistiques comme le calcul de la moyenne et de l'écart type associé sur plusieurs mesures sont souvent utilisés. Ces valeurs caractérisent l'homogénéité des valeurs obtenues.

Une méthode simple de première intention est également la régression linéaire. Elle fournit le coefficient directeur pouvant mettre en évidence un biais entre les deux méthodes et le coefficient de régression pouvant mettre en évidence la corrélation entre les deux méthodes.

On utilise également des diagrammes de Bland-Altman [48] pour mettre en évidence un éventuel biais entre les deux méthodes de mesures.

Le t-test ou test de Student [49] permet quant à lui de confirmer ou rejeter l'hypothèse qui postule qu'il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des deux mesures. Leur utilisation suppose une distribution normale (ou gaussienne) de la variable quantitative. Pour caractériser la reproductibilité temporelle ou spatiale de mesure, nous avons utilisé le coefficient de variation (CoV) défini par le rapport écart type sur la moyenne correspondante.

Cependant, lors de mesures *in vivo*, un nombre suffisant de répétitions des mesures visant à obtenir une distribution normale est complexe. On peut alors utiliser des tests non paramétriques comme par exemple les tests de permutations [50] ou bien le test de Wilcoxon [51] pour caractériser nos données.

## 2.3 Un état de l'art des techniques quantitatives du $T_1$ en IRM cardiaque

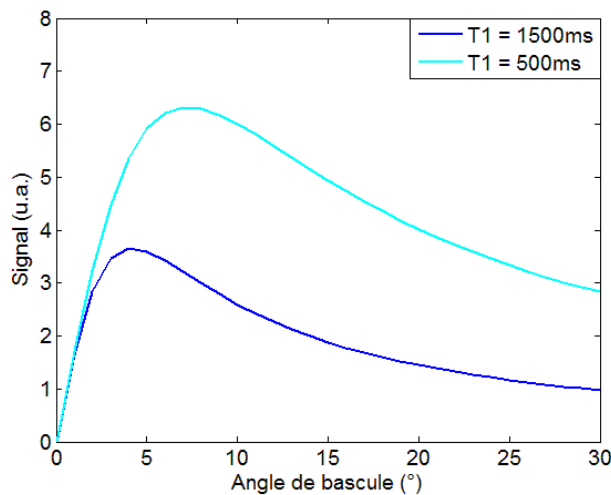
Il existe en IRM cardiaque différentes méthodes pour mesurer le  $T_1$  que nous allons décrire dans ce paragraphe. Aucune d'elles, aujourd'hui, n'arrive à mesurer à la fois de façon précise et reproductible la vraie valeur du  $T_1$  du myocarde et du sang.

Nous distinguerons les méthodes fondées sur différents modes de mesures :

- méthode des angles variables et autres méthodes.
- méthodes de préparation-récupération : inversion et saturation.

### 2.3.1 La méthode des angles variables (VFA) et autres méthodes

La méthode des VFA est une méthode de mesure du  $T_1$  3D initialement proposée par M. Chen en imagerie cérébrale [52]. Sa faisabilité en imagerie cardiaque a été démontrée au sein du laboratoire IADI par H. Clique lors de ses travaux de thèse [53]. Cette méthode est à la fois synchronisée sur l'ECG mais aussi sur cycle respiratoire. Il s'agit de répéter trois fois l'acquisition de séquences 3D FSPGR avec trois angles de bascule différents ( $\alpha_1=2^\circ$ ,  $\alpha_2=5^\circ$  et  $\alpha_3=11^\circ$ ). Elle s'effectue donc en respiration libre. Elle possède l'avantage d'être disponible chez tous les constructeurs. Pour être en mesure de couvrir entièrement le myocarde avec cette méthode, nous avons recours à la double synchronisation. L'acquisition est faisable mais au prix d'un temps d'acquisition très long. Cette méthode est basée sur l'échantillonnage de la courbe du signal de la séquence *fspgr* en fonction de l'angle de bascule  $\alpha$  aisément linéarisable (relations ci-dessous (2.18)):

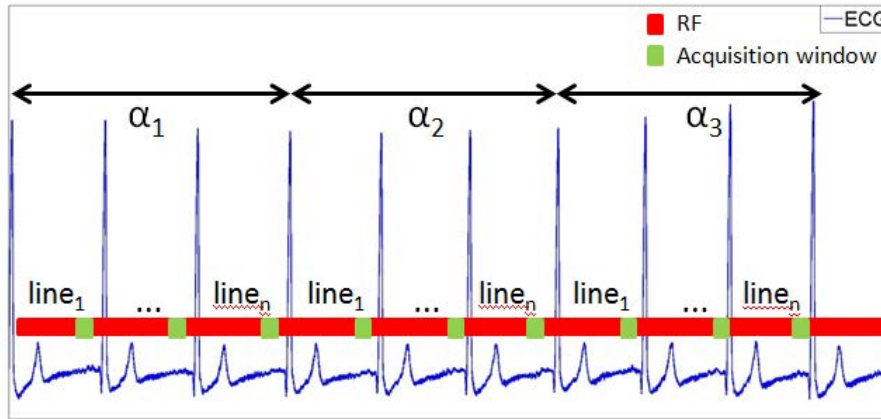


**Figure 2.13** : Evolution du signal en fonction de l'angle de bascule pour deux tissus ayant des  $T_1$  différents : 500 ms et 1500 ms.



$$S(\alpha_i) = M_0 \frac{\sin \alpha_i \left(1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right)\right)}{1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right) \cos \alpha_i} \quad (2.18)$$

$$\frac{S(\alpha_i)}{\sin \alpha_i} = \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right) \frac{S(\alpha_i)}{\tan \alpha_i} + M_0 \left(1 - \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right)\right)$$



**Figure 2.14 :** Diagramme d'acquisition de 3D FSPGR avec trois angles de bascule différents. En pratique, les trois acquisitions sont faites l'une après l'autre.

La méthode des VFA présente une forte sensibilité aux inhomogénéités de champ  $B_1$ . Pour y pallier, une correction a été proposée par M. Cheng [52]. Elle se base sur l'acquisition supplémentaire d'une carte  $B_1$ . La correction, valable pour de faibles angles de bascule, repose sur la connaissance de l'erreur de  $T_1$  induite par l'erreur de  $B_1$  mesurée.

Le *Fingerprinting* [54] est une toute nouvelle méthode basée sur l'acquisition de signaux dont on fixe aléatoirement les paramètres tels que le TR, TE, FA etc ... que l'on compare ensuite à un dictionnaire préexistant de profils de signaux générés avec les différentes combinaisons de paramètres. De là, on peut en déduire les paramètres quantitatifs  $T_1$ ,  $T_2$  et  $M_0$  simultanément. D'abord développée pour l'imagerie neurologique, elle a tout récemment pu être appliquée en imagerie cardiaque [55] et donne des résultats très prometteurs.

L'avantage majeur de cette technique est la possibilité de faire le  $T_1$  mapping du myocarde en entier en une seule apnée.

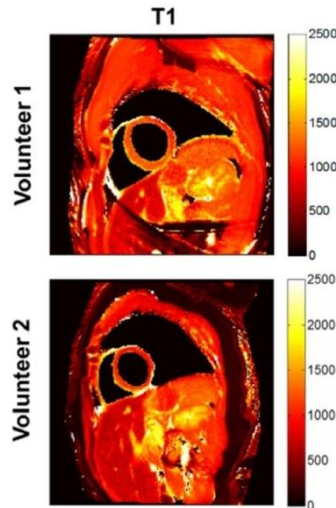


Figure 2.15 : Exemple de cartes de  $T_1$  (en ms) acquises avec la méthode fingerprinting [56].

### 2.3.2 Les méthodes de préparation-récupération

Des méthodes de préparation-récupération existantes, l'inversion-récupération est la plus largement utilisée. On acquiert les images en *single-shot*, ce qui signifie que l'espace k est rempli en une seule fois au sein d'un même cycle cardiaque. Ce choix ne permet pas d'obtenir de résolution spatiale très bonne car le temps d'acquisition, *i.e.* le nombre de lignes qu'il est possible d'acquérir est très limité. En général, on fixe la durée de la fenêtre d'acquisition à 200 ms. Au-delà de ce seuil, le risque de mouvement intra acquisition est accru, le risque d'artéfacts et de flou sur l'image l'est donc également.

#### 2.3.2.1 L'inversion-récupération

Ces méthodes consistent à échantillonner la courbe de repousse de l'aimantation après inversion *i.e.* bascule à  $180^\circ$  de  $M_z$ . Selon les contraintes temporelles imposées, différentes techniques sont employées.

*La méthode gold standard : l'Inversion Récupération en Spin Echo (IR-SE)*

La séquence IR-SE est utilisée lorsque nous souhaitons une mesure précise et que le temps n'est pas imparti. Il est nécessaire d'acquérir un nombre suffisant d'images à des temps d'échantillonnage différents, appelés TI, pour être ensuite en mesure de calculer par un ajustement les points à la courbe théorique du signal en fonction du temps d'inversion. A chaque point de mesure, il est conseillé, pour une mesure idéale de répéter le motif de lecture le nombre suffisant de fois pour remplir l'espace k ligne par ligne.

Cette méthode ne peut donc être appliquée en imagerie cardiaque à cause des contraintes temporelles. Cependant, elle demeure la méthode de mesure de référence utilisée *in vitro* en IRM pour quantifier le  $T_1$ , c'est pourquoi nous l'utilisons sur objets tests à titre de référence.

Les méthodes Look-Locker : MOLLI

Les méthodes Look-Locker (LL) décrites en 1970 par D. C. Look and D. R Locker [4] sont basées sur l'échantillonnage multiple des courbes de repousse de l'aimantation longitudinale après préparation. Par échantillonnage multiple, on entend l'acquisition de plusieurs échantillons sur une seule et même expérience de préparation-récupération. C'est le cas de la séquence MOLLI [5] désormais très largement répandue et utilisée. A la différence de la IR-SE, les séquences de type LL sont constituées de blocs d'acquisition. Ci-dessous Figure 2.16, est donné l'exemple de la séquence MOLLI (3(3)3(3)5) originellement décrite. Elle est constituée de trois blocs d'acquisition composés d'une impulsion d'inversion suivie de l'acquisition d'un groupe d'images. Dans le premier bloc, on acquiert d'abord trois images suite à l'inversion, dans le second à nouveau trois images et dans le dernier cinq images. Pour effectuer des mesures quantitatives, il est essentiel que l'aimantation soit la même avant chaque impulsion d'inversion. Cela peut être obtenu : soit en créant un état stable connu (*steady state*), soit en permettant à l'aimantation de repousser à son état d'équilibre thermique. A cause de la variabilité du cycle cardiaque, il n'est pas possible de créer d'état stable. Le choix fait ici, est de laisser trois cycles cardiaques entre chaque bloc afin de laisser le temps à l'aimantation longitudinale de repousser avant le bloc suivant. Chaque bloc est décalé par rapport au précédent de 80 ms aboutissant à l'acquisition de 11 images avec 11 temps d'inversion différents.

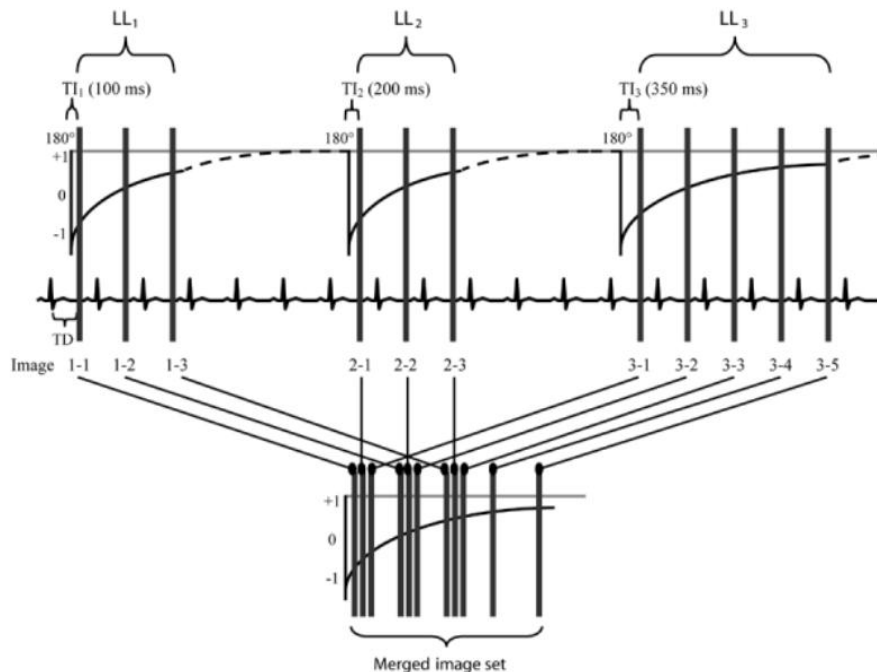


Figure 2.16 : Schéma de la séquence MOLLI classique (3(3)3(3)5). Adapté de [5].

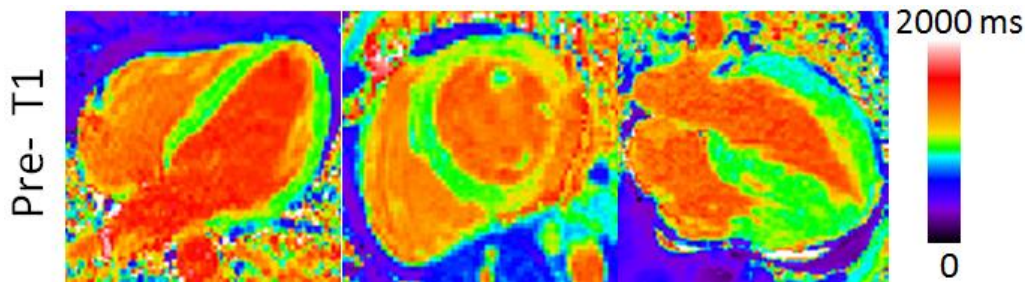
MOLLI est une méthode qui permet d'obtenir une bonne densité d'échantillons sur la courbe de relaxation en dépit des contraintes de synchronisation avec les mouvements cardiaques pour des valeurs de  $T_1$  longs et courts (après injection d'AC).

L'équation du signal approximée décrivant cette mesure est la suivante :

$$S(T_i) = A - B \exp\left(\frac{-T_i}{T_1^*}\right) \quad (2.19)$$

Le temps mesuré  $T_1^*$  est appelé  $T_1$  apparent. On sait que cette valeur est faussée due aux multiples perturbations du phénomène de repousse imposé par les multiples lectures. Une valeur de  $T_1$  peut ensuite être estimée en appliquant aux valeurs de  $T_1^*$  obtenues le facteur correctif donné ci-dessous, appelé souvent correction Look-Locker [57]:

$$T_1 = T_1^* * \left(\frac{B}{A} - 1\right) \quad (2.20)$$



**Figure 2.17 :** Exemple de cartes de  $T_1$  obtenues dans les trois plans anatomiques cardiaques avant injection de produit de contraste avec la technique MOLLI à 1,5T. Sur la coupe petit-axe, on observe une zone fibrosée sur la paroi libre du myocarde dont la présence est caractérisée par une augmentation du  $T_1$ . Adapté de [58].

Ces méthodes mesurent en réalité non pas le  $T_1$  vrai, ni même le  $T_1^*$  i.e. le  $T_1$  apparent obtenu lorsque l'on joue après inversion en permanence des impulsions FSPGR (FLASH [57]), mais une approximation de ce dernier. Cette correction se base sur différentes approximations discutables et discutées [59]. La lecture est en *bssfp* dans MOLLI alors que cette correction s'applique à une séquence de type FSPGR. Cette méthode possède les avantages d'être assez courte (durée de l'acquisition  $\sim 17$  bpm) et très reproductible avec un coefficient de variation de 5,4% [60]. Cependant, elle sous-estime la valeur du  $T_1$  systématiquement de l'ordre de 5-10-15% selon les études [5, 61–63] et est sensible au rythme cardiaque. De nombreuses études d'optimisation du schéma d'acquisition ont été menées (Tableau 3.1) sans qu'un consensus ne soit établi quant au choix des paramètres optimaux. Les paramètres qui peuvent être optimisés sont nombreux : le nombre d'inversions jouées (2 [64–66] ou 3 [5]), le nombre d'images acquises par expérience d'inversion récupération, le temps d'attente du retour à un

pseudo équilibre (il se compte en nombre de battements cardiaques ou bien en secondes), le temps d'inversion minimal et l'incrément temporel entre le temps d'inversion d'images acquises lors de deux inversions consécutives (80ms,100ms). Voici deux optimisations majeures apportées au schéma MOLLI initialement proposé :

- Chez les patients ayant une fréquence cardiaque élevée, les 3 battements cardiaques sont insuffisants pour permettre le retour à l'équilibre de l'aimantation. A titre d'exemple, la durée de 3 battements à une fréquence cardiaque de 90 bpm est de 2s. Le  $T_1$  du myocarde à  $3T$  est d'environ 1200 ms (cf. Tableau 3.2). En considérant qu'un temps d'attente de  $2,5-3T_1$  est nécessaire au retour à l'équilibre de l'aimantation, il devrait valoir dans cet exemple au minimum 3-3,6s. Afin de rendre la séquence insensible à la fréquence cardiaque et ses variations, l'utilisation d'un temps fixe de 3 secondes au lieu des 3 battements cardiaques a donc été proposée [64].

- De même, chez certains patients, la durée d'acquisition de la MOLLI classique (17 battements cardiaques, soit 17s chez un patient ayant une fréquence cardiaque de 60 bpm) demeure trop longue à tenir en apnée. Une version raccourcie de cette séquence, appelée ShMOLLI, a donc été proposée afin de réduire la durée d'acquisition à 9 battements cardiaques [67]. Son utilisation a abouti à des mesures de  $T_1$  de l'ordre de celles obtenues avec MOLLI.

Schémas MOLLI	Références
«MOLLI classique» 3(3)3(3)5	[5]
3(3)5	[30, 68]
5(3)3	[66]
2(2)2(2)4	[30]
4(1)3(1)2	[29]
5(3s)3	[64, 65]
4(1s)3(1s)2	[64]
ShMOLLI 5(1)1(1)1	[67]

Tableau 3.1 : Schémas MOLLI publiés dans la littérature.

Les méthodes de préparation récupération basées sur la saturation-récupération se sont développées plus tard.

### 2.3.2.2 Saturation-récupération

Les méthodes Look-Locker : MLLSR

La séquence MLLSR (Modified Look-Locker Saturation Recuperation) [69] est la version Look-Locker en saturation-récupération. Elle présente donc les mêmes

caractéristiques que MOLLI à l'exception de la contrainte de retour à l'équilibre nécessaire entre chaque expérience de saturation récupération.

En effet, à chaque expérience de saturation-attente-acquisition, la courbe de repousse repart de zéro. On s'affranchit donc de l'historique de l'aimantation. Ce qui n'est pas le cas lorsque l'on utilise une impulsion RF d'inversion comme impulsion de préparation, et qu'il faut alors attendre le retour à l'équilibre thermique avant de pouvoir répéter l'expérience dans les mêmes conditions.

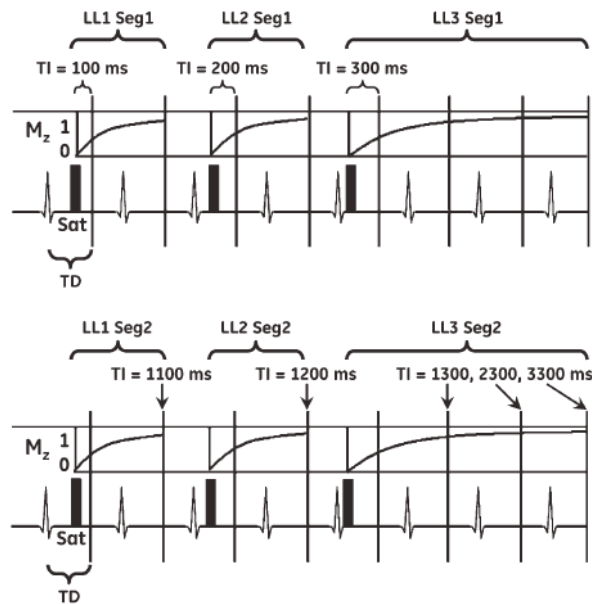
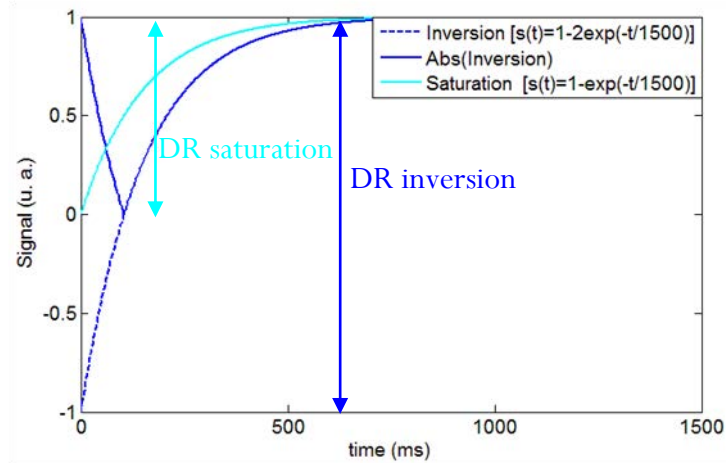


Figure 2.18 : Diagramme de la séquence MLLSR [69].

D'après la littérature, la variabilité de mesure du  $T_1$  est inversement proportionnelle à l'amplitude de signal parcouru aussi appelée *Dynamic Range* (DR) [70]. On a donc :

$$\sigma_{T_1} \propto \frac{1}{DR} \quad (2.21)$$

On s'attend donc à avoir une variabilité de mesure du  $T_1$  deux fois plus importante que lorsqu'une inversion est utilisée comme par exemple dans la séquence MOLLI.



**Figure 2.19 :** Exemple de courbes d'inversion- récupération et de saturation-récupération dans le cas idéal avec un  $T_1=1500$ ms. Le dynamic range (DR) parcouru par le signal en inversion est deux fois celui parcouru en saturation.

#### Les méthodes : SASHA et SMART<sub>1</sub>Map

Les séquences SASHA [46] et SMART<sub>1</sub>Map [6], plus récemment développées, proposent un schéma d'acquisition qui diffère des schéma Look-Locker en un point majeur. Un seul échantillon est mesuré par expérience de saturation récupération limitant ainsi au maximum l'impact que peuvent avoir des mesures répétées sur la courbe de repousse effectivement échantillonnée. Au contraire, dans la séquence MOLLI, on acquiert jusqu'à cinq images lors d'une seule expérience d'inversion récupération.

#### SASHA

La séquence SASHA acquiert, en tout début, une image sans préparation correspondant à un temps théorique de repousse infinie. Elle acquiert ensuite sept images à des temps de saturation variants inférieurs à la durée d'un cycle cardiaque.

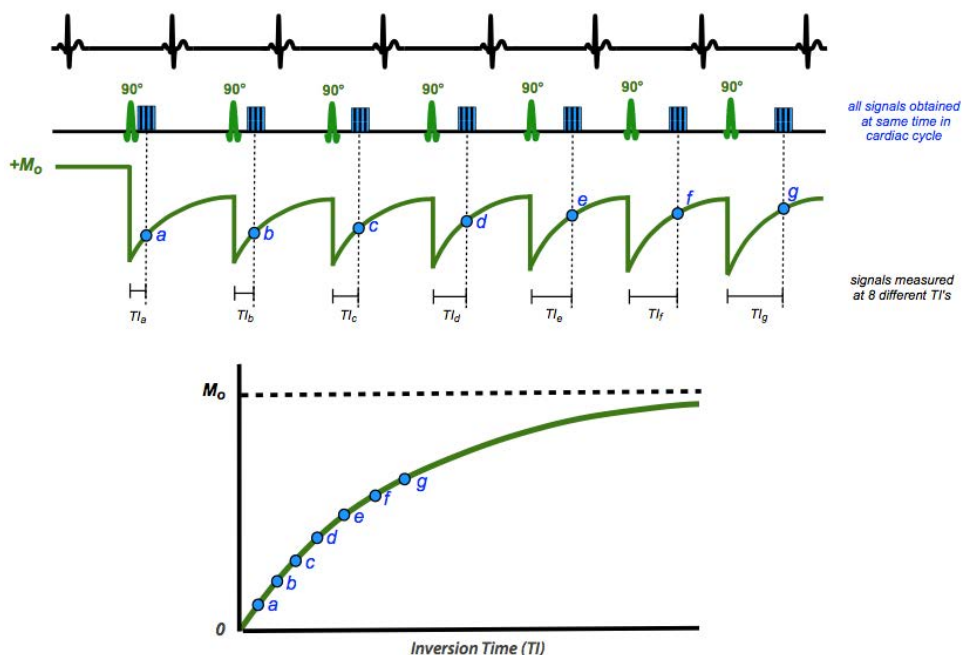


Figure 2.20 : Diagramme de la séquence SASHA<sup>12</sup>.

### SMART<sub>1</sub>Map

Cette séquence s'inspire très largement de la séquence développée par Chow précédemment présentée [46] appelée SASHA.

Le même point additionnel est acquis au tout début d'acquisition, avant la première impulsion de saturation, correspondant à un temps de repousse théorique infini et noté  $T_{\infty}$ . Le diagramme chronologique pour un schéma d'acquisition en *single-shot* de type 1-1-1-2-3-4 avec SMART<sub>1</sub>Map est présenté ci-dessous Figure 2.21. Le premier point acquis est celui sans préparation. L'ajout notable par rapport à cette dernière est qu'elle permet l'acquisition de temps de saturation supérieur à la durée d'un cycle cardiaque ( $T_{RR}$ ) comme l'illustre la Figure 2.21. Elle permet donc de remplir la condition selon laquelle un bon échantillonnage inclut l'acquisition d'un temps de saturation valant 2,5-3 fois la valeur du  $T_1$  mesuré. A titre de rappel, les  $T_1$  du sang et du myocarde à 1,5-3T dépassent 1000 ms. Les chiffres 1-1-1 signifient que trois images seront acquises avec des TS compris entre la durée minimale fixée par l'utilisateur, appelée *Prep Time*, et notée TP, et le paramètre appelé *Trigger Delay*, fixé lui aussi par l'utilisateur, et noté TD. Ces TS seront donc inférieurs à  $T_{RR}$ . Le chiffre 2 signifie qu'une image sera acquise avec un TS égal à  $TD+T_{RR}$ . Le chiffre 3 signifie qu'une image sera acquise avec un TS égale à  $TD+2*T_{RR}$ , et

<sup>12</sup> <http://mri-q.com/t1-mapping.html>



ainsi de suite. La durée d'acquisition étant limitée par l'apnée, il nous est permis d'acquérir seulement un nombre fini d'échantillons.

Il est important de noter que les temps de saturation TS sont estimés avant le début de l'acquisition à partir du cycle cardiaque moyen du sujet. Lors de l'acquisition, afin de prendre en compte la variabilité RR qui intervient, les vrais TS sont enregistrés en temps réels puis restitués à la fin de l'acquisition dans les champs DICOM.

Deux modules principaux constituent donc la séquence : la préparation du signal et la lecture. Nous allons les décrire plus en détails dans la suite.

*Le module de préparation : une saturation*

Suite à la détection d'un pic QRS, ou plutôt de l'onde R de l'ECG, le module de saturation est déclenché de sorte à être séparé d'un temps TS du remplissage de la ligne centrale de l'espace k par le module de lecture des données. Le choix de la phase cardiaque imagée se fait au travers du choix du paramètre TD, *Trigger Delay*, que l'on fixe en diastole ( $\sim 400$  ms) afin d'obtenir le moins de mouvement possible du VG.

Un gradient de champ magnétique selon Oz, aussi appelé *crusher*, est joué directement après celle-ci (non symbolisé sur le schéma ci-dessus) de sorte à déphaser les spins dans le plan transversal, et donc à obtenir une aimantation nulle dans le plan transversal.

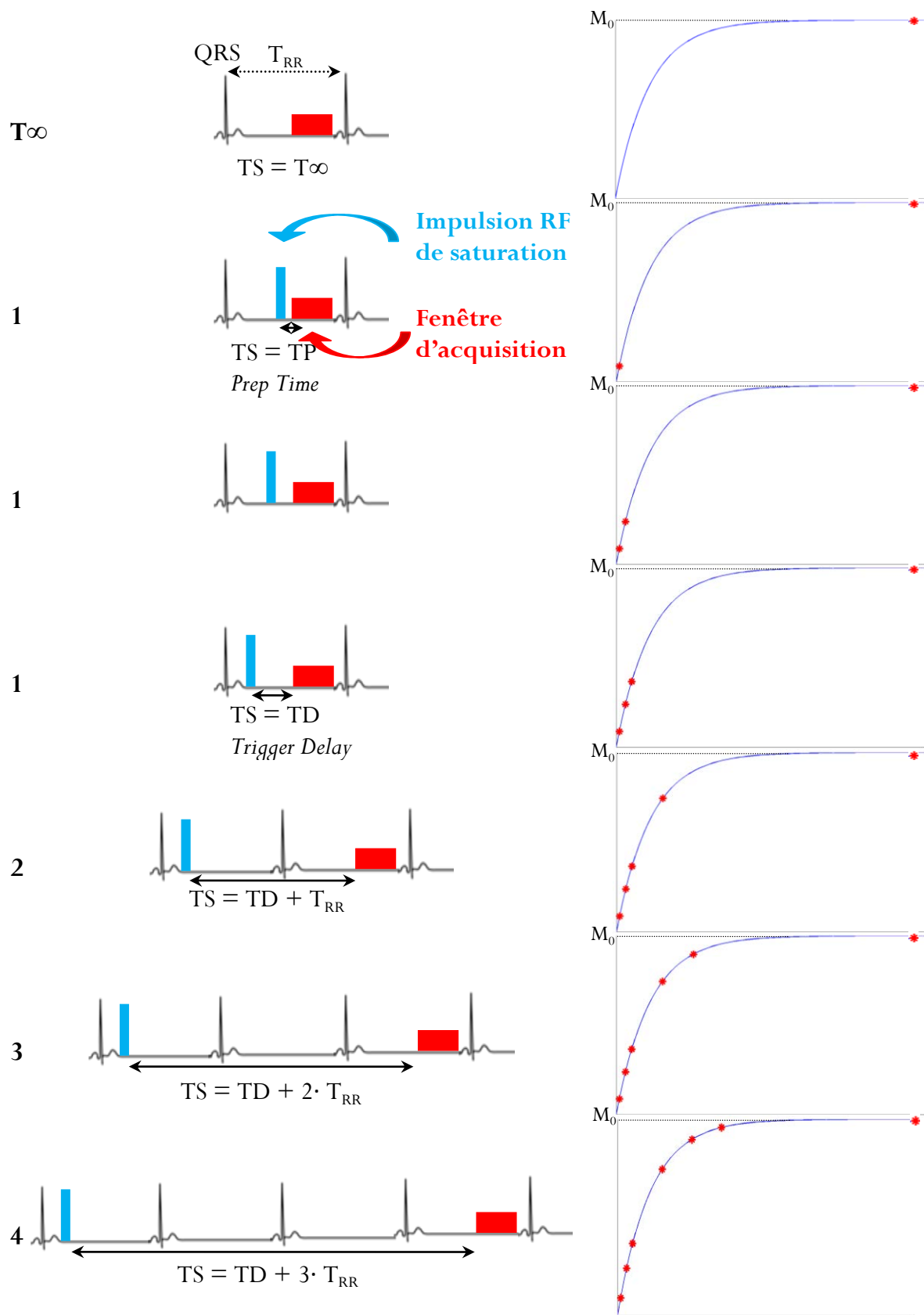


Figure 2.21 : Diagramme de la séquence SMART<sub>1</sub>Map dans le cas d'un schéma 1-1-1-2-3-4.

Le module de lecture : *bssfp*

Différents modules de lecture peuvent être utilisés pour remplir l'espace  $k$  après avoir joué le module de préparation. Dans le cas idéal, le contraste de l'image acquise ne serait produit que par l'impulsion de préparation et le module de lecture ne devrait introduire aucun contraste additionnel. Le choix pour la séquence s'est porté sur un module d'écho de gradient *balanced steady state free precession (bssfp)*. Ce module est très sensible aux offsets de fréquence, *i.e.* différence de fréquence entre la fréquence du champ RF et celle locale de précession des protons. L'intérêt d'utiliser ce module est qu'il est rapide et qu'il conserve la pondération imposée par la préparation.

A la toute fin de ce module de lecture un *crusher* est joué en Oz de sorte à déphaser les spins avant la nouvelle impulsion de saturation.

D'autres séquences basées sur l'échantillonnage de courbes de repousse ont été développées en parallèle de ces travaux au sein de différentes équipes de recherche internationales :

- AIR [71] et une autre qui propose à la fois la mesure de  $T_1$  et  $T_2$ , séquences basées sur le principe de saturation récupération,
- SAPPHIRE [72], séquence hybride basée à la fois sur le principe d'inversion récupération et sur celui de saturation récupération,
- STONE [71][72], séquence basée sur le principe d'inversion récupération appliqué à travers différentes coupes.

$T_1$ Myocarde (ms)					
Natif sain	Natif malade	Post Gd sain	Post Gd malade	Méthode	Références
<b>1,5T</b>					
974,1±622,7 ms	-	-	-	MOLLI	[30]
963 ms	1144 ms (amyloïdose)	544 ms	503 ms	MOLLI	[75]
[960 ± 16ms- 987 ± 17ms]	[1113 ± 272 ms-1163 ± 266 ms]	[630 ± 70ms- 543 ± 100ms]	[515 ± 86ms-455 ± 126ms]	MOLLI	[76]
1052 ± 41 ms - 1058 ± 48 ms	-	-	-	MOLLI	[77]
959 ± 56 ms - 948 ± 54 ms	-	-	-	ShMOLLI	[77]
1202 ± 56ms- 1210 ± 76ms	-	-	-	SASHA	[77]
1212 ± 56ms- 1216 ± 46ms	-	-	-	SAPPHIRE	[77]
965 ± 38ms	-	-	-	ShMOLLI	[33]
962 ± 25ms	-	-	-	ShMOLLI	[78]
966 ± 48 ms	-	-	-	ShMOLLI	[67]
976 ± 46 ms	-	-	-	MOLLI	[67]
1170 ± 9ms	1200 ± 32ms	-	-	SASHA	[46]
1087 ± 35ms	-	-	-	STONE	[74]
1010 ± 36ms	-	-	-	MOLLI	[74]
<b>3T</b>					
1115 ± 10ms	-	-	-	Inversion récupération In vivo	[79]
1347 ± 37 ms	-	-	-	MOLLI	[80]
1198 ± 46ms	-	-	-	MOLLI	[71]
1501 ± 69ms	-	-	-	AIR	[71]
~1500 ms	-	-	-	2D Turbo Flash	[81]
1166 ± 60 ms	-	-	-	ShMOLLI	[67]
1169 ± 45ms	-	-	-	MOLLI	[67]
1341 ± 42ms	-	-	-	VFA	[82]

**Tableau 3.2 :** Valeurs de  $T_1$  du myocarde à 1,5T et 3T, avant et après injection, chez sujets sains et chez sujets malades publiées dans la littérature avec différentes techniques de mesure du  $T_1$  cardiaque. Les valeurs de  $T_1$  sont plus élevées en présence de fibrose.

T <sub>1</sub> Sang sujets sains (ms)			
1.5T	3T	Méthode	Références
1441 ± 120 ms	1932 ± 85 ms	Transfert d'aimantation Ex vivo	[12]
-	1550 ± 85 ms	Inversion récupération	[79]
-	1852 ± 104 ms	Inversion récupération rapide	[83]
-	2076 ± 125 ms	MOLLI	[80]
-	[1410 ± 65 ms-1434 ± 50 ms]	MOLLI	[76]
1482,8 ± 688,3 ms	-	MOLLI	[30]
1531 ± 26 ms-1429 ± 21ms	1631 ± 94 ms-1618 ± 30 ms	Look-Locker EPI précédée d'inversion récupération	[84]
1535 ± 76 ms	-	ShMOLLI	[78]
1509 ms	-	MOLLI	[75]
-	1980 ± 123 ms	AIR	[71]
-	1621 ± 125 ms	MOLLI	[71]

**Tableau 3.3 :** Valeurs de  $T_1$  du sang humain à 1,5T et 3T publiées dans la littérature avec différentes techniques de mesure du  $T_1$  cardiaque.

Nous avons montré que différentes approches permettent la mesure du  $T_1$  du myocarde et du sang. Nous avons choisi comme outil principal de mesure du  $T_1$  dans nos travaux, la séquence SMART<sub>1</sub>Map nouvellement proposée par General Electric, car elle présentait les atouts répondants au cahier des charges établissant les critères d'une bonne méthode de mesure du  $T_1$  : insensibilité au rythme cardiaque, rapidité, mesure plus juste du  $T_1$  vrai. Ce choix a également été guidé par la collaboration du laboratoire avec ce constructeur. Nous avons donc commencé nos travaux de thèse par son étude et sa caractérisation sur les deux imageurs disponibles au sein du laboratoire 1,5T et 3T.

## Partie II

### Mesure du $T_1$ en IRM cardiaque : méthodologie et mise en œuvre

Dans cette seconde partie, nous présenterons d'abord les travaux de caractérisation de la méthode de mesure appelée « SMART<sub>1</sub>Map » à 1,5T et 3T. Enfin, nous exposerons les optimisations apportées à cette séquence permettant de la rendre robuste et applicable à 3T.



# Chapitre 3

Caractérisation d'un outil de mesure du  $T_1$  en IRM  
cardiaque





## 3 Caractérisation d'un outil de mesure du $T_1$ en IRM cardiaque

Dans ce chapitre, nous allons décrire comment à partir d'outils initialement présents au laboratoire, et particulièrement le prototype de séquence de  $T_1$  *mapping* General Electric (GE) appelé SMART $_1$ Map, nous avons mis en application une méthode de mesure du  $T_1$  en imagerie cardiaque à 1,5T et 3T.

### 3.1 Caractérisation de la séquence SMART $_1$ Map à 3T

Dans ce paragraphe, nous allons présenter d'abord les deux études mises en œuvre visant à caractériser notre séquence comme outil de mesure du  $T_1$  à 3T.

L'ensemble des mesures décrites dans ce chapitre ont été réalisées sur un IRM 3T (HDxt, GE Healthcare, WI, USA). De même que dans le chapitre précédent, l'antenne corps a été utilisée en émission tandis qu'une antenne cardiaque 8 canaux a été utilisée en réception.

#### 3.1.1 Comparaison des stratégies d'acquisition *two-shots* versus *single-shot* avec la séquence SMART $_1$ Map

La longue durée de la fenêtre d'acquisition en *single-shot* peut générer un flou dû aux mouvements cardiaques durant celle-ci qui pourrait empêcher une mesure de  $T_1$  précise et juste en certaines zones et ainsi limiter la détection de fibrose focale. L'acquisition *multi-shot* avec la séquence SMART $_1$ Map présente donc aussi un intérêt d'étude sur lequel nous nous sommes penchés.

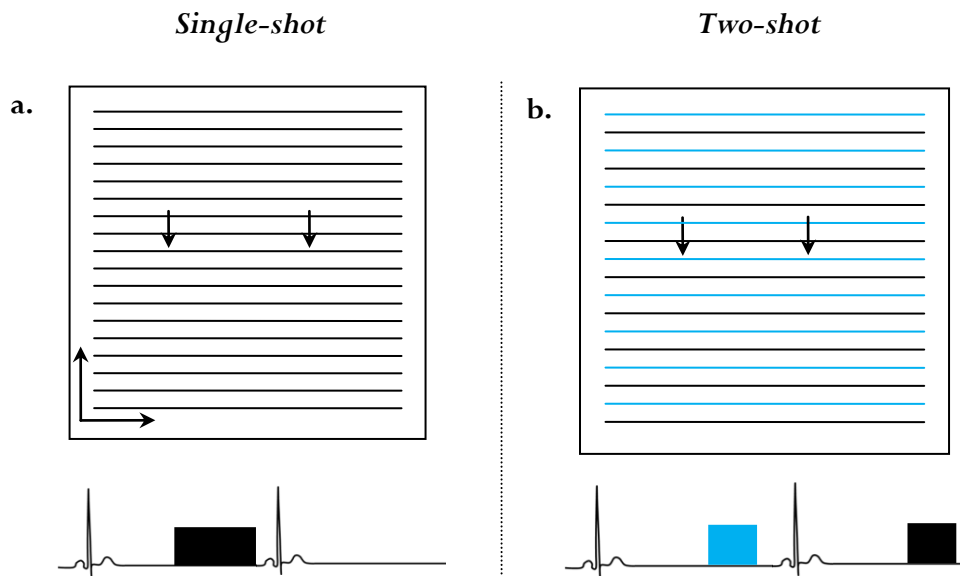
Cette étude a fait l'objet d'une présentation poster à la SCMR 2014 à la Nouvelle Orléans [85].

Avec cette séquence, on souhaite acquérir les données contribuant à la reconstruction d'une seule image par cycle cardiaque. En *single-shot*, on remplit entièrement l'espace k en un cycle cardiaque. Avec une matrice 128\*224, NEX = 0,5, 0,75% phase FOV, on acquiert au final 64<sup>13</sup> lignes de l'espace k. La fenêtre d'acquisition dure 64 fois TR. Cette durée d'acquisition est relativement longue comparée à l'intervalle RR de rythmes cardiaques rapides (intervalle RR de l'ordre de 600 ms pour un rythme cardiaque à 100 bpm par exemple). Dans le cas de rythmes cardiaques élevés, la systole étant une phase quasi incompressible temporellement, c'est la durée de la diastole qui diminue. Il est possible d'utiliser le mode *two-shot* *i.e.* de scinder en deux le remplissage de l'espace k comme illustré ci-dessous (Figure 3.1). Cela a pour effet de multiplier par deux

---

<sup>13</sup> Nombre de lignes effectivement acquises = 128 (résolution en y)\*0.5(NEX)\*0.75(%phase fov)+16 = 64

la durée de l'acquisition. Dans notre cas, il nous permet d'acquérir deux fois 38 lignes, soit 76 lignes, donc d'augmenter la résolution spatiale et de diminuer la durée de la fenêtre d'acquisition. En acquisition *two-shots*, les lignes paires et impaires sont acquises séparément ce qui divise en deux la durée de la fenêtre d'acquisition dans chaque cycle cardiaque mais multiplie par deux la durée totale d'acquisition de l'ensemble des données et donc la durée de l'apnée. Cette stratégie permet d'obtenir une meilleure résolution spatiale, résolution nécessaire aux yeux des cardiologues à des fins diagnostiques, pour visualiser une cicatrice d'infarctus par exemple.



**Figure 3.1 :** a. Acquisition de l'espace  $k$  en *single-shot*, l'ensemble de l'espace  $k$  est acquis en une seule fois pendant un intervalle RR. b. acquisition en *two-shot*, l'espace  $k$  est rempli en deux fois, deux intervalles RR sont donc nécessaires.

### 3.1.1.1 Matériel et méthode

#### Acquisition

Notre étude a été menée sur 6 sujets sains. Nous avons appliqué la séquence SMART<sub>1</sub>Map sur une coupe médio ventriculaire, en petit-axe, en diastole et en apnée.

Les stratégies d'acquisition *single-shot* (matrice 128\*224) et *two-shot* (matrice =160\*224) ont été mises en œuvre. Dans tous les cas, 5 temps de saturation TS ont été acquis allant de 50 ms (le premier étant fixé) à 2966 ms  $\pm$  473 ms (dépendant du rythme cardiaque du sujet).

Nous avons alors considéré dans notre analyse trois jeux de données :

- *single-shot*
- *two-shot*

- *two-shot* plus l'image correspondant au temps de repousse infini acquise durant l'expérience *single-shot* (l'idéal serait de pouvoir acquérir en début de la séquence une image sans saturation en *single-shot* avec la même matrice que celle ensuite acquise en *two-shot*, mais les séquences n'étant pas très flexibles cela n'était pas possible).

#### Post-traitement des données

Le temps de saturation de l'image acquise sans saturation  $T_\infty$  a été fixé à 9900 ms pour procéder à l'ajustement de la fonction modèle à trois paramètres.

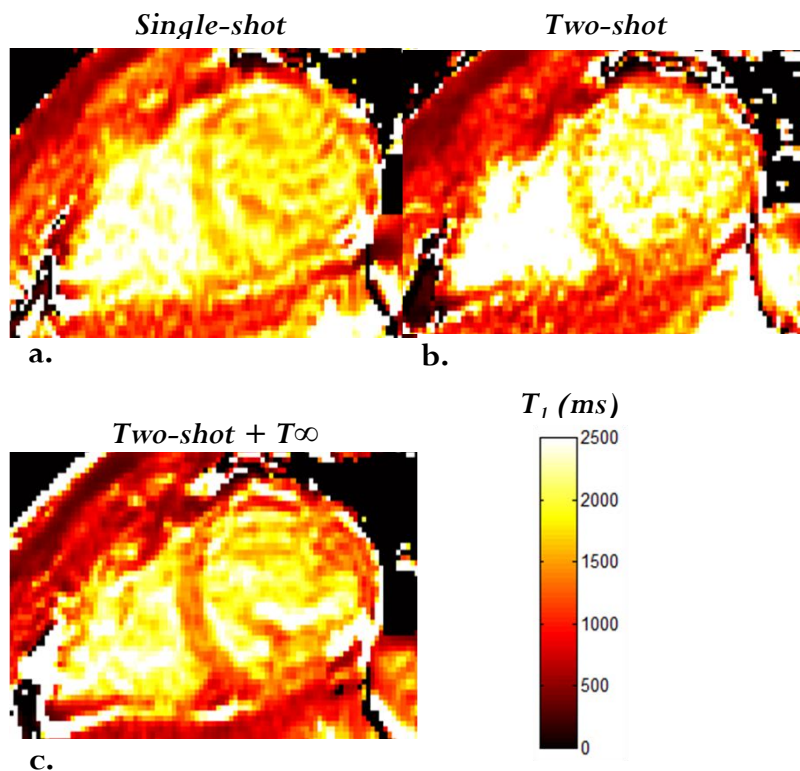
Pour chaque jeu de données ( $n=3$ ) et pour chaque sujet ( $n=6$ ), une carte de  $T_1$  a été générée. La fonction modèle à trois paramètres, décrivant le phénomène de récupération après saturation (cf. 2.3.3.1), a été ajustée aux données.

Sur chaque carte de  $T_1$  obtenue, une seule ROI a été dessinée dans le septum pour notre analyse, afin d'éviter les potentiels artefacts de susceptibilité ou bien les effets de mouvement ou de  $B_1$  pouvant affecter les valeurs de  $T_1$  sur la paroi libre. Dans chacune de ces ROI, le  $T_1$  moyen et l'écart type correspondant ont été calculés. Ensuite, la valeur moyenne de  $T_1$  ( $n=6$ ) par jeu de données ainsi que l'erreur à la moyenne ont été évaluées. L'écart type moyen par jeu de données a également été calculé.

Enfin, les paramètres tels que la durée totale de l'apnée pendant la séquence, la probabilité de flou dans l'image dû à la présence de mouvements cardiaques inter ou intra acquisition et la résolution spatiale ont été évalués afin de comparer les deux stratégies.

#### 3.1.1.2 Résultats

Les cartes de  $T_1$  sur lesquelles le myocarde était le mieux défini appartenaient au jeu de données formé des images acquises en *two-shot* additionné de l'image infinie acquise en *single-shot*. Un exemple est donné Figure 3.2.



**Figure 3.2 :** Cartes de  $T_1$  (en ms) obtenues chez un sujet sain : a. à partir des données single-shot ; b. à partir des données two-shot ; c. à partir de la combinaison des données two-shot plus le point infini.

La valeur moyenne de  $T_1$  mesurée décroît avec l'ajout de l'image infinie au jeu de données two-shot.

	<i>Single-shot</i>	<i>Two-shot</i>	<i>Two-shot plus <math>T_\infty</math></i>
Durée de l'apnée	courte (~12s)	longue (~24s)	longue
Risque de mouvement inter acquisition	basse	haute	haute
Risque de flou (dû à la longueur de la fenêtre d'acquisition)	haute (229ms)	basse (139ms)	basse
Résolution spatiale	basse	haute	haute
Acquisition de l'aimantation d'équilibre ( $T_\infty$ )	oui	non	oui
Valeur moyenne de $T_1$	1771 ms $\pm$ 27 ms	1717 ms $\pm$ 68 ms	1417 ms $\pm$ 21 ms
Ecart type des valeurs de $T_1$ moyen	236 ms	378 ms	199 ms

**Tableau 3.4 :** Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients de chacune des trois stratégies considérées : single-shot, two-shot et two-shot plus  $T_\infty$ .

### 3.1.1.3 Conclusions

En *single-shot*, la durée d'acquisition étant importante, le risque de mouvement cardiaque intra acquisition est accru. S'il intervient, un flou apparait sur l'image acquise. Cette considération laisse supposer que ce mode d'acquisition pourrait flouter les images et limiter la détection de fibrose focale par mesure de  $T_1$  dans le cas de patient à rythme cardiaque élevé.

Avec une durée d'acquisition plus courte, le mode *two-shot* est potentiellement plus robuste quant aux artefacts liés aux mouvements cardiaques pour des rythmes élevés. Cependant, il souffre de sous échantillonnage. La qualité des cartes de  $T_1$  est amoindrie et plus bruitée. En effet, la durée d'acquisition est deux fois plus longue en *two-shot* qu'en *single-shot* pour un schéma d'acquisition donné. On peut donc acquérir moins d'images en *two-shot* en une apnée.

Le fait d'ajouter le point infini  $T_\infty$  acquis dans le mode *one-shot*, dans l'analyse des données *two-shot*, aide à stabiliser le *fit*. La qualité des cartes de  $T_1$  est la meilleure des trois jeux de données comparés. Les mesures de  $T_1$  sur le myocarde issues de cette dernière analyse étaient comparables aux valeurs publiées variant de  $1471 \pm 31$  ms (*ex-vivo*) [12] à  $1501 \pm 69$  ms [71].

Suite à cette courte étude, il nous a semblé qu'il serait intéressant d'implémenter l'acquisition du point infini  $T_\infty$  au sein de la séquence quand elle est dans le mode *two-shot* plutôt que de combiner des images provenant de deux acquisitions séparées. Cependant, nous n'avons pas poursuivi nos travaux dans cette direction. Nous avons choisi de ne procéder dans la suite qu'à des acquisitions en *single shot* afin d'avoir un nombre d'échantillons suffisant pour calculer le  $T_1$  à partir de l'ajustement de nos données sur la fonction modèle à trois paramètres.

### 3.1.2 Comparaison de deux méthodes de mesure du $T_1$ : VFA et SMART<sub>1</sub>Map

Nous avons ensuite considéré les méthodes de mesure du  $T_1$  cardiaque à disposition au sein du laboratoire : la méthode des VFA [53] et le prototype GE de  $T_1$  *mapping* SMART<sub>1</sub>Map [6] (cf. 2.3.1 et 2.3.2). Afin de porter notre choix sur l'une des deux proposées, nous avons comparé les deux méthodes sur sujets sains.

Cette étude a fait l'objet d'une présentation orale à l'ESMRMB 2013 de Toulouse [86].

### 3.1.2.1 Matériel et méthode

#### Acquisition

Dans le but de corrélérer les mesures de  $T_1$  effectuées avec la méthode prototype et celles effectuées avec une autre méthode publiée, nous avons réalisé des acquisitions sur 6 volontaires sains. Les jeux de paramètres utilisés pour les deux méthodes sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Paramètres d'acquisition	Variable Flip Angle	SMART <sub>1</sub> Map
TR/TE (ms)	4/1,8	3,6/1,6
Angle de bascule (°)	2, 5, 11	35
Matrice	128*128*16	160*224
Epaisseur (mm)	8	8
Stratégie adoptée face aux mouvements respiratoires	Synchronisation sur les ceintures respiratoires	Apnée
Synchronisation	Cardiaque	Cardiaque
Temps de saturation (TS)	-	5 de 150 ms à $4680 \pm 738$ ms

**Tableau 3.5 :** Description des paramètres d'acquisition.

Une correction  $B_1$  a été apportée aux valeurs de  $T_1$  mesurées avec la méthode des angles variables. Cette correction repose sur l'acquisition de carte de champ  $B_1$  au moyen de la méthode des doubles angles. Elles ont été effectuées à partir de l'acquisition de deux EPI, séquences en écho de gradient, en matrice 128\*128 avec les combinaisons d'angles  $60^\circ/120^\circ$  et  $120^\circ/240^\circ$  et les paramètres : TR/TE = 1333/17 ms. La méthode de correction ensuite utilisée est celle développée et publiée par Margaret Cheng [52].

#### Traitement des images

Après une étape de recalage rigide manuel intra série des images, une ROI délimitant le myocarde a été dessinée sur l'ensemble des images acquises. Le VG a été segmenté manuellement selon le modèle AHA [45]. Ensuite, les valeurs moyennes du signal au sein de chaque ROI pour chaque image ont été calculées et ont été utilisées pour extraire les valeurs de  $T_1$  et de  $B_1$ . Les valeurs de  $B_1$  segmentaires ont été utilisées pour corriger à *posteriori* les valeurs de  $T_1$  mesurées avec la méthode des VFA.

Les cartes paramétriques de  $T_1$  et  $B_1$  ont été générées dans un objectif qualitatif. Aucun calcul n'a été mené à partir d'elles. La carte de  $B_1$  acquise a été sur-échantillonnée

et interpolatée afin d'être à la taille des images acquises en VFA (256\*256). La correction  $B_1$  a été appliquée à la carte de  $T_1$  mesurée par VFA pixel à pixel dans un but de visualisation.

### Tests statistiques

Les tests de permutations et de Wilcoxon sur échantillons appariés ont été appliqués aux données acquises avec les deux méthodes.

Afin de mettre en évidence un éventuel biais entre les mesures des valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires effectuées avec les deux méthodes, nous avons tracé des graphiques de Bland et Altman à partir de ces données.

#### 3.1.2.2 Résultats

##### VFA

Comme nous le montre les tableaux ci-dessous, les valeurs de  $T_1$  mesurées sur les segments AHA avec la méthode des VFA présentent des différences significatives. Le segment 6 est notamment plus élevé que les segments 2, 3, 4 et 5.

Permutations										
	1		2		3		4		5	
	d(ms)	p	d(ms)	P	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p
2	114	0,1094								
3	299	0,0625	155	0,0625						
4	219	0,0469	105	0,2188	-50	0,3594				
5	198	0,0313	54	0,2656	-101	0,2188	-51	0,3281		
6	-83	0,0938	-169	0,0156	-351	0,0156	-301	0,0313	-250	0,0156

Wilcoxon					
	1	2	3	4	5
	p				
2	0,394				
3	0,180	0,310			
4	0,015	0,394	0,589		
5	0,065	0,470	0,810	0,297	
6	0,485	0,180	0,041	0,015	0,065

**Tableau 3.6 :** Tests statistiques menés sur les valeurs de  $T_1$  segmentaires mesurées avec la méthode des VFA chez chacun des sujets : haut, test des permutations sur données appariées ; bas, test de Wilcoxon sur données appariées ( $d$  représente la différence moyenne).



*SMART<sub>1</sub>Map*

Comme nous le montre les tableaux ci-dessous, les valeurs de  $T_1$  mesurées sur les segments AHA avec la méthode SMART<sub>1</sub>Map ne présentent pas de différence significative excepté le segment 3 plus élevé que le segment 2.

Permutations										
	1		2		3		4		5	
	d(ms)	p	d(ms)	P	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p
2	77	0,2813								
3	14	0,4688	-63	0,0313						
4	117	0,1875	40	0,2656	103	0,0781				
5	81	0,1719	4	0,4844	67	0,2656	-36	0,3564		
6	32	0,1250	-45	0,3750	18	0,4531	-85	0,1719	-49	0,2656

Wilcoxon					
	1	2	3	4	5
	P				
2	0,699				
3	0,589	0,310			
4	0,818	0,394	0,065		
5	0,937	0,589	0,180	1,0000	
6	0,937	0,818	0,394	1,000	0,937

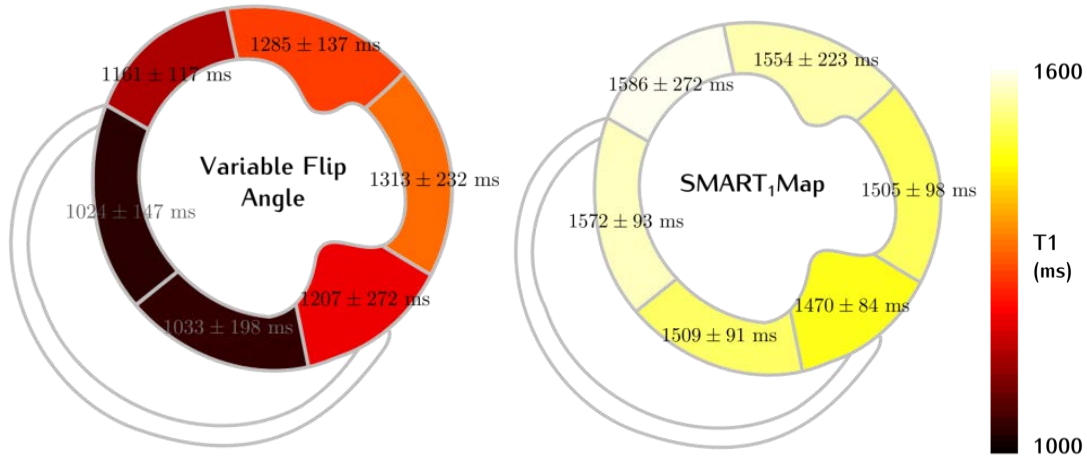
**Tableau 3.7 :** Tests statistiques menés sur les valeurs de  $T_1$  segmentaires mesurées avec la méthode SMART<sub>1</sub>Map chez chacun des sujets : haut, test des permutations sur données appariées ; bas, test de Wilcoxon sur données appariées (d représente la différence moyenne).

*VFA versus SMART<sub>1</sub>Map*

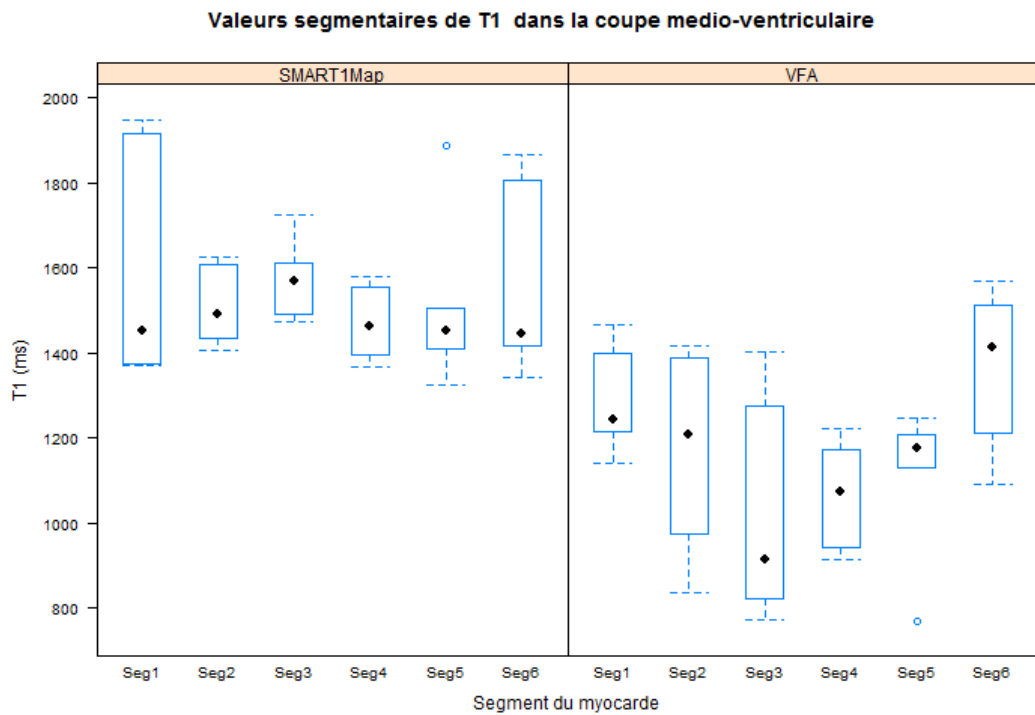
Les valeurs de  $T_1$  mesurées avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map sont plus élevées que celles mesurées avec VFA. La différence des valeurs moyennes de  $T_1$  chez les sujets sains est significative avec le test des permutations ( $p=0,0156$ ) et vaut 379 ms. La différence moyenne entre les valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires mesurées avec les deux techniques est de 362 ms. Ce biais de mesure entre les deux méthodes utilisées est illustré ci-dessous sur les graphiques de Bland-Altman Figure 3.5.

La valeur moyenne de  $T_1$  mesurée sur le myocarde était de  $1521 \text{ ms} \pm 111 \text{ ms}$  avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map et de  $1141 \text{ ms} \pm 146 \text{ ms}$  avec la méthode des angles variables, soit plus faible qu'avec la méthode SMART<sub>1</sub>Map. On peut noter qu'avec la méthode des VFA, les valeurs de  $T_1$  mesurées sur le septum sont significativement plus faibles que celles mesurées sur la paroi libre (Figure 3.3). Avec la méthode SMART<sub>1</sub>Map, les valeurs segmentaires sont plus homogènes. Les valeurs de  $T_1$  mesurées avec la méthode VFA couvrent une gamme de valeurs plus étendue qu'avec la méthode SMART<sub>1</sub>Map comme

l'illustre la Figure 3.4 regroupant l'ensemble des valeurs segmentaires de  $T_1$  mesurées sur l'ensemble des sujets sains par méthode.

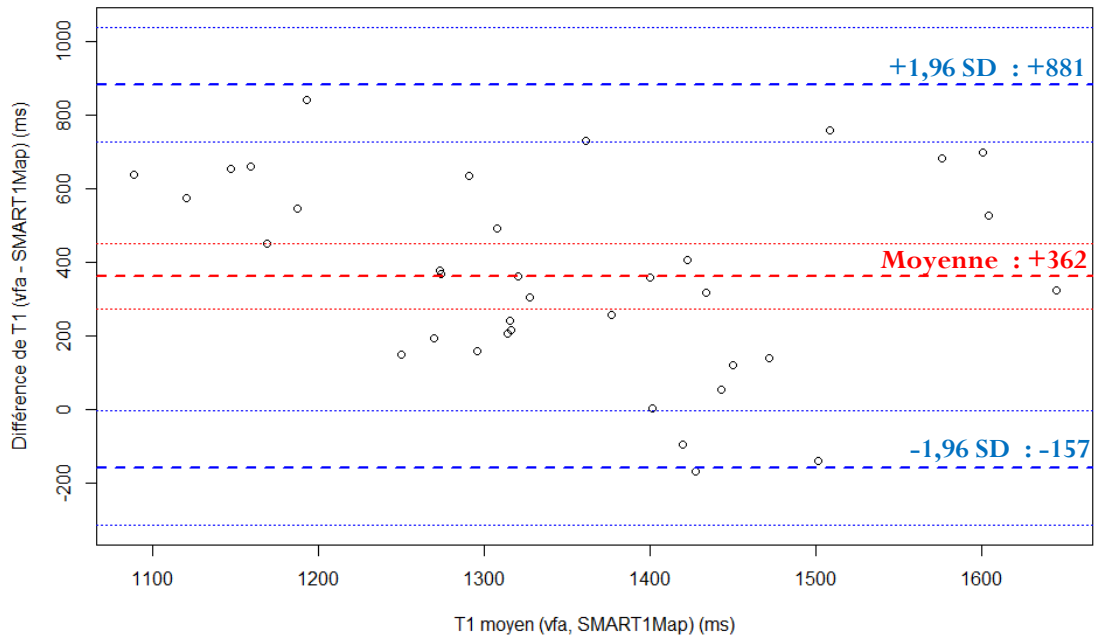


**Figure 3.3 :** Mesures segmentaires de  $T_1$  moyen (en ms) avec deux méthodes différentes à 3T. (Gauche) Méthode des VFA avec correction  $B_1$ . (Droite) Méthode SMART<sub>1</sub>Map.

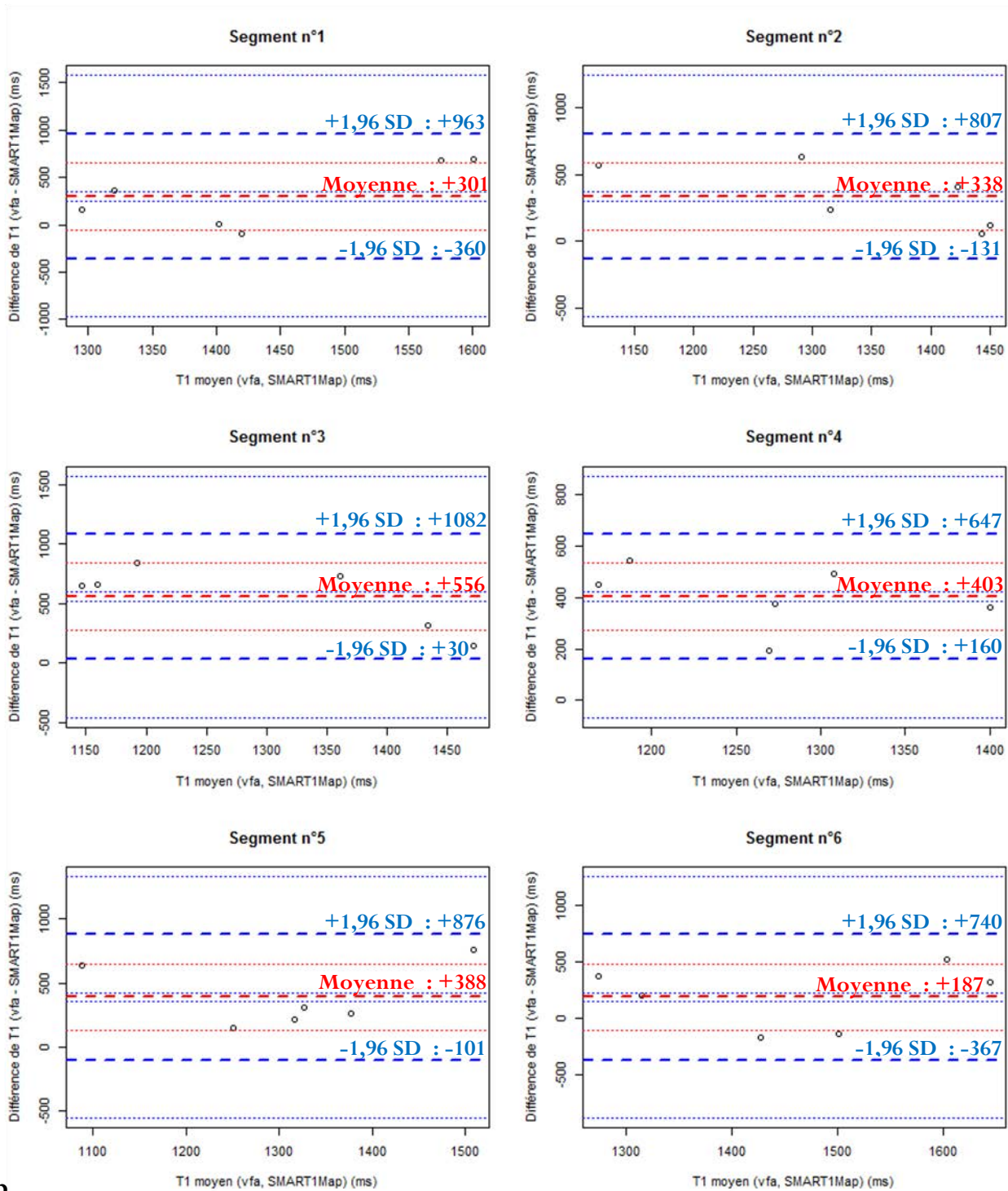


**Figure 3.4 :** Boite à moustache des valeurs de  $T_1$  segmentaires mesurées avec les deux méthodes : SMART<sub>1</sub>Map et VFA.

**Bland-Altman de l'ensemble des valeurs de T1 segmentaires mesurées avec SMART1Map et VFA**



**a.**

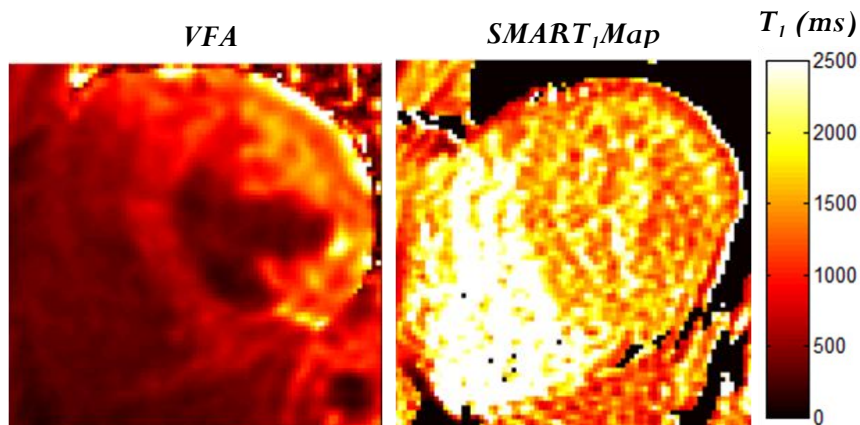


**Figure 3.5 :** Graphiques de Bland-Altman considérant : a. l'ensemble des valeurs segmentaires moyennes mesurées avec la méthode des VFA et la méthode SMART<sub>1</sub>Map. La différence moyenne entre les mesures faites avec les deux techniques est de 362 ms ; b. les valeurs moyennes de  $T_1$  par segment mesurées avec la méthode des VFA et la méthode SMART<sub>1</sub>Map

Les cartes obtenues avec les deux méthodes ne sont pas homogènes sur le myocarde sur sujets sains (cf. Figure 3.6) alors que ce devrait être le cas. Malgré un recalage rigide

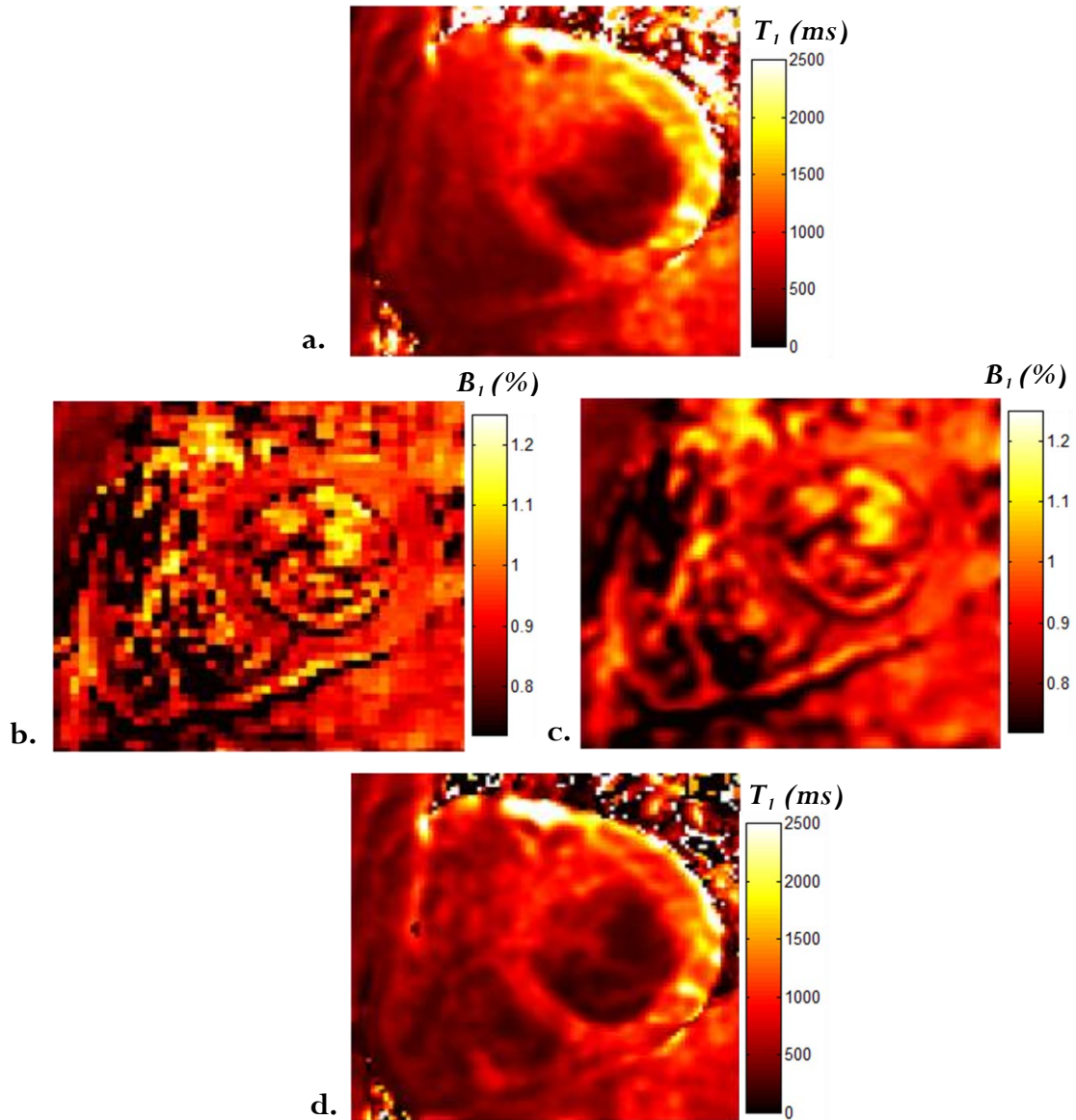
manuel, les artefacts dus aux mouvements cardiaques restent visibles sur les cartes issues des deux méthodes. Ils se traduisent par des valeurs de  $T_1$  anormalement élevées ou basses sur la paroi libre du myocarde.

Avec la séquence  $SMART_1Map$ , les cartes sont très bruitées, et il n'est pas possible visuellement de distinguer clairement le myocarde du sang. Le sang devrait avoir une valeur de  $T_1$  plus longue que celle du myocarde. La saturation utilisée ne semble pas suffisamment non sélective. Malgré une meilleure résolution spatiale sur les cartes générées avec la méthode des VFA, il n'est pas possible de mesurer la valeur du  $T_1$  du sang non plus.



**Figure 3.6 :** Cartes de  $T_1$  (en ms) du myocarde en coupe petit-axe. (Gauche) Méthode des VFA avec correction  $B_1$ . (Droite) Méthode  $SMART_1Map$ .

De plus, malgré la correction  $B_1$ , des inhomogénéités de mesures de  $T_1$  corrélées aux inhomogénéités de champs RF persistent. Les valeurs de  $T_1$  restent plus élevées sur le septum comparées aux valeurs de  $T_1$  mesurées sur la paroi libre comme l'illustre la Figure 3.7.



**Figure 3.7 :** a. Carte de  $T_1$  obtenue avec la méthode des VFA avant correction  $B_1$ . b. Carte de  $B_1$  ( $64 \times 64$ ) obtenue avec la méthode des doubles angles. c. Carte de  $B_1$  sur-échantillonnée en  $256 \times 256$ . d. Carte de  $T_1$  obtenue à partir de (a.) après correction  $B_1$  en utilisant (c.).

Les valeurs de  $T_1$  mesurées avec la méthode  $SMART_1Map$  ( $1521 \text{ ms} \pm 111 \text{ ms}$ ), comparées à celles mesurées avec la méthode des VFA ( $1141 \text{ ms} \pm 146 \text{ ms}$ ), sont plus proches de celles déjà publiées à 3T utilisant des méthodes autres que celles du type Look-Locker :  $1471 \pm 31 \text{ ms}$  [12] et  $1501 \pm 69 \text{ ms}$  [71].

### 3.1.2.3 Conclusions

Si chacune des méthodes utilisées a montré une sensibilité non négligeable aux inhomogénéités de  $B_1$  très présentes à 3T et a fourni des images avec un assez faible rapport signal sur bruit, chacune d'elle possède avantages et inconvénients.

Le point fort de la méthode des VFA est qu'elle permet une mesure 3D rapide avec un temps d'acquisition d'environ 2 minutes. Cependant, elle ne permet pas la mesure du  $T_1$  du sang, indispensable au calcul de l'ECV, et elle demeure très sensible aux inhomogénéités de  $B_1$  malgré l'apport d'une correction.

La méthode SMART $_1$ Map fournit des valeurs de  $T_1$  du sang et des valeurs de  $T_1$  du myocarde plus proches de celles de la littérature. Elle semble moins affectée par les inhomogénéités de champ  $B_1$  que la méthode des VFA.

Suite à cette courte étude, nous avons choisi de nous concentrer sur l'étude et l'amélioration de la mesure  $T_1$  avec la méthode SMART $_1$ Map à 3T. Ce choix a été motivé par deux aspects :

- afin de mesurer plus tard l'ECV, la valeur du  $T_1$  du sang est absolument nécessaire, ce que ne fournit pas la méthode des VFA.
- les valeurs segmentaires de  $T_1$  mesurées sont plus homogènes et moins influencées par le champ  $B_1$ .

### 3.1.3 Conclusions des études initiales menées à 3T

Au vu des mesures effectuées à 3T, il semble que la séquence soit très sensible aux inhomogénéités de champ  $B_1$  ce qui limite l'obtention d'une mesure de  $T_1$  précise et juste. Différentes observations sur le signal et/ou les images illustrent les effets liés aux inhomogénéités de  $B_1$  :

1. Analyse de l'image acquise au temps de saturation le plus court : on observe clairement (Figure 3.8) que le signal du sang dans les deux ventricules est différent, ce qui laisse penser que la saturation n'est pas complète sur l'ensemble du myocarde.

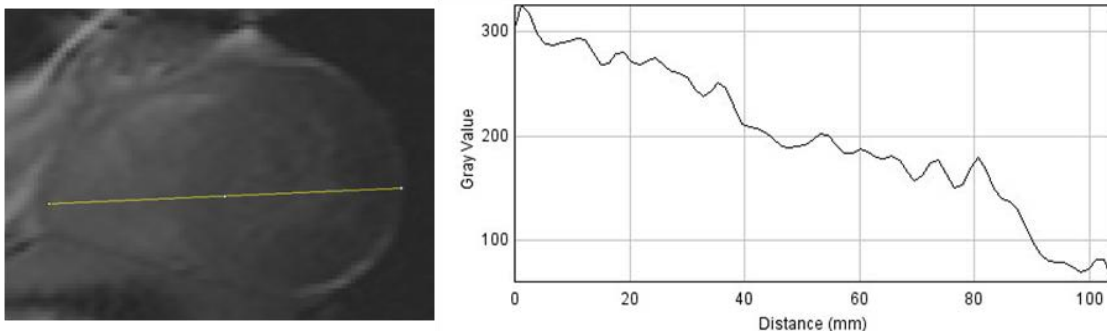
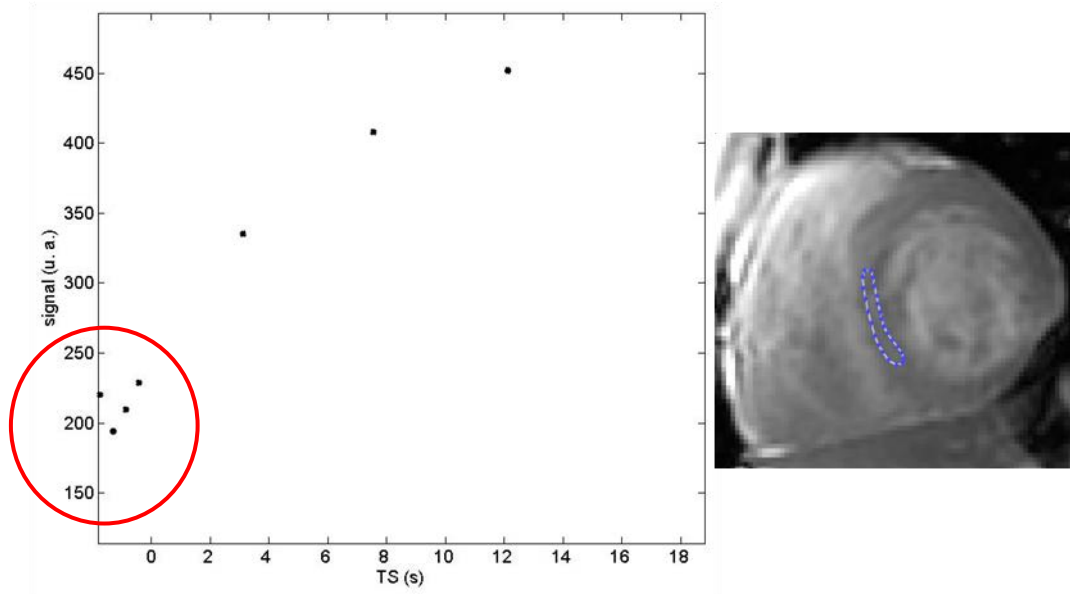


Figure 3.8 : Profil d'intensité du signal à travers le myocarde après saturation à  $TS = 100ms$ .

2. Analyse de la dynamique du signal : le tracé de la courbe de repousse montre de façon récurrente que le signal des trois premiers temps de saturation, ceux dont le temps de saturation est inférieur à la durée d'un cycle cardiaque, ne suit pas l'évolution attendue, à savoir une croissance exponentielle :  $S(TS_1) > S(TS_2)$ . Ceci est illustré ci-dessous (Figure 3.9).

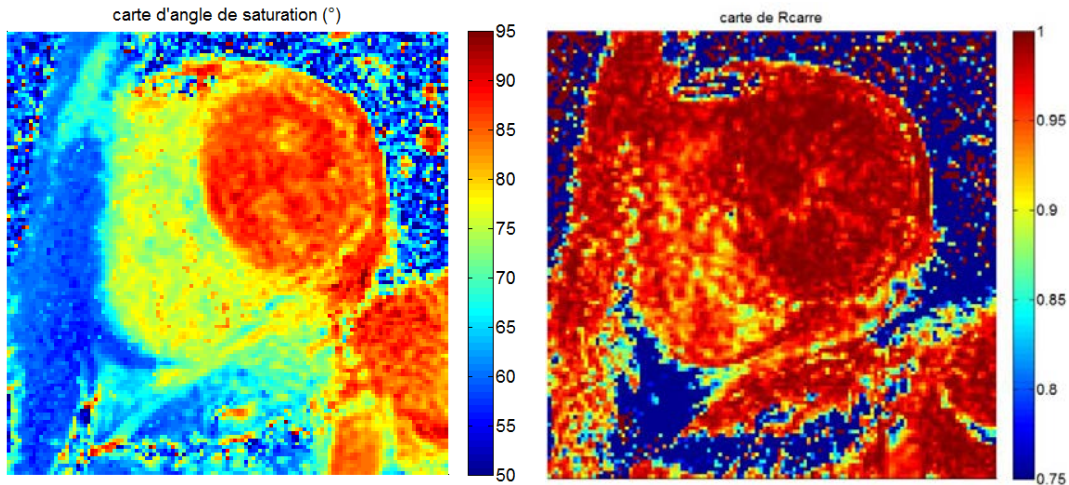


**Figure 3.9 :** Courbe de repousse de l'aimantation dans une zone d'intérêt tracée sur le septum à partir d'images acquises avec la séquence  $SMART_1Map$ . La repousse des temps de saturation les plus courts n'est pas celle attendue.

Cela peut s'expliquer en partie si l'impulsion de saturation n'est pas performante.

3. Analyse des paramètres estimés : la fonction modèle utilisée  $S(t) = A - B \cdot \exp(-t/T_1)$  a pour but de modéliser l'équation du signal de récupération après saturation idéale :  $S(t) = M_0 - M_0 \cdot (1 - \cos\theta) \cdot \exp(-t/T_1)$ . Ainsi, le paramètre B peut être rapporté à l'angle théorique de bascule  $\theta$ . Si on néglige totalement les effets du module de lecture, cela permet d'avoir une idée de la performance de la saturation. On obtient la carte d'angle suivante :





**Figure 3.10 :** Gauche, carte d'angles de saturation ( $^{\circ}$ ). Droite, carte de  $R^2$  de l'ajustement à trois paramètres correspondante. La saturation globale sur l'ensemble de myocarde, y compris le sang, est comprise entre  $85^{\circ}$  et  $90^{\circ}$ .

Nous avons constaté que l'angle généré en utilisant un *fit* à trois paramètres n'était pas du tout homogène sur le myocarde.

Pour résoudre ce problème, deux solutions ont été envisagées :

1. Faire une correction  $B_1$  :

Cette méthode consiste à acquérir, en plus des données nécessaires à la mesure du  $T_1$ , une carte de champ  $B_1$ .

A *posteriori*, le  $T_1$  pourrait être corrigé comme nous l'avons fait avec les valeurs de  $T_1$  mesurées avec la méthode des VFA en utilisant la correction de M. Cheng [52]. Cependant, à la différence de la méthode des VFA, les erreurs de  $B_1$  interviennent à deux instants au cours de la séquence SMART<sub>1</sub>Map : pendant la saturation et pendant la lecture. La correction proposée n'est pas optimisée pour ce type d'acquisition, mais pourrait l'être. On notera que la cartographie  $B_1$  du myocarde avec la méthode des doubles angles en EPI est sensible au  $T_1$ , que la résolution spatiale obtenue est basse et que la qualité des images EPI est mauvaise. Des distorsions et des artefacts intrinsèques à ce type de technique sont présents. Il serait préférable de choisir une autre technique de  $B_1$  *mapping* (par exemple Bloch-Siegert [87] ou DREAM [88]) afin d'éviter de corriger les  $T_1$  par des valeurs de  $B_1$ , elles-mêmes corrompues par le  $T_1$ .

La correction qui nous semble la plus optimale est celle que propose B. Marty pour la séquence MOLLI [63]. A partir d'une carte de  $B_1$  (ici générée par la méthode Bloch-Siegert [87]), il corrige les valeurs de  $T_1$  au moyen de simulation des équations de Bloch.

Cependant, ces approches sont couteuses en temps à cause de l'acquisition supplémentaire de données nécessaires à la génération d'une carte de  $B_1$ . Elle nous expose

également au risque d'introduire de nouvelles erreurs dans nos mesures dues à l'utilisation de ces séquences supplémentaires.

2. Rendre moins sensible la séquence au champ  $B_1$  :

L'impulsion de saturation ne donne pas un profil satisfaisant *i.e.* une saturation homogène sur l'ensemble du myocarde. L'impulsion de saturation originellement utilisée n'est donc pas suffisamment robuste et optimale pour la 3T. Il est possible de l'optimiser. Il existe une grande famille d'impulsions, les impulsions adiabatiques, qui possèdent les propriétés de robustesse vis-à-vis du champ  $B_1$  et vis-à-vis des écarts à la fréquence de résonance désirée. Ce type d'impulsion est déjà utilisées en CMR quantitative pour corriger le  $T_1$  [89] . Il a permis de réduire les erreurs de  $T_1$  imputables aux imperfections d'inversion de 4 % à une valeur inférieure à 1 %.

Nous avons donc opté pour la seconde option, et nous nous sommes concentrés sur les possibles améliorations de l'impulsion RF de saturation de la séquence SMART<sub>1</sub>Map.

## 3.2 Caractérisation de la séquence SMART<sub>1</sub>Map à 1,5T

En parallèle des études à 3T présentées précédemment, la séquence SMART<sub>1</sub>Map a été appliquée à 1,5T. La première étude exposée a consisté en l'application de la séquence SMART<sub>1</sub>Map sur des objets tests et des sujets sains à 1,5T. Nous l'avons comparée à deux méthodes de références : la méthode IR-SE sur les objets tests et la méthode MOLLI chez les sujets sains

La seconde étude présentée, a été menée chez des jeunes patients atteints de DMD, recrutés dans le cadre d'un protocole d'étude clinique visant à démontrer la faisabilité de la gestion du mouvement en IRM injecté dans ce type de pathologies.

La constitution de ces deux populations a été assurée par le CIC-IT du CHRU de Nancy. L'ensemble des mesures décrites dans ce chapitre ont été réalisées sur un imageur 1,5T (HDxt, GE Healthcare, WI, USA). L'antenne corps a été utilisée en émission tandis qu'une antenne cardiaque 8 canaux a été utilisée en réception.

### 3.2.1 Comparaison de deux méthodes de mesure du $T_1$ : SMART<sub>1</sub>Map et MOLLI

Cette étude a fait l'objet d'une présentation poster à l'ISMRM 2015 à Toronto [90] et fait l'objet d'un article soumis au journal MAGMA.

#### 3.2.1.1 Matériel et méthode

##### Expériences sur objets tests

##### Population

11 tubes tests remplis de gel avec des  $T_1$  variant de 275 ms à 1400 ms à 20 C° (Eurospin II Test System®) ont été imagés. Ce choix de gamme de  $T_1$  recouvre la gamme de valeur de  $T_1$  que l'on rencontre *in vivo* avant et après injection d'AC dans le myocarde et dans le sang. Un simulateur ECG, développé au sein du laboratoire, a été utilisé pour générer un rythme cardiaque de 60 bpm.

##### Acquisitions

##### Comparaison aux valeurs de référence

La méthode de référence utilisée pour la mesure du  $T_1$  est la technique IR-SE (cf. Chapitre 2, 2.3.1.1). Les paramètres suivants ont été choisis : 15 temps d'inversion entre 50-4000ms, TE = 10 ms, une seule ligne de l'espace k acquise par expérience d'inversion-récupération, TR = 8 s, champ de vue de 200 mm × 200 mm, taille de la matrice = 128 × 128, épaisseur de coupe 8 mm. Les mesures ont été répétées trois fois.

SMART<sub>1</sub>Map a été utilisée avec les paramètres suivants : angle de bascule = 45°, lecture *bssfp*, suivie d'un *crusher*, TE = 1,8 ms, TR = 4 ms, épaisseur de coupe : 8 mm, FOV = 360mm × 270mm, matrice = 256 × 128, phase FOV = 75 % et enfin NEX = 0,5. Elle a été répétée trois fois en utilisant le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-∞. Cela signifie que six images ont été acquises durant celle-ci (le nombre d'images acquises est égal au nombre de chiffres dans la description du schéma) à des temps de saturation différents plus le point infini. Le *trigger delay* a été fixé à 590 ms pour simuler une acquisition en milieu de diastole dans le cycle cardiaque simulé d'une durée d'une seconde (60 bpm). Les temps de saturation récupération, TS, avaient donc pour valeurs : [250 420 590 1590 2590 3590 T∞].

#### *Analyse de l'influence du rythme cardiaque sur la mesure*

Pour évaluer la sensibilité à la variation de la fréquence cardiaque de la mesure des valeurs de  $T_1$  avec SMART<sub>1</sub>Map, différents rythmes cardiaques ont été générés avec notre simulateur. Sept différents rythmes cardiaques, variant de 60 à 110 bpm par pas de 10 bpm, ont été générés afin de déterminer si oui ou non la mesure de  $T_1$  lui est corrélée d'une quelconque façon. La séquence a été acquise cinq fois par rythme cardiaque. L'acquisition a eu lieu pendant la phase théorique de diastole du signal ECG simulé avec le schéma 1-1-1-2-3-4-5. Le choix d'un tel schéma donne lieu donc dans l'exemple du rythme 80 bpm à l'acquisition des temps de saturation suivants : [200 306 418 1178 1937 1696 3456 T∞].

#### *Expériences sur sujets sains*

##### *Population*

Notre étude a été menée sur 8 sujets sains (5 hommes;  $42 \pm 18$  ans, avec un ECG sans antécédents de pathologies cardiaques). Des ceintures respiratoires ainsi qu'un capteur ECG (Schiller Medical, Wissembourg, France) ont été utilisés pour enregistrer les signaux physiologiques des sujets et synchroniser l'acquisition sur le rythme cardiaque de chacun des sujets. Les rythmes cardiaques de ces derniers ont varié entre 60 et 83 bpm.

##### *Acquisition*

##### *SMART<sub>1</sub>Map*

La séquence SMART<sub>1</sub>Map, TR/TE = 4,1/1,8 ms, matrice = 160\*128, NEX = 0,5, phase FOV = 75%, épaisseur de coupe : 8 mm) a été acquise trois fois par sujet sur trois coupes petit-axe : basale, médio ventriculaire et apicale, en apnée et en diastole. La courbe de repousse a été échantillonnée avec 6 ou 7 temps de saturation TS, en fonction du rythme cardiaque, variant de  $205 \pm 1$  ms à  $3975 \pm 70$  ms au maximum.

Le choix de l'échantillonnage *i.e.* le choix du schéma, paramètre d'entrée de la séquence est important. Nous avons vu que l'optimisation de ce schéma dépend de multiples critères :

1. D'abord il dépend de la valeur du  $T_1$ . Dans notre étude nous souhaitons mesurer deux valeurs de  $T_1$  distinctes en une seule et même acquisition : celle du myocarde et celle du sang. Une optimisation est donc à faire pour estimer au mieux ces deux valeurs.
2. Les acquisitions sont effectuées en apnée. On estime qu'une durée « raisonnable » est une quinzaine de secondes.
3. Le choix des échantillons est directement lié aux rythmes cardiaques. On souhaite imager toujours dans la même phase cardiaque (la diastole).

Un compromis est nécessaire pour remplir les conditions 1. 2. et 3. Les rythmes rapides permettent d'acquérir d'avantages d'images. A 60 bpm par exemple, acquérir le schéma défini par 1-1-1-2-3-4-5 nécessite 18s. A 100 bpm, cela ne demande que 12s et temporellement, les échantillons sont plus resserrés.

Afin d'optimiser l'échantillonnage des courbes de saturation-récupération du myocarde et du sang pendant notre acquisition, nous avons établi une règle semi empirique. Elle se fonde sur le fait que l'échantillonnage idéal de phénomènes décrits par une fonction exponentielle se fait sur une échelle logarithmique. Notre choix a donc consisté à faire en sorte que pour les deux objets de notre mesure au moins un échantillon soit pris dans les gammes de signal suivantes: [0%-25%], [25%-50%], [50%-75%] et [75%-95%] (% = pourcentage de repousse) illustrées en vert, jaune, rouge et bordeaux respectivement sur la Figure 3.11.

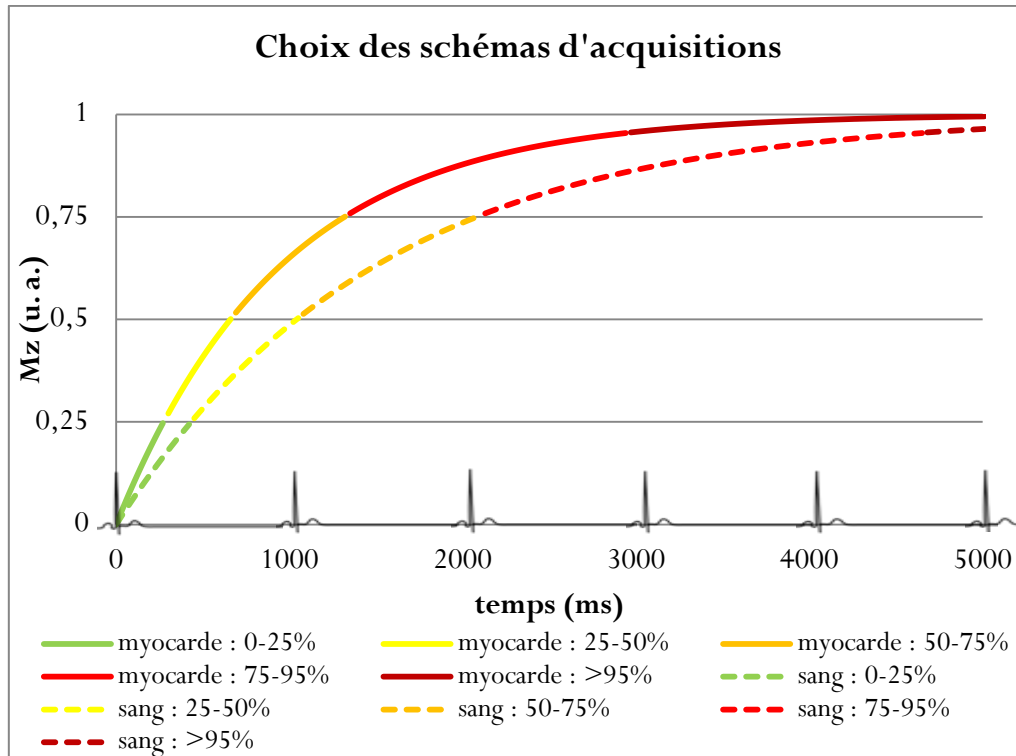


Figure 3.11 : Simulation et comparaison de la vitesse de repousse du sang ( $T_1 = 1500$  ms) et du myocarde ( $T_1 = 950$  ms).

La stratégie choisie a résulté en l'acquisition de 6 ou 7 temps de saturation pour chaque sujet, *i.e.* le choix du schéma 1-1-1-2-3-4 ou 1-1-1-2-3-4-5 selon le rythme cardiaque, donc des temps variant entre 205 ms et 3975 ms en plus du point infini.

#### MOLLI

La séquence MOLLI a été également appliquée dans les mêmes conditions que SMART<sub>1</sub>Map sur la même coupe médio ventriculaire avec les paramètres suivants : angle de bascule =  $45^\circ$ , lecture *bssfp*, suivie d'un *crusher*, TE = 1,8ms, TR = 4 ms, épaisseur de coupe = 8 mm, FOV = 360mm  $\times$  270mm, matrice = 256  $\times$  128, phase FOV = 75 % et enfin NEX = 0,5. Elle a été répétée trois fois sur cette coupe en utilisant le schéma d'acquisition 3-3-5 avec un incrément temporel de 100 ms [5]. Cela signifie que onze images ont été acquises durant celle-ci (le nombre d'images acquises est égal au nombre de chiffres dans la description du schéma) à des temps d'inversion différents. Le *trigger delay* a aussi été fixé à 590 ms.

#### Traitement des images

La première étape de traitement des données a consisté au contrôle des images:

- qualité image

- phase cardiaque imagée conforme à nos attentes, à savoir en diastole chez les sujets.

La seconde étape a consisté au recalage rigide manuel intra série des images. Nous avons ensuite tracé des ROI sur les tubes et sur les sujets. Sur l'ensemble des coupes acquises une ROI délimitant le myocarde a été dessinée. Sur la coupe médio ventriculaire, pour les deux méthodes d'acquisition, le VG a été segmenté manuellement selon le modèle AHA [45]. Une ROI a également été placée à l'intérieur du ventricule gauche pour mesurer la valeur du  $T_1$  du sang. Ensuite, les valeurs moyennes du signal au sein de chaque ROI pour chaque image ont été calculées et ont été utilisées pour extraire les valeurs de  $T_1$ . Les cartes paramétriques de  $T_1$  ont également été générées dans un objectif qualitatif. Aucun calcul n'a été mené à partir d'elles.

L'équation générale du signal de la repousse  $T_1$  après saturation ou après inversion est donnée Chapitre 2. Nous avons utilisé la fonction modèle à trois paramètres pour effectuer nos ajustements.

Les valeurs de  $T_1$  sont calculées à partir des valeurs moyennes d'intensité des ROI précédemment évaluées en appliquant les méthodes détaillées dans le prochain paragraphe.

Dans le cas de la séquence SMART $_1$ Map, le point acquis sans saturation au tout début d'acquisition, correspondant également à un temps de repousse infini et noté  $T_\infty$ , a été fixé à 20s avant d'être intégré à l'analyse. Cette valeur est choisie supérieure à 5 fois la valeur maximale du plus grand  $T_1$  mesuré et doit permettre une meilleure convergence de la fonction modèle vers une solution.

Une version de l'algorithme de Levenberg-Marquardt [47] implémentée sur MATLAB<sup>®</sup> (The MathWorks, Natick, MA) a ensuite été utilisée pour ajuster les trois meilleurs paramètres inconnus ( $T_1$ , A et B) de notre fonctions modèle.

Pour la séquence MOLLI, les valeurs de  $T_1^*$  ont été extraites en utilisant la même fonction modèle mais en remplaçant  $T_1$  par  $T_1^*$ . Une valeur estimée de  $T_1$  a ensuite pu être estimée

### Analyses statistiques

#### *Expériences sur objets tests*

Afin de comparer les deux méthodes de mesure utilisées, une fonction modèle linéaire de type :

$$T_{1,IR-SE}(T_{1,SMART1Map}) = a \times T_{1,SMART1Map}$$

a été ajustée aux données  $T_1$  mesurées avec SMART<sub>1</sub>Map en comparaison avec les données  $T_1$  mesurées avec la méthode de référence IR-SE. Afin d'analyser la reproductibilité des mesures aux travers des trois répétitions, l'erreur relative moyenne a été également calculée pour chaque tube en utilisant les mesures faites avec la méthode IR-SE comme référence.

Dans le but d'analyser l'influence de la valeur du rythme cardiaque dans la mesure de la valeur de  $T_1$  avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map, la valeur moyenne de  $T_1$  ainsi que le coefficient de variation correspondant ont été calculés pour chaque tube à partir des expériences répétées cinq fois pour chacun des six rythmes cardiaques considérés, soit sur un total de 30 échantillons.

#### *Expériences sur sujets sains*

Bien que les images aient été manuellement recalées au moyen d'opérations de recalage rigide, des valeurs de  $T_1$  non physiologiques ont été obtenues sur un des volontaires. Ceci est dû à la présence d'artefacts de mouvement résiduels et d'artefacts de susceptibilité. Pour ces raisons, l'ensemble des données d'un des sujets ont été exclues de l'étude multi-coupes.

Dans l'étude de la coupe médio ventriculaire, des problèmes de contourage des segments myocardiques ont été rencontrés sur une expérience parmi les trois d'un des huit sujets. Cette expérience a donc été exclue de cette analyse.

#### *Analyse par coupe de la variabilité spatiale et temporelle de SMART<sub>1</sub>Map chez les sujets*

Pour chacun des sept sujets, la valeur moyenne de  $T_1$  du myocarde par coupe, l'écart type et le coefficient de variation correspondant aux trois expériences ont été calculés. La moyenne de ces coefficients de variation par coupe a été calculée. Il s'agit de notre indicateur de variabilité moyenne temporelle de la valeur du  $T_1$  intra-coupe intra-sujet.

A partir des valeurs moyennes de  $T_1$  du myocarde par coupe ( $n=3$ ) et par sujet précédemment évaluées, nous avons vérifié qu'elles ne présentaient pas de différence significative, au moyen du test des permutations sur échantillons appariés.

Nous avons calculé la valeur moyenne de  $T_1$  du myocarde par sujet à partir des valeurs de  $T_1$  des trois coupes considérées, l'écart type et le coefficient de variation correspondant. La moyenne de ces coefficients de variation constitue notre indicateur de variabilité spatiale.

Enfin, à partir de la valeur moyenne de  $T_1$  par sujet précédemment calculée, nous avons calculé la valeur moyenne de  $T_1$  sur l'ensemble des sujets et son écart type afin d'évaluer la variabilité entre les sujets.



### Comparaison entre SMART<sub>1</sub>Map et MOLLI

Pour chaque sujet, la valeur moyenne du  $T_1$ , la déviation standard et le coefficient de variation (CoV) associés à chaque segment AHA ainsi que ceux associés au sang ont été calculés pour les deux séquences SMART<sub>1</sub>Map et MOLLI à partir des 3 échantillons obtenus. La moyenne de ces CoV par segment et pour le sang sur l'ensemble des sujets traduit la variabilité temporelle moyenne, intra-sujet, pour différentes régions.

Afin de mettre en évidence un éventuel biais entre les mesures des valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires, de  $T_1$  de la ROI du myocarde et de  $T_1$  de la ROI du sang effectuées avec les deux méthodes, nous avons tracé des graphiques de Bland et Altman à partir de ces données.

A partir des valeurs moyennes de  $T_1$  de chaque segment, du sang et de la ROI du myocarde globale par sujet, on a calculé la valeur moyenne du  $T_1$ , l'écart type et la CoV par segment sur l'ensemble des sujets. Ces CoV traduisent la variabilité pour chaque segment entre les sujets.

A partir des valeurs moyennes de  $T_1$  par segment ( $n=6$ ) et par sujet précédemment évaluées, nous avons vérifié qu'elles ne présentaient pas de différence significative, au moyen du test des permutations et du test de Wilcoxon sur échantillons appariés.

La valeur moyenne de  $T_1$ , l'écart type et le CoV correspondant, obtenus à partir des valeurs de  $T_1$  sur les six segments, ont été calculés chez chaque sujet. La moyenne des CoV constitue notre indicateur de variabilité inter-segments chez nos sujets.

#### 3.2.1.2 Résultats

##### Expériences sur objets tests

##### *Validation*

Les cartes de  $T_1$  et de  $R^2$  (issus de l'ajustement du modèle linéaire en chacun des pixels) obtenues sur les objets tests sont présentées sur le Figure 3.12.

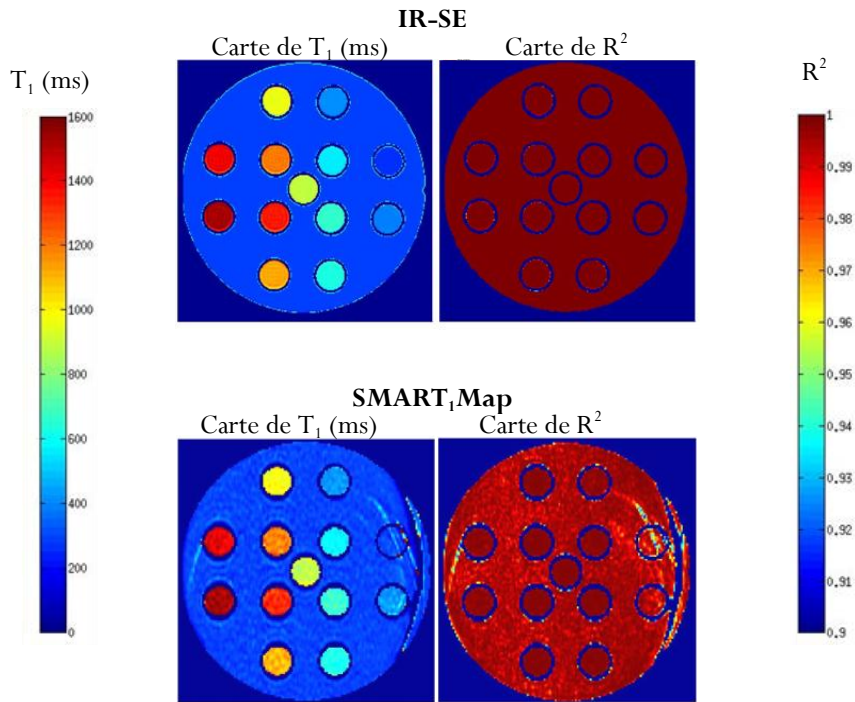


Figure 3.12 : Cartes de  $T_1$  et de  $R^2$  correspondantes obtenues avec la séquence  $SMART_1Map$  (bas) et avec la méthode de référence IR-SE (haut).

L'analyse linéaire menée sur les valeurs de  $T_1$  mesurées avec la séquence  $SMART_1Map$  en comparaison de celles mesurées avec la méthode IR-SE ont montré une très forte corrélation avec  $R^2 = 0,9981$  comme illustré Figure 3.13.

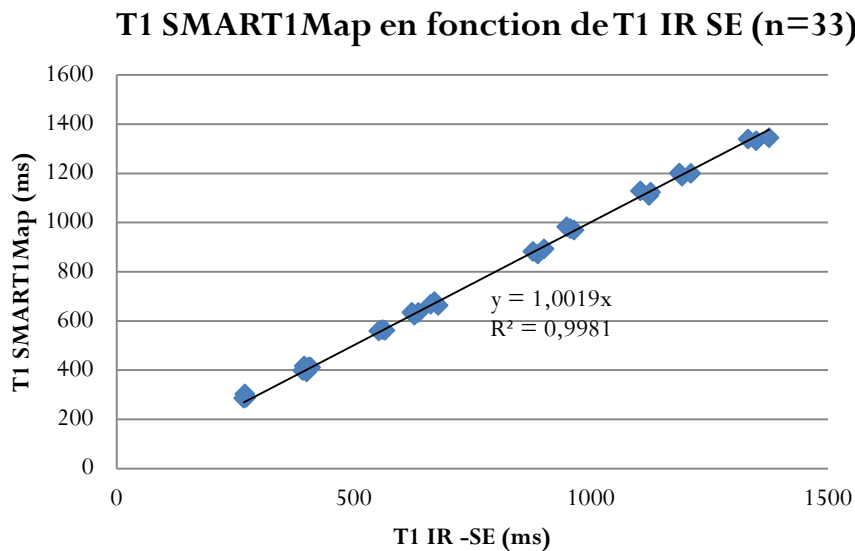


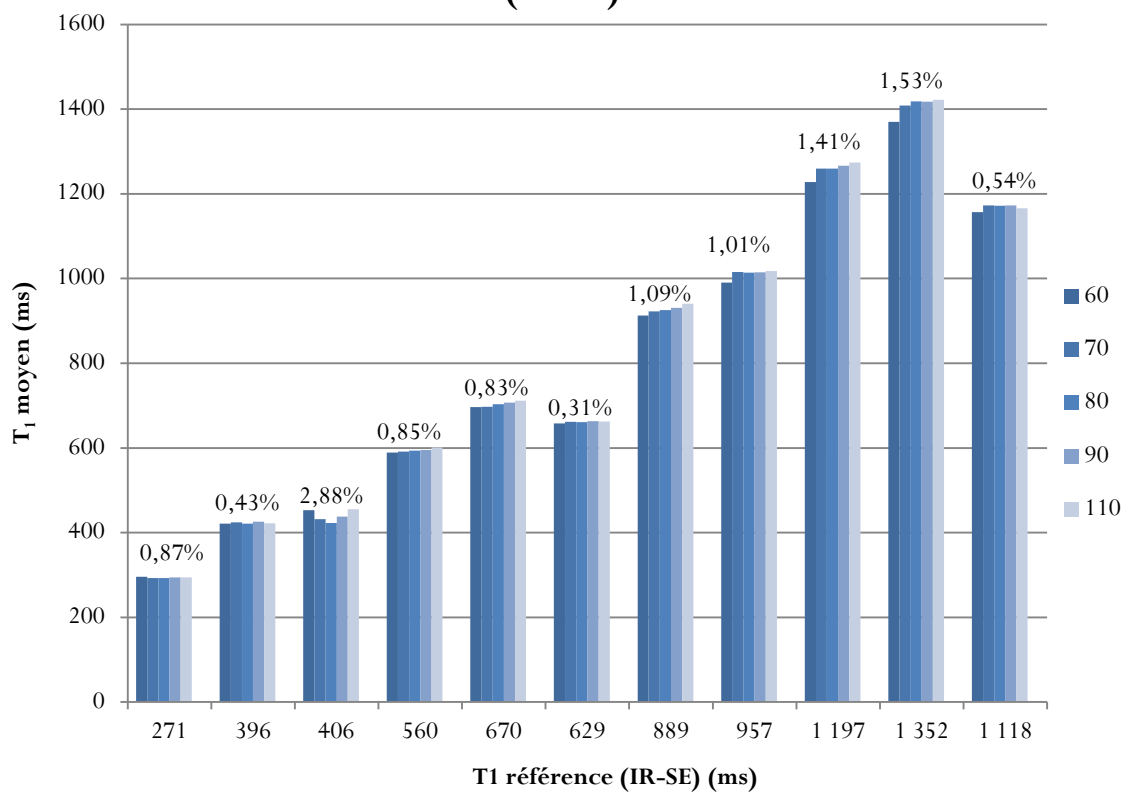
Figure 3.13 : Mesures du  $T_1$  sur 11 tubes tests avec la méthode gold standard IR-SE et avec la méthode  $SMART_1Map$  répétées 3 fois ( $n=33$ ). La régression linéaire montre une excellente corrélation entre les valeurs mesurées avec les deux méthodes ( $T_1, IR-SE = 1,0019 \times T_1, SMART_1Map, R^2 = 0,9981$ ).

Enfin, la valeur moyenne de l'erreur relative mesurée avec SMART<sub>1</sub>Map par rapport à la méthode de référence était de 2,0%.

*Analyse de l'influence du rythme cardiaque sur la mesure*

La Figure 3.14, ci-dessous, illustre les valeurs moyennes (n=5) de  $T_1$  obtenues pour chacun des 11 tubes pour la gamme de six rythmes cardiaques simulés. Le coefficient de variation des valeurs de  $T_1$  par tube est également représenté. Il vaut en moyenne 1,07%.

**Valeur de  $T_1$  moyenne par rythme cardiaque nominal, par objet test en fonction de la valeur de  $T_1$  référence (IR-SE)**

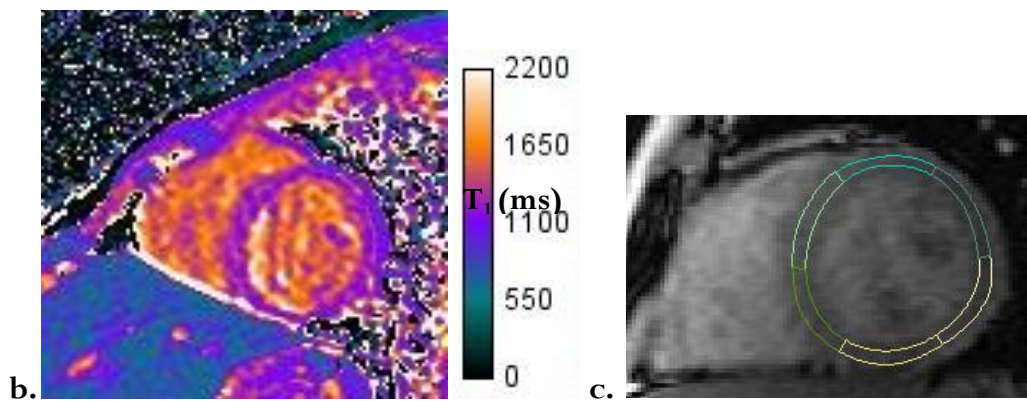
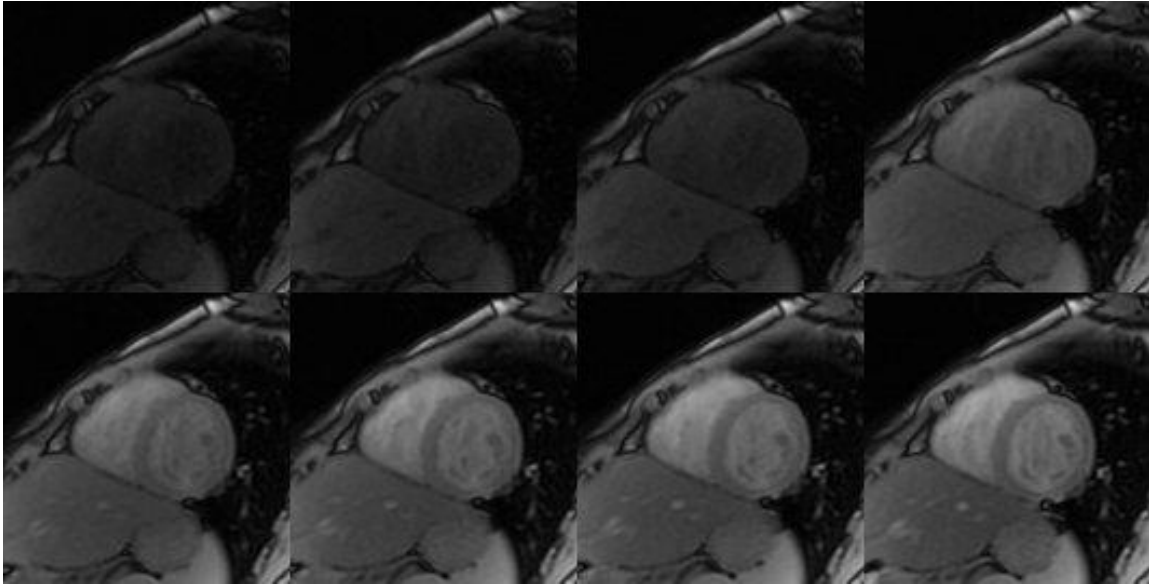


**Figure 3.14 :**  $T_1$  moyen calculé pour chacun des 11 tubes et pour chacun des six rythmes cardiaques simulés. Le coefficient de variation des mesures de  $T_1$  par tubes, sur la plage de rythmes cardiaques considérée, est également représenté.

Expériences sur sujets sains

Un exemple de série d'images obtenues avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map est donné Figure 3.15. La carte de  $T_1$  correspondante est également représentée.

a.



*Figure 3.15 : a. exemple de série d'images acquises avec  $SMART_1Map$  sur un sujet sain. On observe bien la repousse du signal après saturation sur le myocarde et dans le sang ; b. exemple de carte de  $T_1$  mesurée en ms, générée à partir de la série d'images (a.) ; c. exemple de segmentation du VG.*

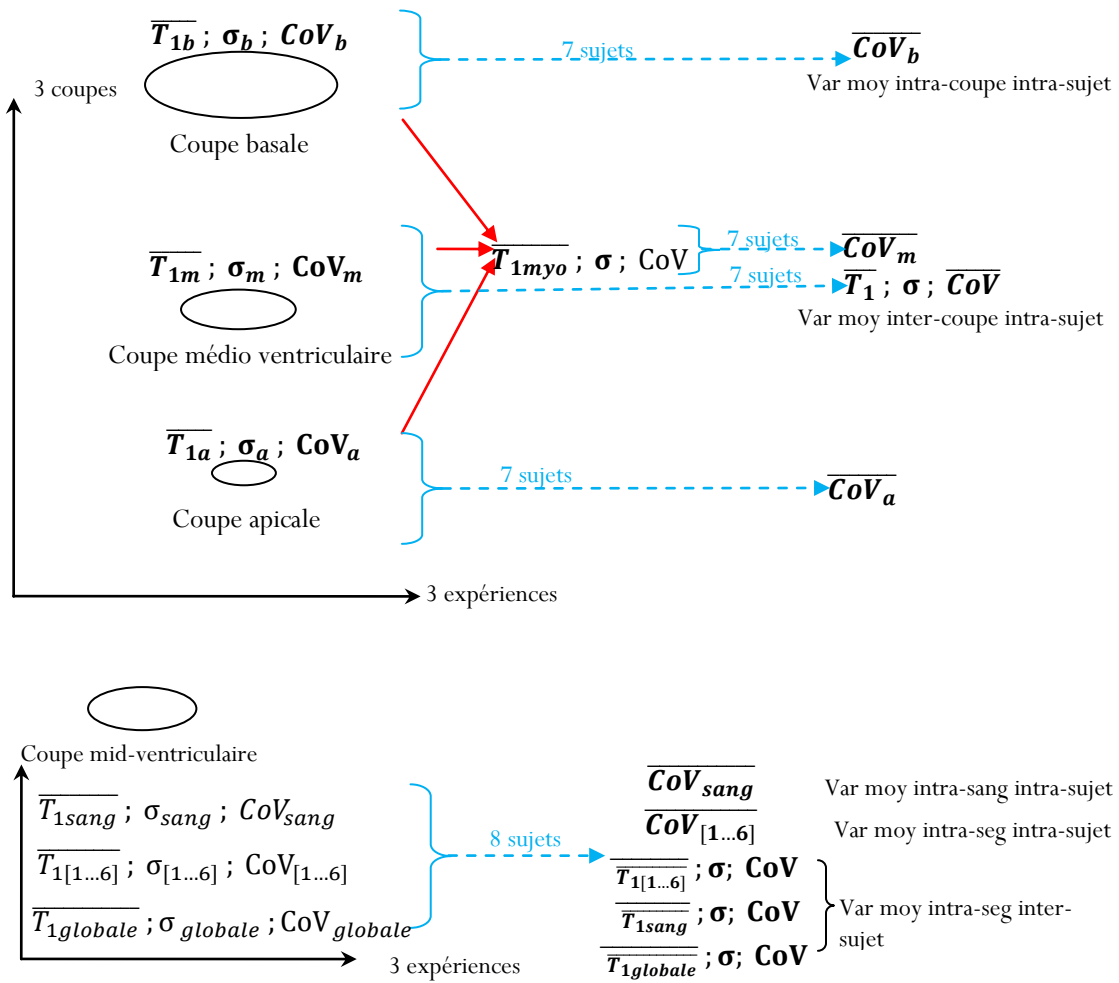


Figure 3.16 : Diagramme de calcul des différentes valeurs et indices.

Analyse par coupe de la variabilité spatiale et temporelle chez les sujets

Les résultats de l'analyse sont regroupés dans les tableaux ci-dessous :

Sujet	Coupe Basale		Coupe Médio		Coupe Apicale		Inter coupe	
	$\overline{T_{1b}} \pm \sigma$ (ms)	CoV <sub>b</sub>	$\overline{T_{1m}} \pm \sigma$ (ms)	CoV <sub>m</sub>	$\overline{T_{1a}} \pm \sigma$ (ms)	CoV <sub>a</sub>	$\overline{T_{1myo}} \pm \sigma$ (ms)	CoV <sub>myo</sub>
1	1131 ± 50	4,4%	1081 ± 111	10,3%	1094 ± 100	9,1%	1102 ± 26	2,3%
2	1201 ± 35	3,0%	1239 ± 37	3,0%	1318 ± 57	4,3%	1253 ± 60	4,8%
3	1199 ± 59	4,9%	1157 ± 25	2,1%	1143 ± 99	8,6%	1166 ± 29	2,5%
4	1161 ± 5	0,4%	1210 ± 50	4,1%	1320 ± 22	1,7%	1230 ± 81	6,6%
5	1019 ± 53	5,2%	1094 ± 147	13,4%	1044 ± 14	1,3%	1052 ± 38	3,6%
6	1164 ± 26	2,2%	1191 ± 37	3,1%	1244 ± 32	2,6%	1200 ± 41	3,4%
7	1 031 ± 28	2,7%	1088 ± 56	5,2%	1011 ± 83	8,2%	1043 ± 40	3,8%
Moyenne (n=7)	$\overline{CoV_b} = 3.2\%$		$\overline{CoV_m} = 5.9\%$		$\overline{CoV_a} = 5.1\%$		$\overline{T_1} = 1150 \pm 84ms$ $\overline{CoV} = 3,9\%$	

**Tableau 3.8 :** Valeurs moyennes de  $T_1$  ( $n=3$ ), déviation standard et coefficient de variation associés par coupe et par sujet.

La valeur moyenne de  $T_1$  mesurée avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map sur les trois coupes est reportée dans le Tableau 3.8. Elle est de  $1150 \pm 84$  ms. Les CoV des coupes basales, médio ventriculaires et apicales, valent respectivement 3,2%, 5,9% et 5,1% traduisant une faible variabilité temporelle chez les sujets. Le CoV moyen entre les coupes vaut 3,9% chez les sujets. Ce qui traduit une variabilité spatiale faible et par conséquent très satisfaisante.

	Permutations		Wilcoxon
	Différence moyenne (ms)	P	P
Apicale vs Médio	16	0,2734	0,80
Apicale vs Basale	38	0,1328	0,71
Médio vs Basale	22	0,1406	0,71

**Tableau 3.9 :** Tests statistiques d'évaluation des moyennes de  $T_1$  mesurées sur chacune des trois coupes.

Interprétation de l'analyse statistique : L'analyse statistique présentée dans le Tableau 3.9 montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les valeurs de  $T_1$  mesurées sur les trois coupes ( $p > 0,05$ ).

*Comparaison entre SMART<sub>1</sub>Map et MOLLI*

L'analyse précédente n'ayant pas présenté de différence significative entre les différentes coupes, la comparaison entre les techniques SMART<sub>1</sub>Map et MOLLI a été conduite sur la coupe médio ventriculaire uniquement. Cette coupe est stable spatialement et moins sujette à des phénomènes de sortie de coupe. Les résultats de la comparaison entre les valeurs de  $T_1$  mesurées avec les deux séquences sont regroupés dans les tableaux ci-dessous :

	SMART <sub>1</sub> Map (n=8)	MOLLI (n=8)
Segment	$\overline{CoV}$	$\overline{CoV}$
1	7,1%	1,5%
2	7,1%	1,7%
3	9,4%	2,1%
4	9,1%	2,2%
5	6,3%	4,1%
6	8,5%	1,8%
Sang	5.7%	1.5%

**Tableau 3.10** : Variabilité temporelle moyenne, intra-sujet, pour différentes régions. Interprétation : « en moyenne chez chacun des sujets, la valeur de  $T_1$  mesurée sur le segment n°1 avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map varie de 7,1% ».

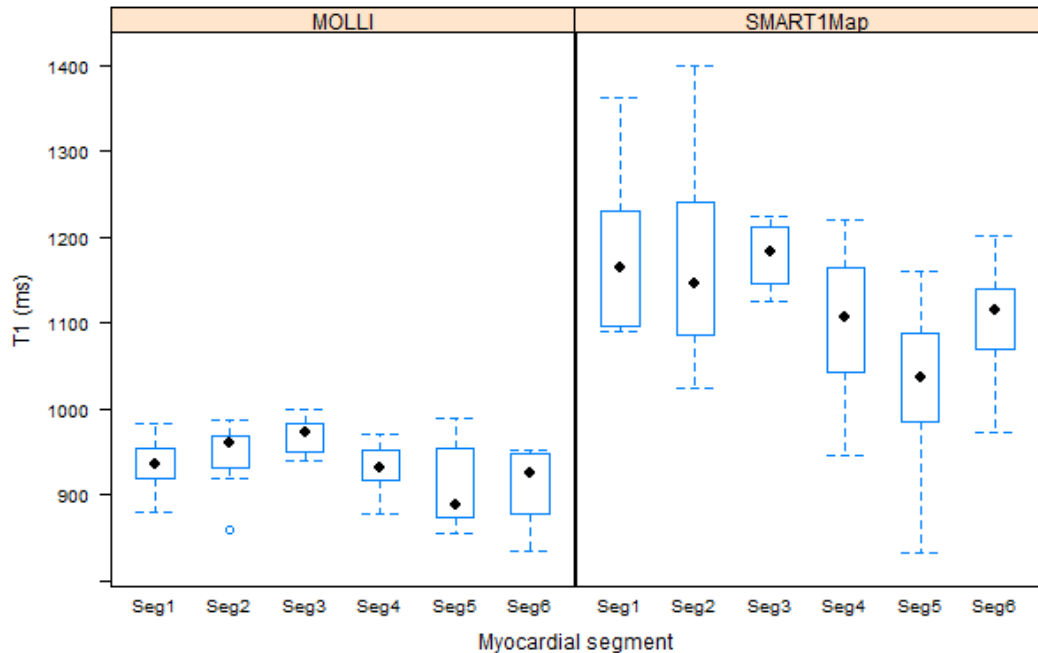
Les variations temporelles de mesure de  $T_1$  sur les segments reportées dans le Tableau 3.10 sont plus élevées avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map qu'avec MOLLI.

Les valeurs de  $T_1$  mesurées par segment indiquées dans le Tableau 3.11 varient entre  $1027 \pm 100$  ms et  $1180 \pm 95$  ms, et entre  $910 \pm 50$  ms et  $969 \pm 21$  ms avec respectivement la séquence SMART<sub>1</sub>Map et la séquence MOLLI. Enfin, la valeur de  $T_1$  sur la ROI globale du VG vaut  $1147 \pm 61$  ms avec SMART<sub>1</sub>Map et  $941 \pm 36$  ms. La valeur moyenne de  $T_1$  du sang évaluée avec SMART<sub>1</sub>Map était de  $1507 \pm 65$  ms et de  $1328 \pm 48$  ms avec MOLLI.

Ci-dessous, un écart net entre les valeurs de  $T_1$  segmentaires mesurées avec les deux méthodes est illustré Figure 3.17. Cette figure met également en évidence une distribution spatiale entre les valeurs de  $T_1$  mesurées sur les segments, et ce, avec les deux méthodes utilisées.

ROI	SMART <sub>1</sub> Map (n=8)		MOLLI (n=8)	
	$\overline{T_1} \pm \sigma$ (ms)	CoV (%)	$\overline{T_1} \pm \sigma$ (ms)	CoV (%)
Myocarde total	1147 ± 61	5,3	941 ± 36	3,8
Sang	1507 ± 65	4,3	1328 ± 48	3,6
Segment 1	1180 ± 95	8,1	936 ± 31	3,3
Segment 2	1172 ± 122	10,4	946 ± 41	4,3
Segment 3	1179 ± 37	3,2	969 ± 21	2,1
Segment 4	1100 ± 89	8,1	932 ± 29	3,1
Segment 5	1027 ± 100	9,7	910 ± 50	5,5
Segment 6	1104 ± 68	6,2	911 ± 44	4,8
	SMART <sub>1</sub> Map (n=6)		MOLLI (n=6)	
Valeur segmentaire moyenne (ms)	1127±61		934±22	
CoV moyen (%)	7,8		3,1	

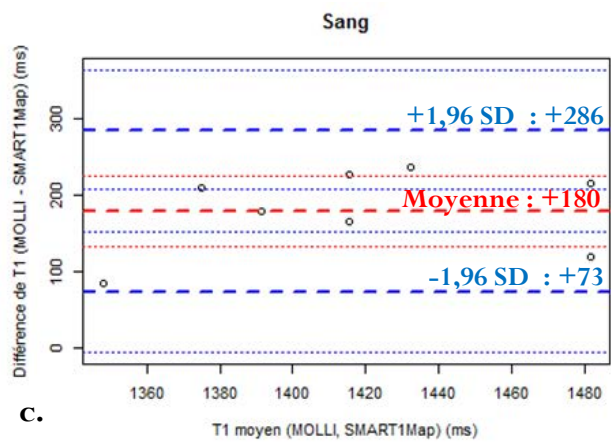
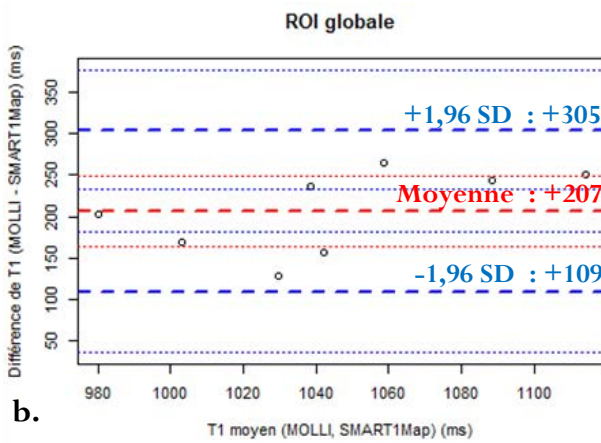
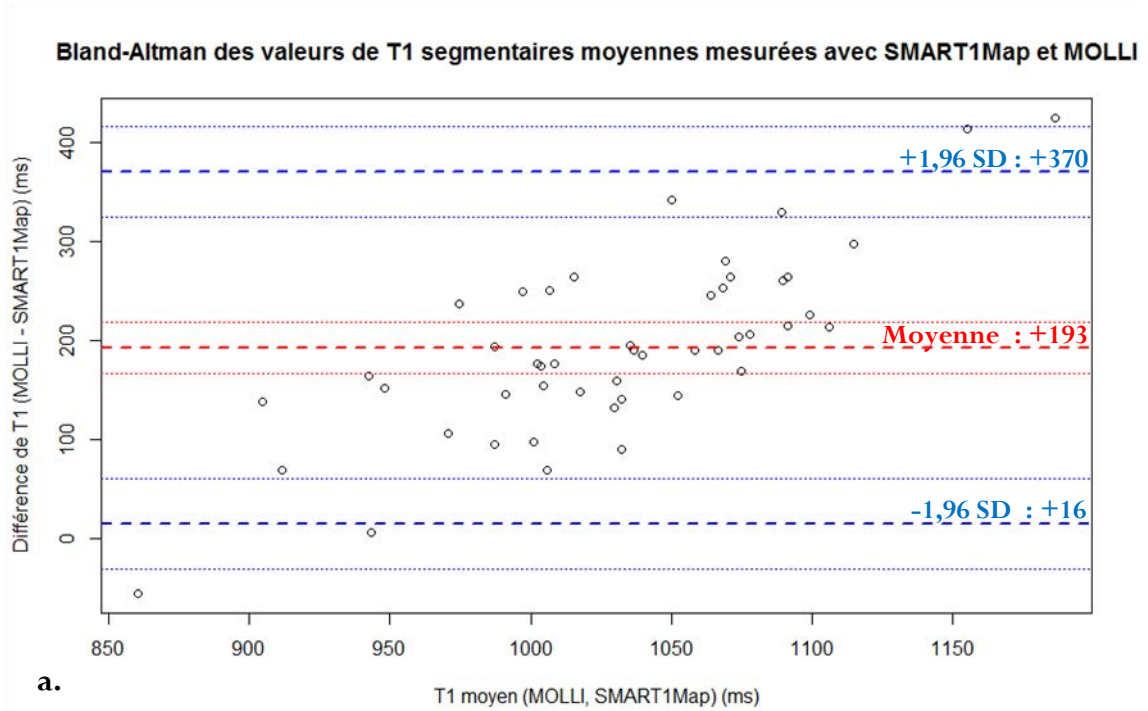
**Tableau 3.11 :** Variabilité inter-sujet pour chaque segment: Valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires, déviation standard et coefficient de variation associé de la ROI de l'ensemble du myocarde et de celle du sang sur les 8 sujets avec les méthodes SMART<sub>1</sub>Map et MOLLI.

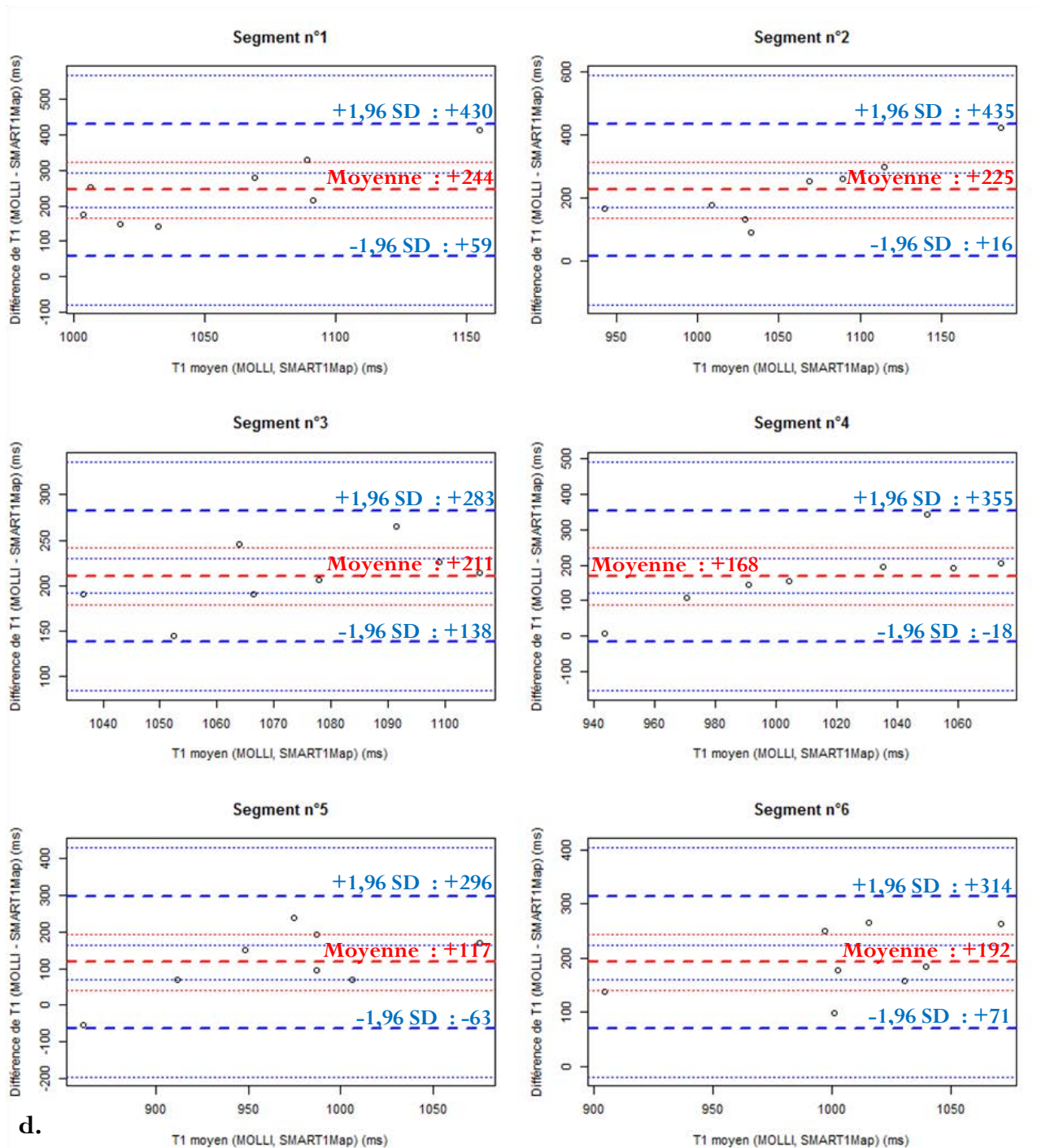


**Figure 3.17 :** Boîte à moustache des valeurs de  $T_1$  segmentaires mesurées avec les deux méthodes : MOLLI et SMART<sub>1</sub>Map. On observe une distribution spatiale des valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires avec les deux méthodes de mesure.



Les graphiques Bland-Altman de la Figure 3.18 confirment la tendance observée précédemment. Il y a une différence moyenne de 193 ms (Figure 3.18 a.) entre les valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires mesurées avec SMART<sub>1</sub>Map et celles mesurées avec MOLLI. Cette différence se retrouve également lorsque nous considérons les  $T_1$  moyens des segments un à un et les  $T_1$  moyens la ROI du sang (Figure 3.18 b, c, et d.).





**Figure 3.18 :** Graphiques Bland-Altman considérants : a. l'ensemble des valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires mesurées avec  $SMART_1Map$  et MOLLI. La différence moyenne des mesures entre  $SMART_1Map$  et MOLLI est de 193 ms ; b. les valeurs moyennes de  $T_1$  de la ROI du myocarde mesurées avec  $SMART_1Map$  et MOLLI ; c. les valeurs moyennes de  $T_1$  de la ROI du sang mesurées avec  $SMART_1Map$  et MOLLI ; d. les valeurs moyennes de  $T_1$  par segment mesurées avec  $SMART_1Map$  et MOLLI.

Permutations										
	1		2		3		4		5	
	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p
2	-9	0,3984								
3	1	0,4883	-8	0,4297						
4	80	0,0469	72	0,1367	79	0,0352				
5	153	0,0039	144	0,0039	152	0,0039	73	0,0742		
6	76	0,0352	68	0,0742	76	0,0156	-4	0,4688	-77	0,0195

Wilcoxon					
	1	2	3	4	5
	p				
2	0,79845				
3	0,67420	0,72090			
4	0,16053	0,27863	0,06496		
5	0,00466	0,02067	0,00062	0,20724	
6	0,18861	0,44180	0,01564	0,95913	0,08298

**Tableau 3.12 :** Tests statistiques d'évaluation des moyennes de  $T_1$  mesurées avec la séquence  $SMART_1map$  sur chacun des six segments de la coupe médio ventriculaire ( $d$  représente la différence moyenne).

Interprétation de l'analyse statistique sur les données  $SMART_1Map$ : Les valeurs de  $T_1$  de segments septaux (2, 3) présentent des différences positives significatives avec les valeurs de  $T_1$  de certains segments pariétaux (5, 6). Des différences significatives sont mises évidence entre les segments de la paroi libre et les segments septaux avec les deux tests statistiques (en rouge  $p < 0,05$ ). Le test des permutations montre que les segments septaux sont en moyenne supérieurs aux segments latéraux.

Permutations										
	1		2		3		4		5	
	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p	d(ms)	p
2	-11	0,0742								
3	-33	0,0078	-23	0,0234						
4	0	0,4922	11	0,1211	33	0,0039				
5	26	0,0898	36	0,0469	59	0,0039	25	0,0234		
6	24	0,0195	35	0,0039	58	0,0039	24	0,0313	-1	0,4414

Wilcoxon					
	1	2	3	4	5
	p				
2	0,3823				
3	0,0519	0,2929			
4	0,7984	0,2072	0,0100		
5	0,2786	0,2345	0,0272	0,3282	
6	0,3823	0,0650	0,0074	0,5054	0,9581

**Tableau 3.13 :** Tests statistiques d'évaluation des moyennes de  $T_1$  mesurées avec la séquence MOLLI sur chacun des six segments de la coupe médio ventriculaire (d représente la différence moyenne).

Interprétation de l'analyse statistique sur les données MOLLI : La valeur de  $T_1$  du segment septal 3 présente des différences positives significatives avec les valeurs de  $T_1$  des segments appartenant latéraux 4, 5 et 6. Des différences significatives sont mises en évidence entre les segments de la paroi libre et les segments septaux avec les deux tests statistiques (en rouge  $p < 0,05$ ). Le test des permutations montre que les segments septaux sont en moyenne supérieurs aux segments latéraux.

Enfin, concernant la ROI du VG sur la coupe médio ventriculaire, les valeurs de  $T_1$  mesurées avec SMART<sub>1</sub>Map sont significativement plus élevées qu'avec MOLLI avec les deux tests statistiques ( $p = 0,00016$ ) avec une différence moyenne donnée par le test des permutations de 207 ms.

### 3.2.1.3 Conclusions

Les valeurs de  $T_1$  mesurées avec SMART<sub>1</sub>Map ont présenté une forte corrélation (2,0%) avec les mesures faites avec la technique de référence IR-SE démontrant que la séquence permet de fournir des mesures de valeurs de  $T_1$  sur une large gamme de valeurs de  $T_1$ .

Les erreurs de mesures de  $T_1$  avec la SMART<sub>1</sub>Map sur une gamme de rythmes cardiaques 60-100 bpm valaient en moyenne 1%, démontrant une bonne robustesse quant à la valeur nominale du rythme cardiaque. Cependant, l'analyse portant sur l'influence des rythmes cardiaques variant sur la valeur de  $T_1$  mesurée est encore assez peu représentative des expériences *in vivo*. En effet, les rythmes générés avec notre simulateur sont constants. *In vivo*, le cycle cardiaque est fluctuant, et particulièrement chez certains patients. La fréquence cardiaque varie donc pendant l'acquisition.

La valeur moyenne de  $T_1$  mesurée sur le myocarde avec SMART<sub>1</sub>Map était de  $1147 \pm 61$  ms. Cette valeur est comparable aux valeurs de  $T_1$  déjà publiées utilisant des méthodes assez proches de SMART<sub>1</sub>Map, comme par exemple avec la séquence SASHA ( $1202 \pm 56$  ms -  $1210 \pm 76$  ms) [77], ou bien la séquence SAPHIRE ( $1212 \pm 40$ ms -  $1216 \pm 46$  ms) [77]. La valeur de  $T_1$  évaluée avec la séquence MOLLI dans cette étude

était de  $940 \pm 36$ ms. Elle était également très proche des valeurs de la littérature données pour la même séquence, ou bien des séquences dérivées : MOLLI ( $982 \pm 46$  ms) [91], ( $1052 \pm 41$  ms –  $1058 \pm 48$  ms) [77] et ShMOLLI ( $962 \pm 25$  ms) [78], ( $959 \pm 56$  ms –  $948 \pm 54$  ms) [77]. Dans notre étude, la précision de la mesure de la valeur du  $T_1$  obtenue avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map était inférieure à celle obtenue avec la séquence MOLLI. Cela s'explique en partie par le choix différent d'impulsion de préparation fait dans les deux séquences, à savoir la saturation dans la séquence SMART<sub>1</sub>Map et l'inversion dans la séquence MOLLI. Avec les deux méthodes, nous avons constaté qu'il existe une distribution des valeurs segmentaires sur le myocarde qui ne reflète pas une réalité anatomique ou physiologique. Cette dispersion a déjà été remarquée dans d'autres études utilisant la méthode des VFA, MOLLI et ShMOLLI [53, 67, 92]. Cet effet pourrait en partie être expliqué par les inhomogénéités de  $B_1$  ainsi que par le gradient de signal entre le septum et la paroi libre imputable à la distance qui les sépare des éléments d'antenne de réception.

Enfin, la valeur moyenne de  $T_1$  du sang évaluée avec SMART<sub>1</sub>Map était de  $1507 \pm 65$  ms et de  $1328 \pm 48$  ms avec MOLLI, soit en concordance avec les valeurs de la littérature avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map (cf. Tableau 3.2) et mais inférieure aux valeurs déjà publiées avec la séquence MOLLI. Un seul schéma MOLLI a été utilisé dans cette étude, le schéma classique.

Une des limitations de cette étude est que, dans un premier temps, seul un schéma d'acquisition a été utilisé par séquence (1-1-1-2-3-4 avec SMART<sub>1</sub>Map et 3(3)3(3)5 avec MOLLI) sur l'ensemble des sujets. Or, les échantillonnages permis avec les séquences MOLLI et SMART<sub>1</sub>Map dépendent de la fréquence cardiaque. Donc, dans notre étude, pour chacune des deux méthodes employées, le schéma choisi a abouti à des échantillonnages différents selon la fréquence cardiaque propre à chaque sujet au moment de l'acquisition. Un schéma MOLLI différent, intégrant les récentes optimisations (comme par exemple 5(3s)3(3s)3, cf. 2.3.2.1), devrait à l'avenir être choisi pour s'affranchir de cette dépendance au rythme cardiaque.

Dans la perspective d'appliquer ces méthodes à la mesure de l'ECV, nous devons adapter le choix du schéma d'acquisition selon l'ordre de grandeur du  $T_1$  que l'on souhaite mesurer *i.e.* différent avant et après injection d'agent de contraste.

En conclusion, la caractérisation de l'outil à 1,5T a montré, comme attendu que :

- Localement, grâce à l'étude menée sur objets tests, la séquence SMART<sub>1</sub>Map permet de fournir des mesures de valeurs de  $T_1$  très justes, sur une large gamme de valeurs de  $T_1$ , et ces mesures ne semblent pas affectées par le rythme cardiaque nominal.

- Les valeurs de  $T_1$  évaluées *in vivo* chez des sujets sains sont en accord avec des valeurs de  $T_1$  dites normales précédemment publiées. Cependant, la précision n'est pas satisfaisante.

- Les schémas d'acquisitions utilisés avec les deux séquences étudiées devaient être à la fois non dépendants de la fréquence cardiaque ou adaptées à celle-ci, et à la fois adaptés à l'ordre de grandeur du  $T_1$  mesuré.

L'amélioration intrinsèque de la séquence SMART<sub>1</sub>Map a constitué l'axe majeur de travail de la suite de ces travaux (cf. Chapitre 4.)

En parallèle à la caractérisation de la séquence, une étude clinique portant sur la faisabilité d'examen IRM de respiration libre chez une population de patients a débutée. La séquence SMART<sub>1</sub>Map y a été ajoutée dans le but d'évaluer sa faisabilité dans les conditions imposées par la respiration libre.

### 3.2.2 Étude du $T_1$ avec SMART<sub>1</sub>Map sur patients : le protocole SAFFIRM

#### 3.2.2.1 Contexte scientifique

La Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire génétique dégénérative touchant à 99 % les garçons. Elle est liée au chromosome X. A cause d'une mutation génétique, les membranes des cellules musculaires, et notamment cardiaques, sont anormalement fragiles. Elles se dégradent et meurent plus rapidement lorsqu'elles sont sollicitées pour la contraction. Le tissu se nécrose, puis est régénéré. Cependant, la dégénérescence finit par l'emporter sur les mécanismes de réparation cellulaire. Une fibrose de remplacement se développe alors de manière diffuse dans le muscle cardiaque. L'espérance de vie en moyenne ne dépasse pas 25-30 ans. Les atteintes cardiaques en sont la cause.

Les patients présentent très souvent une déformation thoracique et une scoliose qui limitent beaucoup les possibilités de surveillance par échocardiographie. De ce fait, un nombre croissant de centres surveillent ces patients par IRM cardiaque. L'apnée n'est pas toujours possible, notamment dans une population de patients insuffisants respiratoires. Les patients atteints de DMD tiennent des apnées de l'ordre de 5 secondes, 15 secondes étant nécessaires pour une bonne qualité d'examen IRM. La technique GRICS [93] peut potentiellement offrir la possibilité d'effectuer un examen entier en respiration libre. C'est pourquoi le protocole étudiant la faisabilité de la Suppression de l'Apnée pour l'évaluation de la Fonction et de la Fibrose en IRM chez les Myopathes (SAFFIRM) a été mis en place (Recherche translationnelle INSERM/AFM).

L'objectif principal est de montrer la faisabilité de la technique GRICS pour la réalisation des examens d'IRM cardiaque en respiration libre, chez des patients myopathes atteints de dystrophinopathie sévère. L'objectif est ambitieux connaissant la population

étudiée. En effet, ces patients atteints de difficultés respiratoires ont également des rythmes cardiaques très rapides, de l'ordre de 115 battements par minutes.

L'objectif secondaire est d'étudier la corrélation entre les zones de fibrose détectées avec la méthode de rétention tardive (MDE chez GE) et celles repérées par la quantification  $T_1$  avant et après injection. Dans cet objectif, la séquence SMART<sub>1</sub>Map a été intégrée au protocole. Afin d'acquérir ces données en respiration libre, un protocole d'acquisition spécifique a été mis en œuvre pour ensuite pouvoir reconstruire les images au moyen de la technique GRICS multi-contraste (MC-GRICS) développée au sein du laboratoire IADI par A. Menini durant sa thèse [94]. Nous nous sommes essentiellement concentrés sur la réalisation de ce second objectif durant ces travaux de thèse. Dans ce contexte a eu lieu l'encadrement du stage d'initiation à la recherche (SIR) de P. Chammas.

### 3.2.2.2 Matériel et méthode

Le protocole est en cours (fin prévue pour Novembre 2015). Actuellement, 21 patients ( $14 \pm 4$  ans) ont été recrutés et seulement 14 disposent d'un jeu de données  $T_1$  complet pour les raisons suivantes :

- Indisponibilité administrative de la séquence : tous n'ont pas bénéficié de séquence  $T_1$ .
- Injection non réalisée : certains n'ont pas reçu d'injection de produit de contraste étant donnée la difficulté à trouver leurs veines (absence d'abord veineux).
- Données physiologiques manquantes : pour certains, les données brutes acquises dans l'espace k, ainsi que des données physiologiques n'ont pu être correctement enregistrées. Par conséquent, les reconstructions n'ont pu être faites.

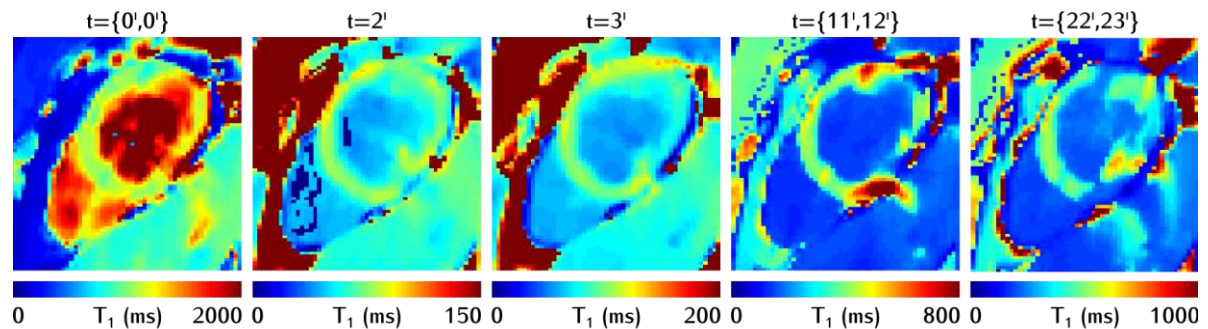
La séquence SMART<sub>1</sub>Map a été appliquée sur une coupe petit-axe une fois avant injection d'AC, puis directement après l'injection ainsi qu'à plusieurs temps différents après injection. Parmi ces acquisitions après injection, au moins une a été faite avec un temps supérieur à 15 minutes afin d'estimer l'ECV. Les paramètres de la séquence étaient les suivants : un angle de bascule de  $45^\circ$ , TE = 1,8ms, TR = 4 ms, 8 mm d'épaisseur de coupe, champ de vue de 360 mm × 270 mm, matrice 256 × 128, 75 % résolution de phase et NEX = 4. Toutes les images ont été acquises avec l'antenne corps en émission et une antenne cardiaque conventionnelle 8 canaux en réception. Le schéma d'acquisition choisi était 1-2-3-4. Ce qui signifie que 4 images ont été acquises à 4 TS différents. Le choix de ce schéma a été motivé par la volonté de ne pas faire durer l'acquisition trop longtemps sachant qu'elle est moyennée sur 4 répétitions, répétitions nécessaires à la mise en œuvre de la reconstruction MC-GRICS.

La comparaison de l'étendue des zones de fibrose détectées avec la méthode de rétention tardive et celles repérées par la quantification s'est faite comme suit : comparaison des segments AHA reconnus comme fibrosés par le médecin par analyse visuelle sur les MDE et ceux pour lequel le volume de distribution calculé à partir des cartes  $T_1$  dépasse les +2DS (Déviation Standard).

### 3.2.2.3 Résultats préliminaires et discussion

A cause d'erreur de synchronisation avec l'ECG, certaines images ont été acquises dans une phase cardiaque différente.

On note que malgré l'utilisation de recalage dans la reconstruction, des artefacts de mouvement persistent sur de nombreuses images reconstruites. Il en résulte des valeurs non physiologiques de  $T_1$  sur les cartes paramétriques. Les cartes de  $T_1$  avant et après injection ont pu être reconstruites comme l'illustre la Figure 3.19.



**Figure 3.19 :** Cartes de  $T_1$  pré et post injection obtenues après correction de mouvement avec MC-GRICS.

A cause des rythmes cardiaques rapides de ces patients ( $> 110$  bpm), certaines limites de techniques d'imagerie ont été atteintes. Les MDE par exemple ont donné une qualité image très pauvre de sorte qu'il a été difficile au médecin d'en tirer des conclusions quant à la présence ou non de fibrose.

De plus, l'âge des patients est relativement jeune, la probabilité de présence de fibrose chez eux est très faible. Il serait intéressant que des patients adultes aient été plus largement inclus.

Chez un des patients, la présence de fibrose a été mise en évidence sur les images de rétention tardive. Deux zones d'intérêt ont été tracées : une sur le septum (vert), une sur la paroi libre (rouge) (cf. Figure 3.20). La fibrose se voit clairement de manière qualitative sur l'image de MDE. Dans chacune de ces zones, on a calculé le  $T_1$  avant injection, à 2, 3, 12 et 22 minutes après injection. Le  $T_1$  natif est plus faible dans la ROI verte que dans la ROI rouge. Ceci est cohérent avec la présence de fibrose. L'analyse dynamique du  $T_1$  dans les ROI met en évidence deux régimes : un régime lent dans la zone rouge et un plus rapide dans la zone verte. Cette différence peut également s'expliquer par la présence de



fibrose. La diffusion de l'AC se fait de manière plus lente dans la zone fibrosée car l'ECV est plus grand.

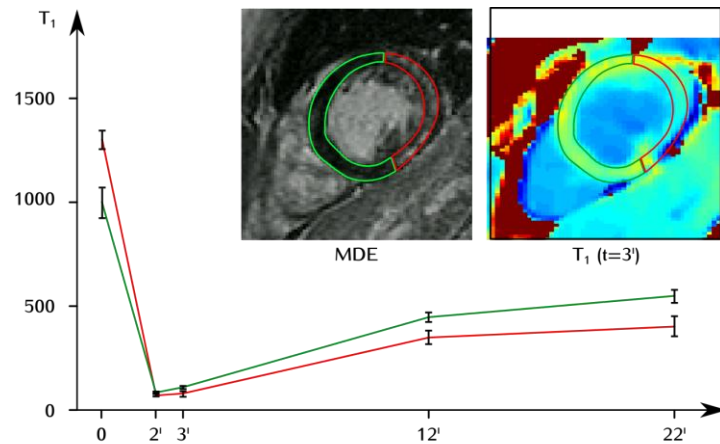


Figure 3.20 : Image de rétention tardive et carte de  $T_1$  3 minutes après injection [44].

#### 3.2.2.4 Conclusions et perspectives

Cette étude a montré la faisabilité d'acquisition en respiration libre de cartes de  $T_1$  dans une population de patients atteints de DMD.

Cependant, le nombre de patients ayant un jeu complet de données (LGE plus SMART<sub>1</sub>Map avant et après injection) permettant la quantification est assez faible.

De plus, la résolution temporelle des courbes d'évolution du  $T_1$  n'est pas suffisante pour mener une analyse dynamique du phénomène d'arrivée et départ de l'AC dans les tissus. Extraire des paramètres quantitatifs tels que l'aire sous la courbe ou bien calculer des pentes s'est avéré irréalisable. Ces indices devraient nous permettre de discriminer entre fibrose et myocarde sain. Un échantillonnage temporel plus fin est donc nécessaire.

Dans ce chapitre, nous avons appliqué la séquence SMART<sub>1</sub>Map à 3T et 1,5T. Nous l'avons comparée à d'autres méthodes de mesures du  $T_1$  : la méthode des VFA à 3T et MOLLI à 1,5T. A 1,5T, les valeurs de  $T_1$  étaient comparables à celles publiées. A 3T, la séquence a montré de faibles performances qui s'expliquent en partie par une mauvaise saturation du signal. Nous avons donc choisi, dans la suite de ces travaux, de nous focaliser sur l'optimisation de l'impulsion de saturation constitutive de la séquence. Pour cela, grâce à la collaboration du laboratoire IADI avec General Electric, nous avons travaillé directement sur le code source de la séquence implémentée dans un environnement EPIC.

# Chapitre 4

Optimisation d'un outil de mesure du  $T_1$  en IRM  
cardiaque à 3T



## 4 Optimisation d'un outil de mesure du $T_1$ en IRM cardiaque à 3T

Pour faciliter les travaux d'optimisation de l'impulsion de saturation de la séquence SMART<sub>1</sub>Map, un partenariat avec le centre de recherche *General Electric Global Research* de Munich a été mis en place. Je suis donc allée travailler six mois sur ce sujet au sein de ce centre et ai été plus particulièrement encadrée par les Dr. Timo Schirmer et Dr. Martin Janich. Dans ce dernier chapitre, les optimisations apportées à la séquence seront d'abord présentées. Elles visaient à rendre la séquence plus robuste aux inhomogénéités de champ magnétique fortement pénalisantes à 3T.

Nous exposerons ensuite, les résultats préliminaires de la validation de la séquence optimisée.

L'ensemble des mesures décrites dans ce chapitre ont eu lieu sur un 3T (HDxt, GE Healthcare, WI, USA). De même que dans le chapitre précédent, l'antenne corps a été utilisée en émission tandis qu'une antenne cardiaque 8 canaux a été utilisée en réception.

### 4.1 Optimisation de l'impulsion RF de saturation de la séquence SMART<sub>1</sub>Map

Dans ce chapitre, sera d'abord introduite la notion de robustesse d'une impulsion RF de saturation, nécessaire à la compréhension de notre problématique, à savoir le manque de robustesse de l'impulsion de saturation de la séquence SMART<sub>1</sub>Map. Dans un deuxième temps, deux propositions d'optimisation de cette impulsion seront exposées. Enfin, nous présenterons les résultats préliminaires obtenus avec l'une d'elles.

#### 4.1.1 La problématique liée à l'IRM à 3T

##### 4.1.1.1 Le contexte

En IRM, 3 champs électromagnétiques différents interviennent, caractérisés par leur fréquence :

- le champ  $B_0$  constant (0Hz)
- les gradients ( $\sim$ kHz)
- le champ  $B_1$  qui dépend du temps ( $\sim$ MHz ou ondes RF).

Rappelons qu'une impulsion RF de saturation consiste à faire basculer la composante longitudinale de l'aimantation originellement à l'équilibre selon Oz dans le plan transversal *i.e.* dans le plan  $x'Oy'$ . Différents aspects sont à considérer selon l'application à laquelle est destinée l'impulsion. C'est pourquoi il est important d'étudier les conditions

et contraintes imposées, comme par exemple la bande de fréquences sur laquelle on veut l'utiliser, pour restreindre le champ d'exploration des impulsions RF.

#### 4.1.1.2 Les inhomogénéités de champ $B_0$

L'étape de *shim* est assurée par des bobines spécifiques supplémentaires qui tendent à ré homogénéiser le champ  $\vec{B}_0$  dans un volume défini. Cependant, des inhomogénéités de champ demeurent. Celles-ci résultent en la dispersion de la fréquence de résonance des protons autour de la fréquence centrale définie par le champ nominal sur une plage de plusieurs dizaines de Hertz selon :

$$\Delta\nu = \bar{\gamma} * \Delta B_0 \quad (4.1)$$

L'offset de fréquence  $\Delta\nu$  est plus important à 3T qu'à 1,5T et peut atteindre jusqu'à  $125 \pm 40$  Hz [65] et  $\pm 130$  Hz [79] à 3T. Cela a pour conséquence de disperser la fréquence de résonance des protons au sein d'une coupe. L'impulsion de saturation doit donc couvrir une bande de fréquence suffisamment large autour de la fréquence de résonance pour garantir une saturation homogène. Au vu de la littérature, nous avons choisi une bande passante de  $\pm 200$  Hz autour de la fréquence centrale.

#### 4.1.1.3 Les inhomogénéités de champ $B_1$ transmit ou $B_1+$

Les inhomogénéités ou distorsions du champ  $B_1$  sont plus importantes à 3T qu'à 1,5T car la longueur d'onde  $\lambda_{\text{eau},3T}$  du champ RF est plus courte et approche le diamètre du corps humain. On a :

$$\begin{aligned} \lambda_{\text{eau},3T} &= \frac{\lambda_0}{\sqrt{\epsilon}} \\ \lambda_{\text{eau},3T} &= \frac{2\pi c_0}{\gamma B_0} \frac{1}{\sqrt{\epsilon}} \\ \lambda_{\text{eau},3T} &\sim 26 \text{ cm} \end{aligned} \quad (4.2)$$

avec  $\epsilon^{14}$  la constante diélectrique de l'eau. Ces inhomogénéités dépendent de l'objet imagé présent dans l'antenne.

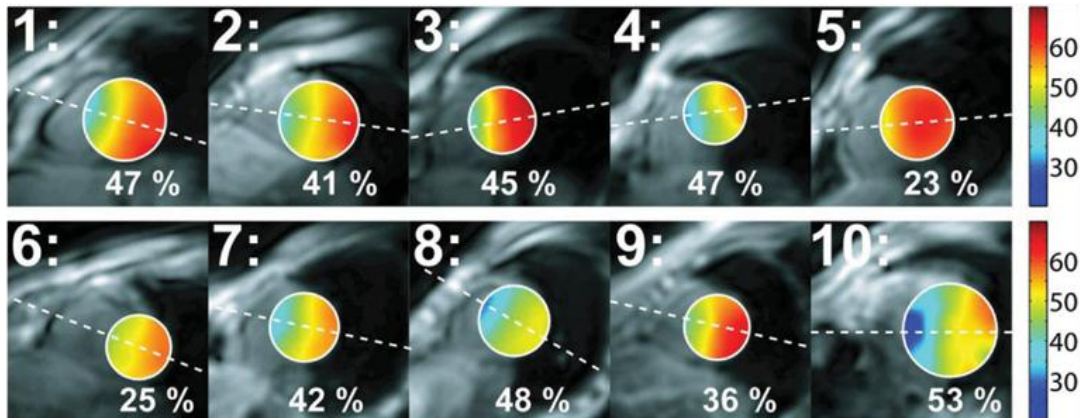
Il est possible de cartographier le  $B_1$  au moyen de méthodes basées soit sur l'analyse de la phase du signal comme par exemple avec la méthode de Bloch-Siegert [87], insensible au  $T_1$ , ou bien basées sur l'analyse du module du signal comme par exemple en employant la méthode des doubles angles historiquement proposée par Insko and Bolinger [95], ou bien encore la méthode DREAM récemment proposée [88].

---

<sup>14</sup>  $\epsilon \approx 81$

L'angle de bascule  $\theta$  de l'aimantation longitudinale généré avec une impulsion RF classique modulée seulement en amplitude envoyée dans le plan transversal est directement lié au  $B_{1\max}$  (cf. équation (1.31)). Les inhomogénéités du champ  $B_1$  causent donc des inhomogénéités d'angle de bascule spatialement et donc de saturation dans notre cas.

En imagerie cardiaque, à cause de ces dernières, des variations de 23% à 53% de l'angle nominal initialement prescrit ont été mesurées à 3T [96].



**Figure 4.1 :** Carte d'angle de bascule effectif et variabilité de l'angle de bascule effectif par rapport à l'angle prescrit due aux inhomogénéités de  $B_1$  sur le myocarde à 3T. Adapté de [96].

Les inhomogénéités de  $B_1$  impactent également le module de lecture en *bssfp* et donc la valeur de  $T_1$  mesurée [65]. La simulation donne jusque 12% d'erreur sur une plage de  $\pm 100$  Hz autour de la fréquence centrale avec un angle de bascule à  $35^\circ$ . Ces erreurs étant moindre comparées à celles imputables au manque d'efficacité de l'impulsion de saturation, nous nous sommes focalisés sur l'étude de cette dernière dans ces travaux.

#### 4.1.1.4 Le SAR

Le principal risque lié au champ RF est l'échauffement qu'il induit dans les tissus. Le calcul du paramètre appelé *Specific Absorption Rate* ou SAR qui s'exprime en W/kg permet de quantifier l'énergie déposée dans l'objet ou la personne imagée.

Pour des raisons de sécurité, il est donc très important de pouvoir l'évaluer. Le calculer précisément est complexe car il dépend non seulement de l'enveloppe et de la durée de la RF, mais aussi de multiples paramètres de séquences.

Le SAR est directement lié au  $B_1$  maximal de l'impulsion RF de la façon suivante :

$$\text{SAR} \propto B_{1\max}^2 \text{ (W/kg)} \quad (4.3)$$

En respectant le SAR, l'augmentation de température ne dépassera pas  $1^\circ\text{C}$  chez un sujet.

Chez General Electric, pour avoir un ordre d'idée facilement représentatif, on convertit chaque impulsion RF en un nombre équivalent d'impulsions standards. Une impulsion standard est une impulsion rectangulaire « *hard* » de  $180^\circ$  degrés, d'une durée de 1ms, et de  $B_{1\text{max}}$  égale à 0,117 G.

$$N_{\text{impulsions standards}} = \text{durée efficace} \frac{\text{durée de l'impulsion}}{1\text{ms}} \left[ \frac{B_{1\text{max}}}{0,117} \right]^2$$

$$\text{SAR} \propto \frac{\text{N}^\circ \text{ d'impulsion standards dans la séquence} * \text{énergie par impulsion standard}}{\text{TR} * \text{poids du patient}}$$

Connaissant le SAR maximal autorisé, il est possible d'estimer le  $B_1$  maximal par lequel nous serons contraints dans le design de l'impulsion RF. Le SAR est calculé de manière interne par le système. Pour se faire, un ensemble de paramètres est à spécifier comme la durée de l'impulsion et le  $B_{1\text{max}}$ . L'ensemble de ces champs est listé en Annexe B.

#### 4.1.1.5 Le cahier des charges

L'impulsion RF de saturation destinée à la séquence SMART<sub>1</sub>Map doit respecter les spécifications suivantes :

- Robustesse à des offsets de fréquence de résonance de l'ordre d'au moins  $\pm 200$  Hz ;
- Robustesse aux inhomogénéités de  $B_1$ , avec un  $B_1$  effectif pouvant atteindre  $\pm 50\%$  de la valeur nominale du  $B_1$ ;
- Un  $B_{1\text{max}}$  pas trop élevé pour limiter l'énergie dissipée dans l'objet ou organe imagé. La valeur maximale permise est 25  $\mu\text{T}$  mais à cause du SAR, nous avons choisi un  $B_{1\text{max}}$  inférieur ou égal à 12 $\mu\text{T}$ ;
- La durée de l'impulsion imposée par le système General Electric est limitée à 40 ms. La durée minimale est imposée par le *slew rate*.
- L'aimantation résultante comprise entre  $\pm 10\%$  de sa valeur initiale.

Dans le prototype mis à disposition par GE, le choix entre deux impulsions appartenant au catalogue des impulsions RF communément utilisées étaient disponibles. Nous allons les décrire dans la suite.

## 4.1.2 Deux impulsions de saturation modulées en amplitudes originellement disponibles

### 4.1.2.1 L'impulsion Shinnar-Le Roux (SLR)

L'impulsion initiale programmée par défaut dans la séquence est une impulsion dite de Shinnar-Le Roux (SLR) [97–99][81]. Les impulsions SLR sont générées à l'aide d'un algorithme d'optimisation de problème inverse. Les paramètres de l'impulsion étaient les suivants :

$B_{1,max}$	9 $\mu$ T 386 Hz
Résolution	252 points
Durée	5 ms

Tableau 4.1: Paramètres de l'impulsion SLR de saturation.

L'enveloppe de cette impulsion est représentée ci-dessous Figure 4.2 :

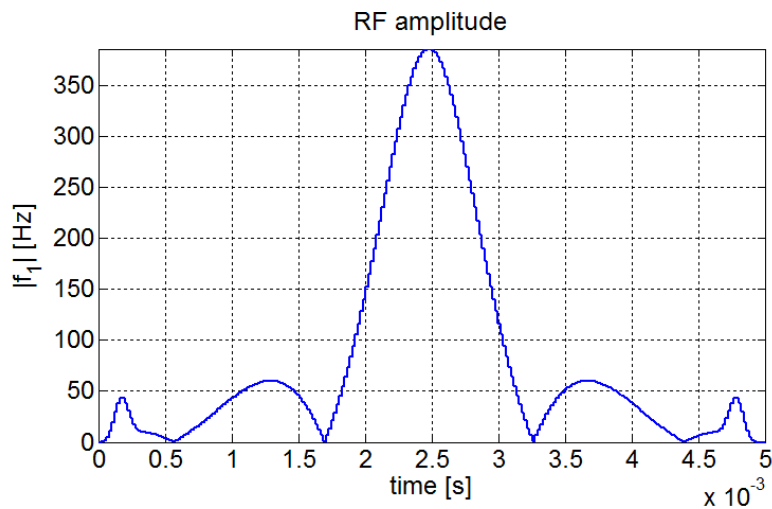


Figure 4.2 : Amplitude de l'impulsion de saturation utilisée par défaut. Il s'agit d'une impulsion RF d'inversion i.e. bascule à  $180^\circ$  dont l'amplitude a été divisée par deux pour obtenir une impulsion de saturation.

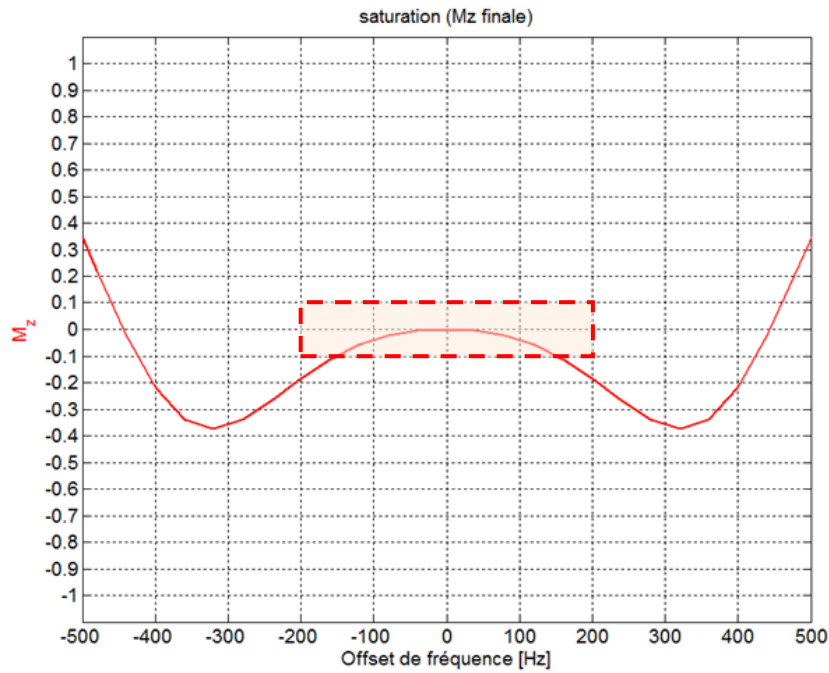
A l'aide d'un algorithme de résolution des équations de Bloch implémenté par R. Noeske et M. Janich sur MATLAB<sup>®</sup>, il est possible de tracer le profil d'efficacité théorique de l'impulsion. Celui-ci ne tient pas compte des phénomènes de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ . Il est la représentation de l'aimantation finale résultante de l'application de l'impulsion RF considérée sur l'aimantation d'équilibre en fonction de:

- l'écart de fréquence de l'impulsion envoyée par rapport à la fréquence de résonance des protons (en abscisse)

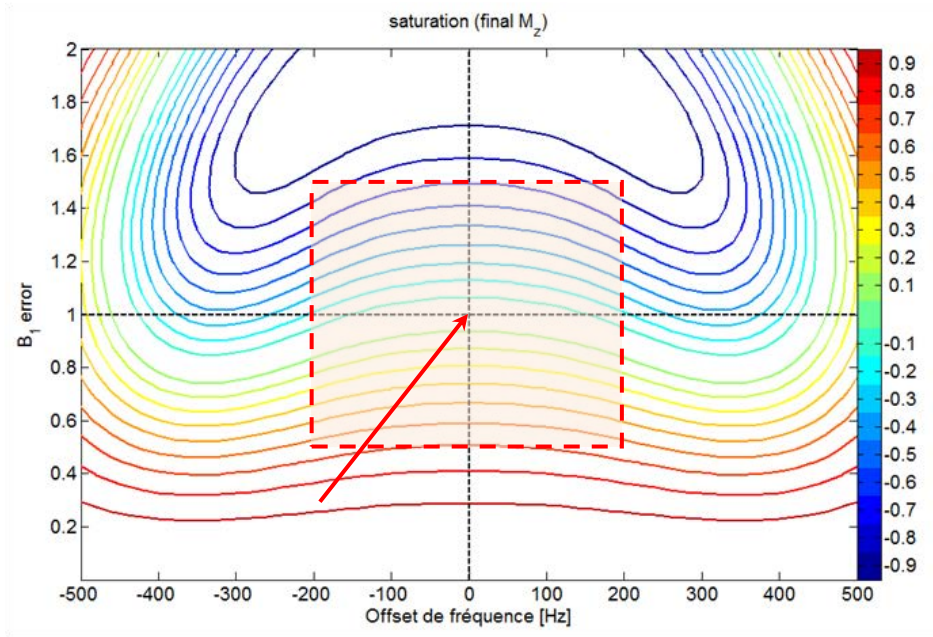


- l'écart du  $B_{1, \max}$  effectif de l'impulsion envoyée par rapport au  $B_{1, \max}$  nominal, *i.e.* la valeur commandée.

Comme illustré sur la Figure 4.4, si cette impulsion est acceptable en ce qui concerne la robustesse aux écarts de fréquence, elle est cependant sensible aux inhomogénéités de  $B_1$ . Ce profil explique en partie les difficultés rencontrées précédemment dans nos tentatives de mesures du  $T_1$ .



**Figure 4.3 :** Profil de l'aimantation longitudinale finale en fonction de l'offset de fréquence de résonance obtenu avec un  $B_1$  idéal suite à l'impulsion SLR : après saturation  $M_z$  doit être annulée.



**Figure 4.4 :** Diagramme généré à partir des équations de Bloch. Il représente en ordonnée le pourcentage d'erreur entre le  $B_1$  nominal et le  $B_1$  effectif (par exemple  $B_1$  error = 1 signifie que  $B_1$  effectif équivaut au  $B_1$  nominal,  $B_1$  error = 1,2 signifie que  $B_1$  effectif équivaut à 1,2 fois le  $B_1$  nominal soit lui est supérieur de 20 %). En abscisse, est représenté l'écart de la fréquence de l'impulsion à la fréquence de Larmor. Enfin, les lignes de niveaux associées à la légende donnent l'aimantation résultante de l'application de l'impulsion RF. La flèche rouge désigne le cas idéal dans lequel l'impulsion est à la fréquence de Larmor et en absence d'inhomogénéités de  $B_1$ . Le cadre rouge représente les tolérances spécifiées de notre cahier des charges : 50% d'erreur maximum sur la valeur du  $B_1$  et  $\pm 200$  Hz d'offset de fréquence.

#### 4.1.2.2 L'impulsion rectangulaire ou « Hard pulse »

Il était également possible d'utiliser une impulsion rectangulaire communément appelée « Hard pulse ». Les paramètres de l'impulsion étaient les suivants :

$B_1$ ,max	25 $\mu$ T
	1064 Hz
Résolution	124 points
Durée	264 $\mu$ s

**Tableau 4.2 :** Paramètres de l'impulsion « Hard pulse » de saturation.

Cette impulsion possède l'avantage d'être non-sélective fréquentiellement à partir du moment où le  $B_1$  effectif est égal au  $B_1$  nominal. De fait, elle est très sensible aux inhomogénéités de  $B_1$  comme nous l'illustre la Figure 4.7. L'angle de bascule est aisément calculable et réglable à partir de la durée de l'impulsion et de son amplitude maximale :

$$\theta = \gamma T B_1 \quad (4.4)$$

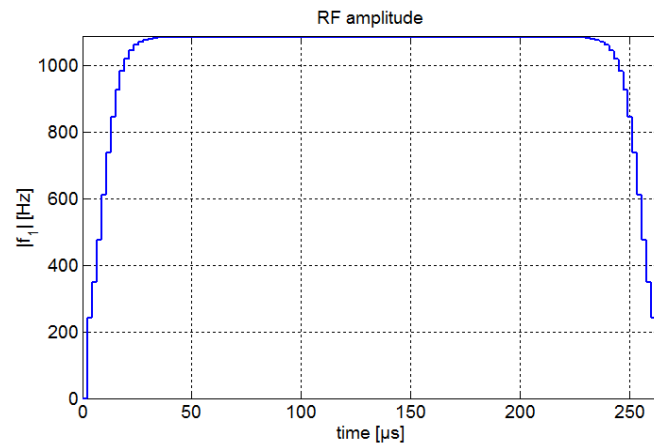


Figure 4.5 : Amplitude de l'impulsion de saturation originellement également possible d'utiliser. Il s'agit d'une impulsion RF quasiment rectangulaire.

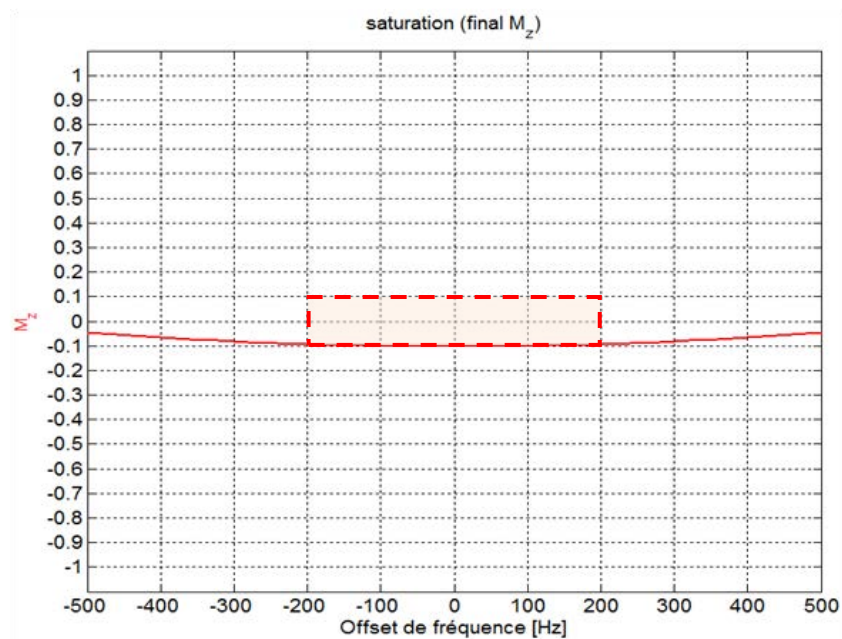
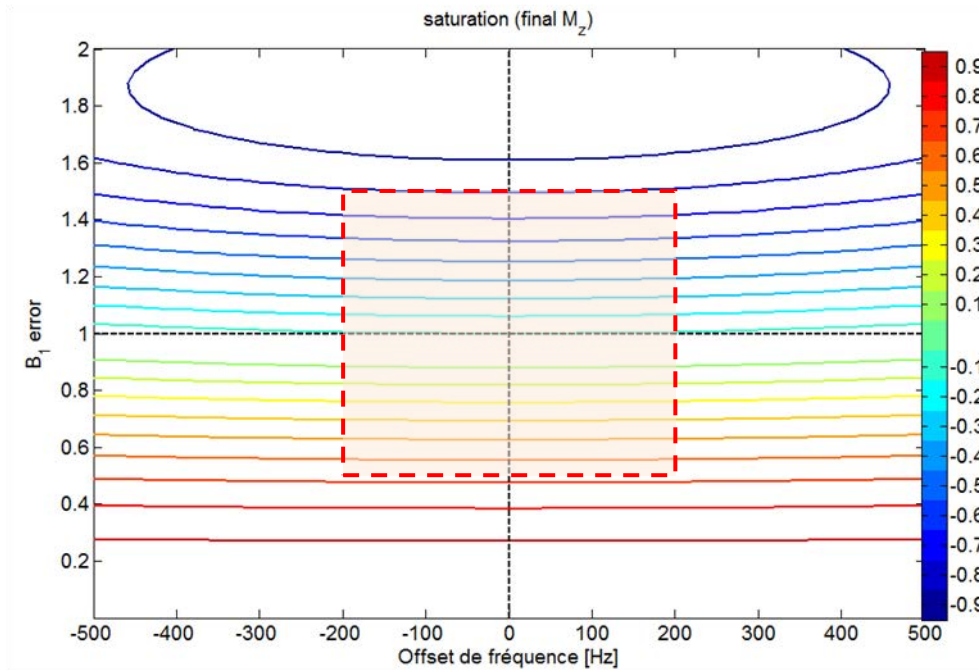


Figure 4.6 : Profil de l'aimantation longitudinale finale en fonction de l'offset de fréquence de résonance obtenu avec un  $B_1$  idéal suite à l'impulsion Hard Pulse : après saturation  $M_z$  doit être annulée.



**Figure 4.7 :** Diagramme généré à partir des équations de Bloch représentant en ordonnée le pourcentage d'erreur entre le  $B_1$  nominal et le  $B_1$  effectif. En abscisse, est représenté l'écart de la fréquence de l'impulsion à la fréquence de Larmor. Enfin, les lignes de niveaux associées à la légende donnent l'aimantation résultante de l'application de l'impulsion RF.

Ces deux impulsions ne répondant pas au cahier des charges précédemment établi, nous avons exploré d'autres possibilités d'impulsions RF de saturation présentées dans la littérature. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux impulsions RF dites adiabatiques (cf. 1.1.3.2). Nous allons décrire dans la suite de ce chapitre deux exemples de ce type d'impulsions RF. Leur étude a consisté en leur simulation sur MATLAB<sup>®</sup> grâce à un simulateur d'équations de Bloch. Une fois leur calibration effectuée, nous les avons implémentées sur un système General Electric pour être en mesure de tester la séquence SMART<sub>1</sub>Map munie de ces nouvelles impulsions, de les comparer et de choisir la meilleure.

#### 4.1.3 Les deux cas particuliers d'impulsions adiabatiques étudiés

La littérature propose de nombreuses descriptions d'impulsions RF de saturation diverses et variées. Les impulsions classiques SLR et rectangulaires (ou « *Hard pulse* ») combinées en train [82][100–102] ont constitué une piste que nous n'avons pas explorée.

Nous avons choisi de restreindre notre étude à celle des impulsions adiabatiques existantes car elles présentaient les performances requises en termes de robustesse aux inhomogénéités de  $B_1$  déjà reconnues [103].

#### 4.1.3.1 L'impulsion BIR-4

De la famille d'impulsions adiabatiques appelée BIR, pour **B**<sub>1</sub> *I*nsensitive **R**otation, on utilise assez communément les impulsions BIR-4 [10, 104–109]. Elles possèdent l'avantage de se comporter comme des impulsions classiques dans le sens où elles permettent la rotation de l'aimantation nucléaire et non d'une de ses composantes seulement. On peut imposer un angle de bascule, quelle que soit la position initiale de l'aimantation, en fixant dans la modulation en phase deux offsets de fréquence (cf. Figure 4.8). Les deux fonctions amplitude et fréquence qui les décrivent sont de manière caractéristique définies par morceaux sur quatre segments. Parmi elles, les fonctions tangentes et tangentes hyperboliques sont largement utilisées pour leurs performances notamment pour obtenir des impulsions d'inversion. Elles permettent d'obtenir une bande passante large et symétrique et donc sont utilisées lorsque nous souhaitons être non sélectif.

Nous avons donc choisi au vu de la littérature de nous intéresser en premier à une impulsion de saturation de type BIR-4.

##### Description

L'impulsion BIR-4 simulée est décrite de la façon suivante :

$$\begin{cases} b_1(t) = b_{1\max} \tanh\left[\lambda\left(1 - \frac{4t}{T}\right)\right] \\ \omega_{\text{RF}}(t) = \omega - \frac{\tan\left[\beta\left(\frac{4t}{T}\right)\right]}{\tan\beta} \end{cases} \text{ pour } 0 \leq t \leq \frac{T}{4}$$

$$\begin{cases} b_1(t) = b_{1\max} \tanh\left[\lambda\left(\frac{4t}{T} - 1\right)\right] \\ \omega_{\text{RF}}(t) = \omega - \frac{\tan\left[\beta\left(\frac{4t}{T} - 2\right)\right]}{\tan\beta} \end{cases} \text{ pour } \frac{T}{4} \leq t \leq \frac{T}{2}$$

$$\begin{cases} b_1(t) = b_{1\max} \tanh\left[\lambda\left(3 - \frac{4t}{T}\right)\right] \\ \omega_{\text{RF}}(t) = \omega - \frac{\tan\left[\beta\left(\frac{4t}{T} - 2\right)\right]}{\tan\beta} \end{cases} \text{ pour } \frac{T}{2} \leq t \leq \frac{3T}{4}$$

$$\begin{cases} b_1(t) = b_{1\max} \tanh\left[\lambda\left(\frac{4t}{T} - 3\right)\right] \\ \omega_{\text{RF}}(t) = \omega - \frac{\tan\left[\beta\left(\frac{4t}{T} - 4\right)\right]}{\tan\beta} \end{cases} \text{ pour } \frac{3T}{4} \leq t \leq T$$
(4.5)

avec  $\lambda = \text{atan}(100)$  et  $\beta = 10$ .

La fonction de modulation en fréquence, peut également s'écrire sous forme de phase :

$$\phi(t) = \begin{cases} \int_0^t [\omega - \omega_{RF}(t')] dt' \text{ pour } 0 \leq t \leq \frac{T}{4} \\ \int_0^t [\omega - \omega_{RF}(t')] dt' + \Delta\phi_1 \text{ pour } \frac{T}{4} \leq t \leq \frac{3T}{4} \\ \int_0^t [\omega - \omega_{RF}(t')] dt' + \Delta\phi_2 \text{ pour } \frac{3T}{4} \leq t \leq T \end{cases} \quad (4.6)$$

L'angle de bascule  $\theta$  est choisi en fixant un saut de phase (Figure 4.8) :

$$\begin{cases} \Delta\phi_1 = \pi + \frac{\theta}{2} \\ \Delta\phi_2 = -\pi + \frac{\theta}{2} \end{cases} \quad (4.7)$$

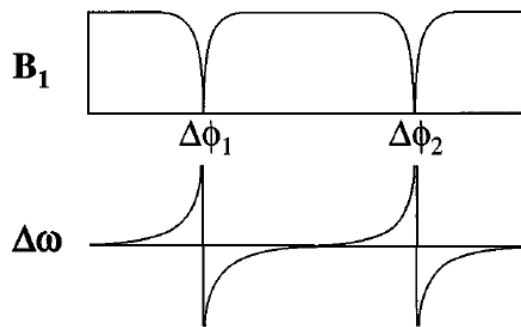


Figure 4.8 : Fonctions amplitude ( $B_1$ ) et fréquence ( $\Delta\omega$ ) de l'impulsion BIR-4. Adapté de [10].

#### Simulation et optimisation

Le  $B_{1max}$  et la durée de l'impulsion sont des paramètres essentiels dans la définition d'une impulsion adiabatique BIR-4 en vue d'être appliquée en clinique. En effet, leur choix conditionne son efficacité ainsi que le SAR (Tableau 4.3). Un compromis entre efficacité et sécurité est nécessaire dans leur implémentation.

Effet sur :	SAR	Bande passante	Seuil d'adiabaticité
$\uparrow B_{1max}$	$\nearrow$	$\nearrow$	$\nearrow$
$\uparrow$ durée de l'impulsion	$\searrow$	$\searrow$	-

Tableau 4.3 : Effet du  $B_{1max}$  et de la durée d'une impulsion adiabatique BIR-4 sur le SAR, la bande passante, et le seuil d'adiabaticité.

Nous avons choisi de manière empirique une impulsion BIR-4 répondant aux critères spécifiés dans le cahier des charges et décrite de la manière suivante :

$B_1$ max	12 $\mu$ T 511Hz
Résolution	5000 points
Durée	20 ms

Tableau 4.4 : Paramètres de l'impulsion BIR-4 de saturation.

En nous appuyant sur l'analyse des profils d'efficacité, tracés à partir des équations de Bloch, représentés sur les Figure 4.10 et Figure 4.11, nous avons vérifié qu'elle répond au cahier des charges préalablement établi.

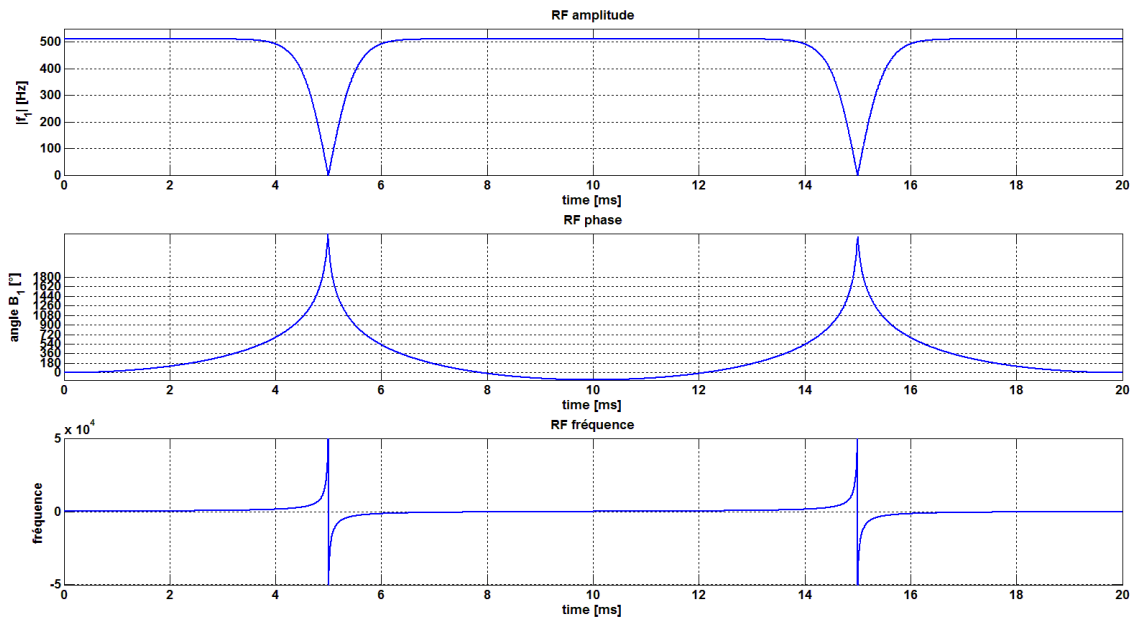


Figure 4.9 : Fonctions d'amplitude, fréquence et phase décrivant l'impulsion BIR-4.

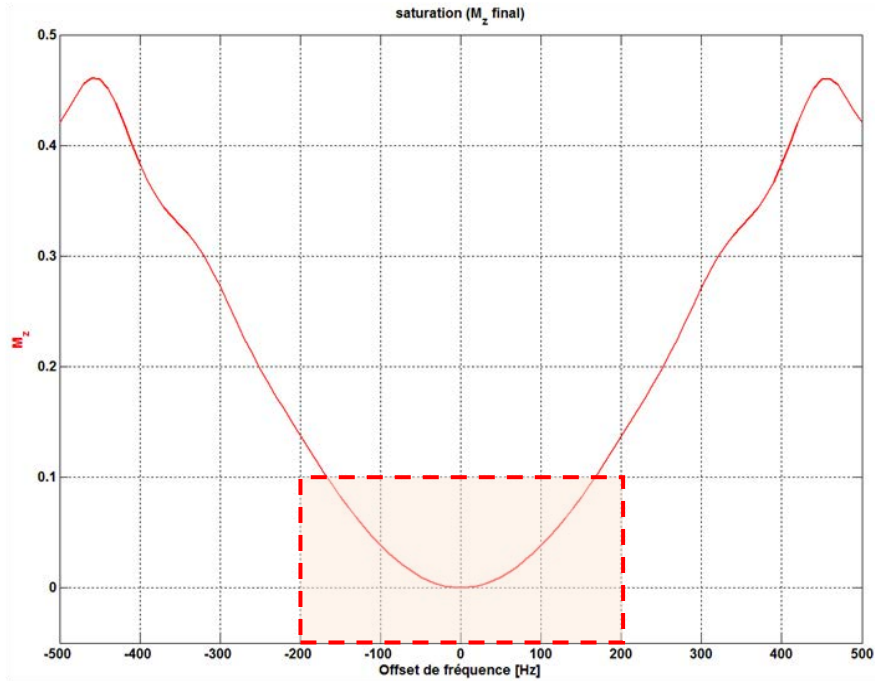


Figure 4.10 : Profil de l'aimantation longitudinale finale en fonction de l'offset de fréquence de résonance obtenu avec un  $B_1$  idéal suite à l'impulsion BIR-4 : après saturation  $M_z$  doit être annulée.

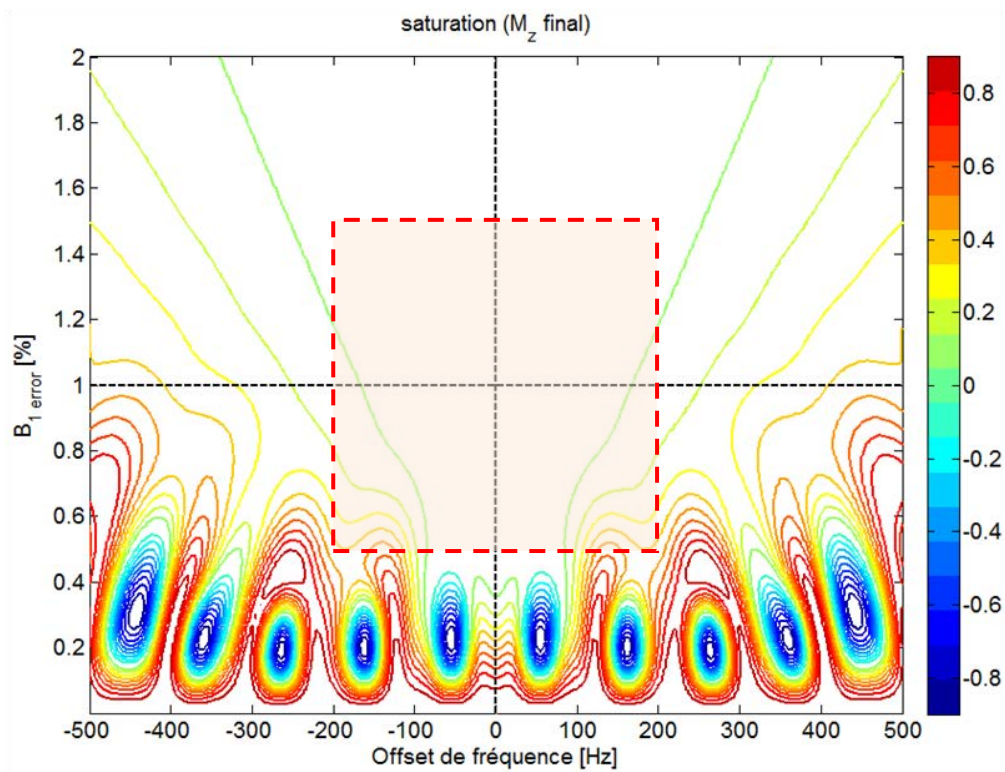


Figure 4.11 : Profil de l'aimantation longitudinale finale suite à l'impulsion BIR-4 en fonction de l'offset de fréquence de résonance (abscisse) et le pourcentage d'erreur entre le  $B_1$  nominal et le  $B_1$  effectif (ordonnée).



Il est important de calculer le paramètre qui correspond au temps que met la composante longitudinale de l'aimantation à s'annuler sous l'influence de l'impulsion jouée. Dans le cas d'une impulsion SLR, l'annulation a lieu au milieu de l'impulsion. Dans le cas de nos impulsions, il est à la fin de l'impulsion. Ce temps est précieux afin de déterminer précisément les temps de saturation, appelés aussi TS, temps qui séparent le moment de l'annulation de l'aimantation et l'acquisition de la ligne centrale de l'espace k.

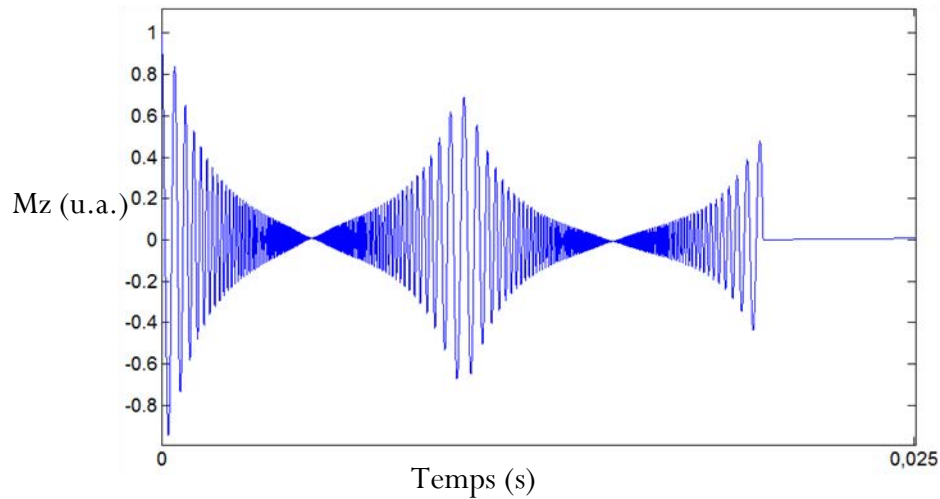
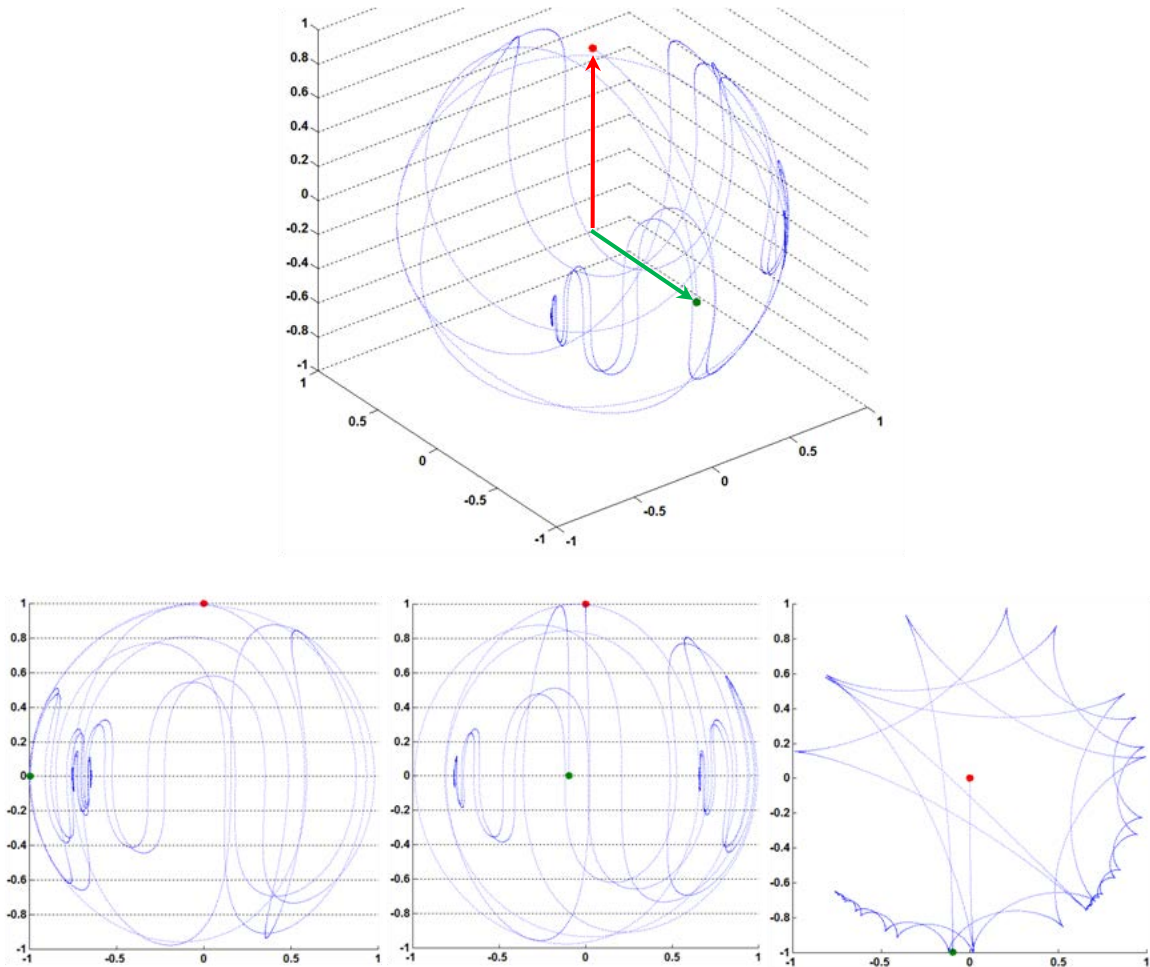


Figure 4.12 :  $M_z$  pendant une impulsion BIR-4.

La trajectoire de l'aimantation imposée par l'impulsion RF BIR-4 est assez complexe et aboutit à une bascule totale de celle-ci dans le plan transversal comme illustré ci-dessous.



**Figure 4.13 :** Trajectoire de l'aimantation pendant l'application de l'onde RF dans les trois plans que forment le repère tournant en négligeant les phénomènes de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  : a. plan  $x'Oz'$ , b.  $y'Oz'$ , c.  $x'Oy'$ . L'aimantation initiale (en rouge) est à l'équilibre, à la fin de l'impulsion (en vert), la composante longitudinale (en  $Oz'$ ) est nulle.

L'étape suivante consiste à implémenter cette impulsion afin qu'elle puisse être jouée sur l'IRM.

### Implémentation

L'implémentation a consisté en l'écriture de deux fichiers binaires, l'un pour la fonction phase, l'autre pour la fonction amplitude, codés sur 16 bits entre -32768 et +32768. Les caractéristiques comme la durée, le  $B_{1max}$  sont ensuite spécifiées dans un fichier différent. L'impulsion de saturation est insérée dans le code d'écriture de la séquence juste avant un *crusher*, gradient en  $Oz$ . Celui-ci est joué pour déphaser les spins et ainsi s'assurer de l'absence de tout signal transversal résiduel (Figure 4.14).

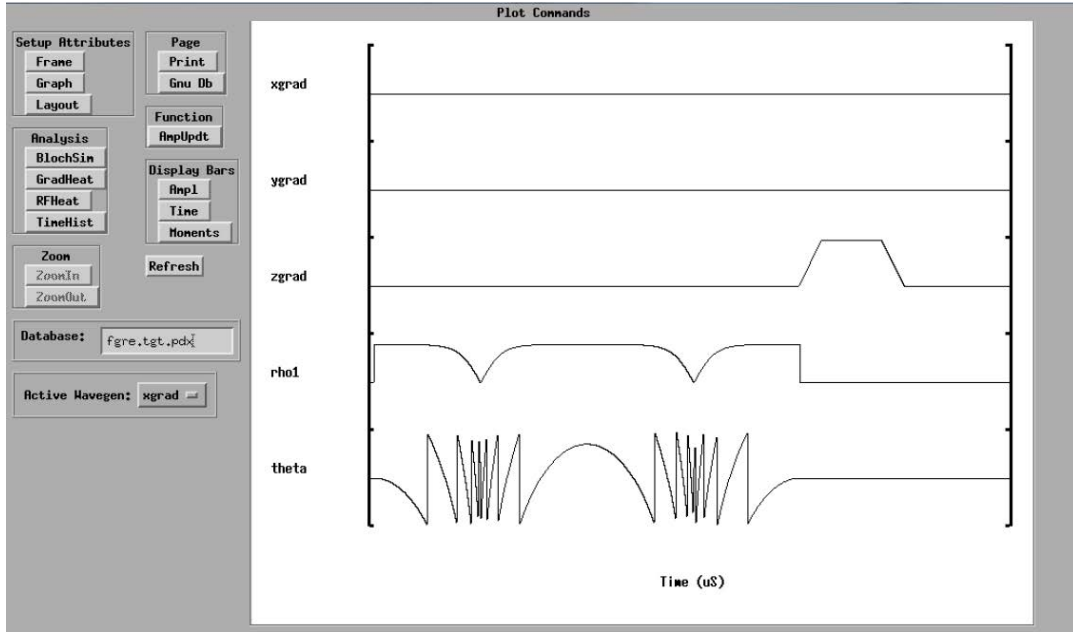


Figure 4.14 : Représentation des fonctions amplitude et fréquence de l'impulsion BIR-4 suivies d'un crusher en Oz sur WTools (outil General Electric).

### Tests

Les premiers tests ont été effectués sur un objet test constitué d'une bouteille d'eau sur lequel nous avons comparé l'intensité du signal en appliquant la séquence SMART1Map avec un schéma 1-1-1-2-3-4. Comme l'illustre la Figure 4.15, le problème d'intensité des premiers points a disparu avec l'utilisation de l'impulsion adiabatique BIR-4. Une saturation homogène du signal est également visible sur la première image, correspondant au TS le plus court.

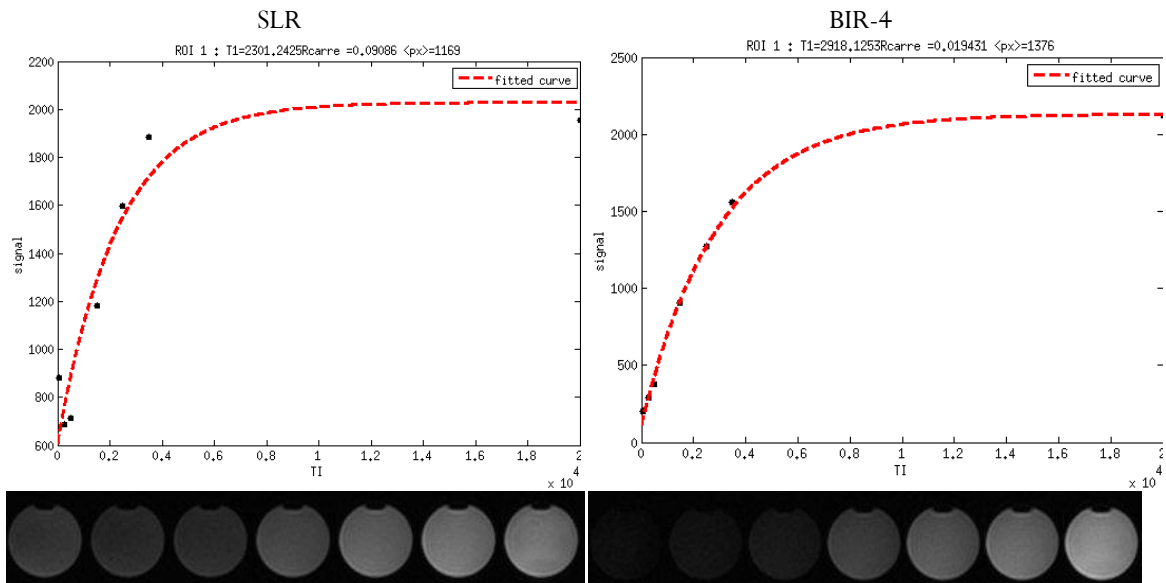


Figure 4.15 : Séquence SMART $_1$ Map acquise sur un objet fantôme composé d'eau.

Un module d'impulsion de saturation nouveau, publié au moment de ces travaux a attiré notre attention. Il était beaucoup moins puissant énergétiquement. L'application de la séquence SMART<sub>1</sub>Map étant a but clinique, nous avons choisi de l'étudier en parallèle à l'impulsion BIR-4.

#### 4.1.3.2 Le train d'impulsions HS<sup>8</sup>

##### Description

Le type d'impulsion HS (*hyperbolic secant*) [110] ainsi que les impulsions dérivées HS<sup>n</sup> sont depuis longtemps étudiés pour leurs performances adiabatiques. Elles ont été largement décrites dans la littérature [111–113]. L'impulsion particulière HS<sup>8</sup> est définie de la façon suivante :

$$\begin{cases} b_1(t) = b_{1\max} \operatorname{sech}(\beta t^8) \\ \omega_{\text{RF}}(t) = \int_0^T \operatorname{sech}^2(\beta t^8) dt \end{cases} \quad (4.8)$$

avec le paramètre  $\beta$  choisi de sorte à ce que la valeur minimale de  $b_1(t)$  soit égale à 0,01 [10].

Considérée seule, cette impulsion n'est pas suffisamment efficace. Cependant, en la répétant un certain nombre de fois, on peut obtenir un module de saturation très robuste aux offsets de fréquence de résonance ainsi qu'aux inhomogénéités de champ  $B_1$ . Tout récemment, un tel module de saturation, formé de ces impulsions, représenté ci-dessous (Figure 4.16) a été proposé [114]. Il s'agit d'un train de quatre impulsions de type HS<sup>8</sup>. Ces impulsions sont entrelacées de *crushers*, gradients dont l'utilisation a pour but de déphaser les spins dans le plan transversal et donc d'éliminer toute composante transversale résiduelle pouvant contribuer de manière intempestive au signal.

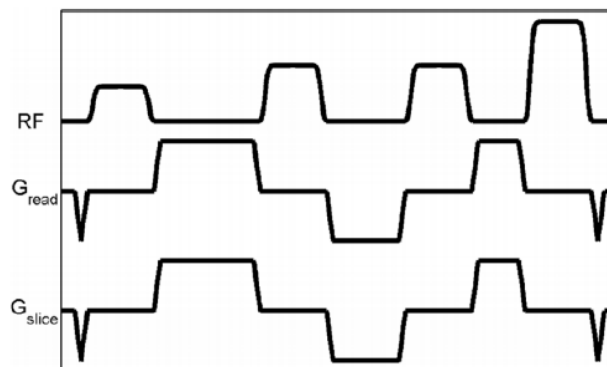


Figure 4.16 : Diagramme du module de saturation constituée d'un train d'impulsions adiabatiques de type HS<sup>8</sup>[114].

Les quatre impulsions ont pour base commune une même impulsion  $HS^8$  de  $B_{1max}$  fixé à  $7\mu T$  et d'une durée de 5 ms. Seule leur amplitude relative varie: [ $29\% B_{1max}$   $47\% B_{1max}$   $47\% B_{1max}$   $84\% B_{1max}$ ]. Ces amplitudes relatives ont été calculées au moyen d'une méthode d'optimisation.

Ce module possède l'avantage d'être moins puissant énergétiquement puisque le  $B_{1max}$  nécessaire est inférieur à  $7\mu T$  comparé à l'impulsion précédemment étudiée ( $B_{1max} = 12\mu T$ ). Nous avons simulé en premier lieu l'impulsion  $HS^8$  de base, représentée Figure 4.17, avec les paramètres suivants :

<b><math>B_{1max}</math></b>	<b><math>7\mu T</math> 298Hz</b>
<b>Résolution</b>	<b>5000 points</b>
<b>Durée</b>	<b>5 ms</b>

Tableau 4.5 : Paramètres de l'impulsion  $HS^8$  de base du train d'impulsions.

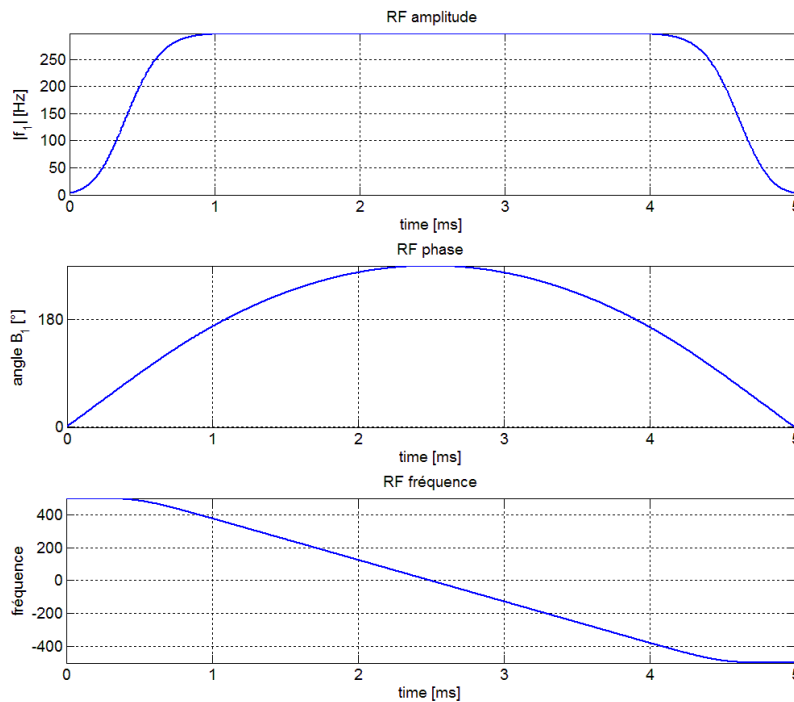


Figure 4.17 : Fonctions d'amplitude (exprimée en Hz :  $f1 = 2\pi\gamma B_1$ ), fréquence et phase décrivant l'impulsion  $HS^8$ .

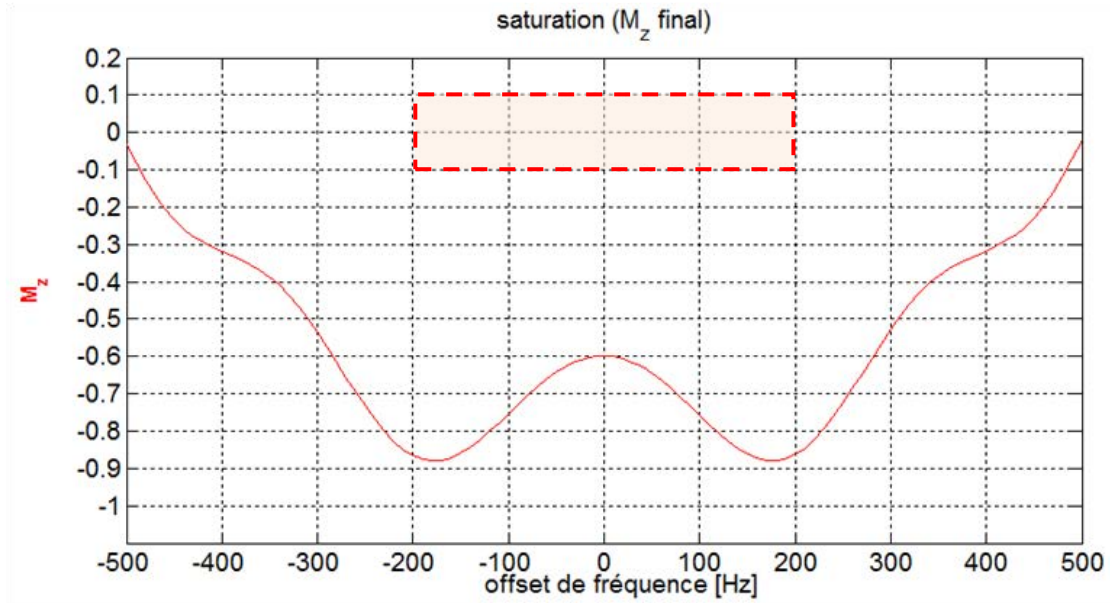


Figure 4.18 : Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance avec un  $B_1$  idéal de l'impulsion  $HS^8$ .

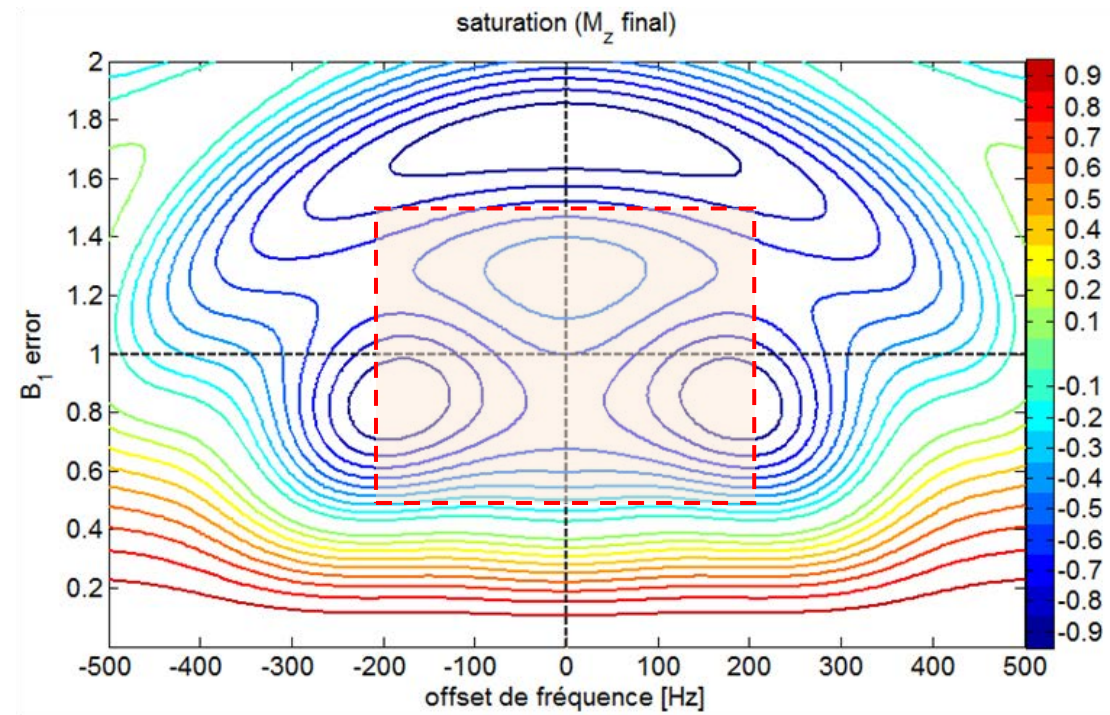


Figure 4.19 : Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance  $\Delta\nu_0$  en Hertz (abscisse) et le pourcentage d'erreur entre le  $B_1$  nominal et le  $B_1$  effectif (ordonnée) de l'impulsion  $HS^8$ .

Puis nous avons simulé le train entier d'impulsions décrit précédemment.

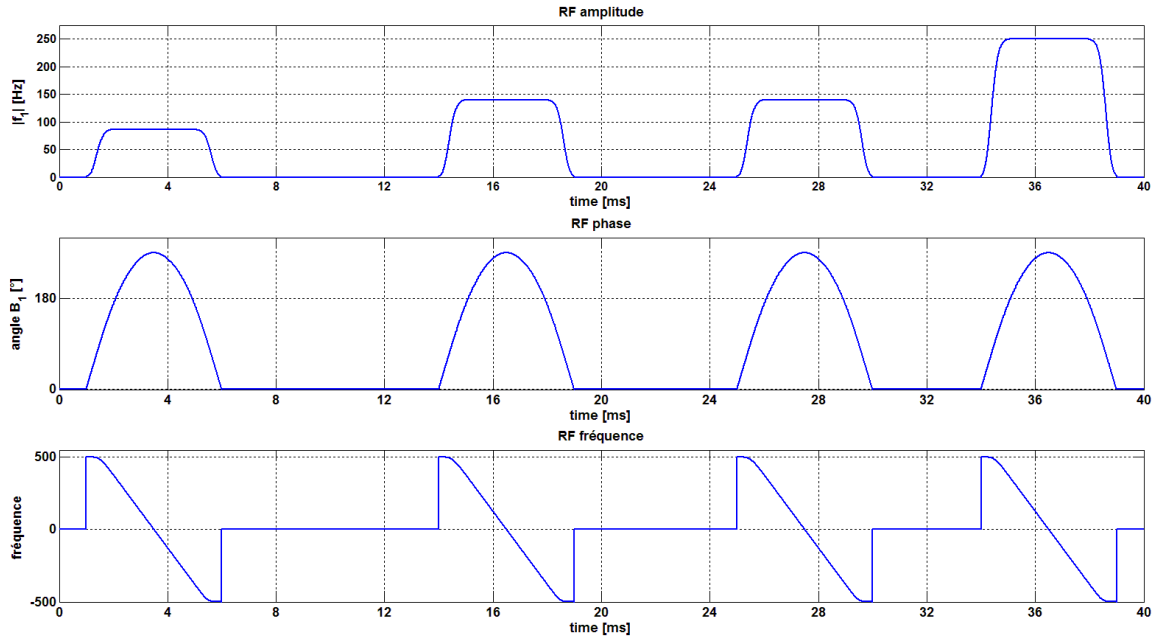


Figure 4.20 : Fonctions d'amplitude, fréquence et phase décrivant le train d'impulsions  $HS^S$ .

En nous appuyant sur l'analyse des profils d'efficacité tracés à partir des équations de Bloch (Figure 4.21 et Figure 4.22), nous avons pu déterminer qu'elle vérifie le cahier des charges préalablement établi. La bande passante à 3% est de 1000 Hz.

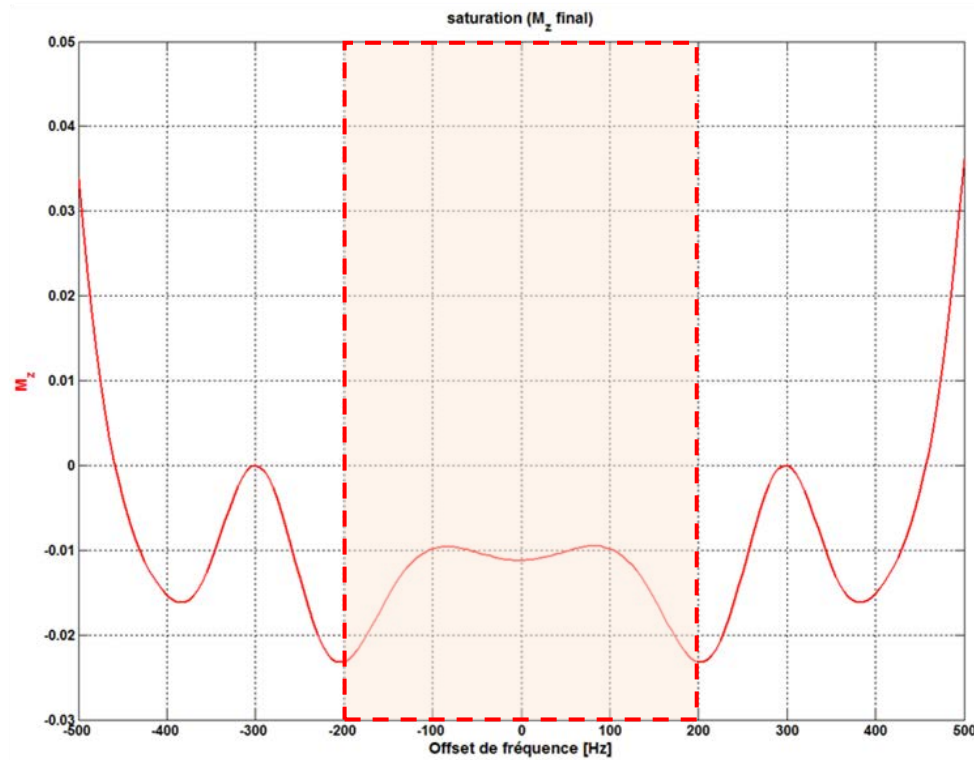
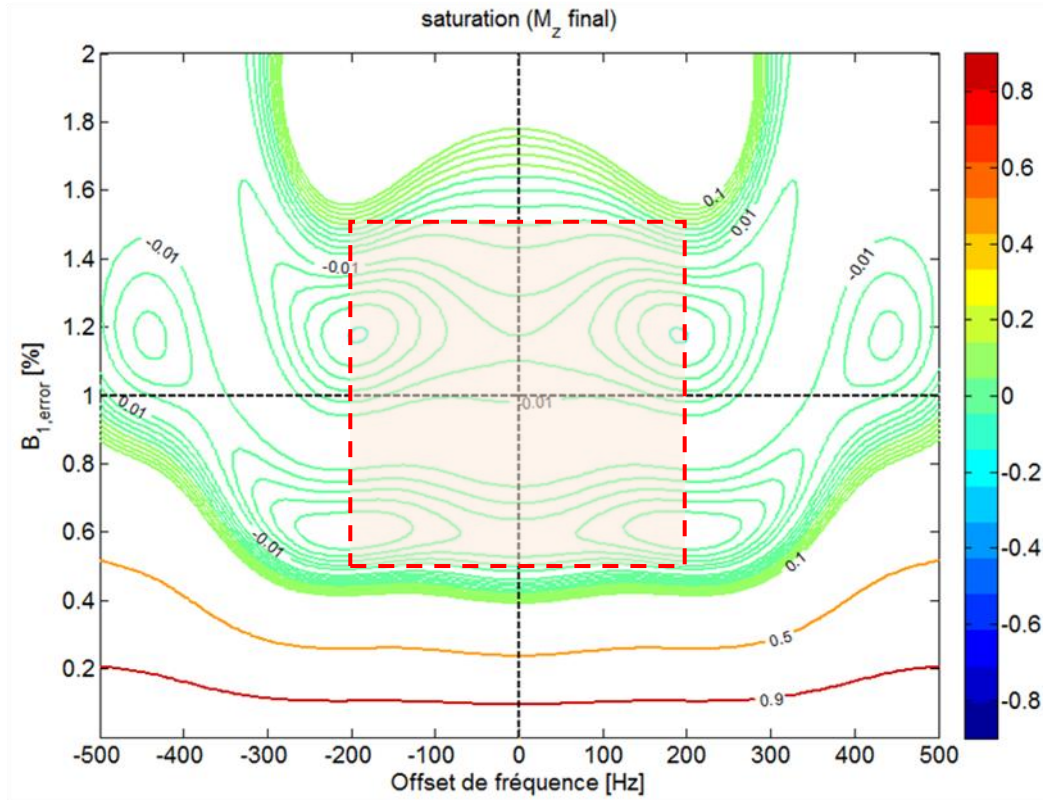


Figure 4.21 : Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance avec un  $B_1$  idéal du train d'impulsions  $HS^S$ .



**Figure 4.22 :** Profil de saturation en fonction de l'offset de fréquence de résonance  $\Delta\nu_0$  en Hertz (abscisse) et le pourcentage d'erreur entre le  $B_1$  nominal et le  $B_1$  effectif (ordonnée) du train l'impulsions  $HS^8$ .

### Implémentation

L'implémentation a consisté en l'écriture de trois fichiers binaires, l'un pour la fonction phase, l'autre pour la fonction amplitude, et un dernier pour les gradients, codés sur 15 bits entre -32768 et + 32768. Les caractéristiques, telles que le  $B_{1max}$ , la durée, sont ensuite spécifiées dans un fichier différent.



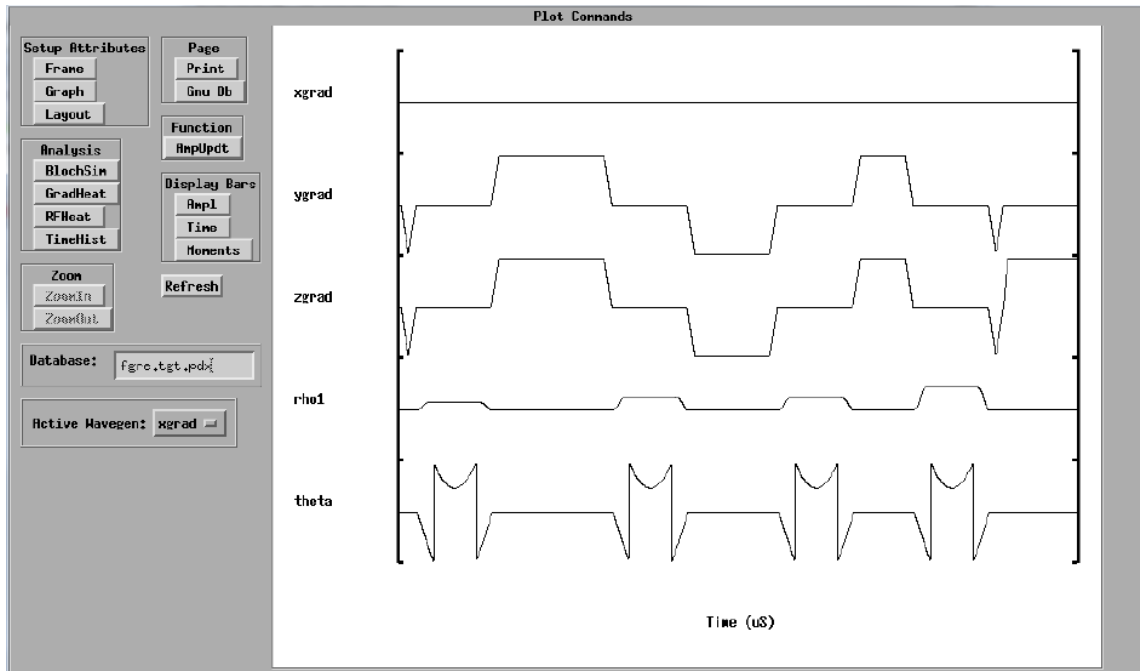


Figure 4.23 : Représentation des fonctions amplitude, fréquence et deux des trois canaux de gradients du train d'impulsions  $HS^8$  suivis du crusher en Oz sur WTools (outil GE).

### Tests

Pour évaluer l'impact des offsets de fréquence de résonance et des inhomogénéités de  $B_1$  sur la mesure du temps  $T_1$  avec la séquence  $SMART_1Map$  munie du train d'impulsions  $HS^8$  comme module de saturation. Nous avons procédé à une mesure de  $T_1$  sur 14 objets tests. Leur valeur nominale de  $T_1$  varie de 275 ms à 1450 à 3T.

Dans un premier temps, nous avons appliqué la séquence, en *single shot*, avec un schéma 1-1-1-2-3-4-5 en faisant varier la fréquence de l'onde RF excitatrice de -500 Hz à +500 Hz par pas de 100 Hz, ceci dans le but de générer un écart (ou offset) de fréquence connu entre l'onde RF et les protons. L'amplitude du  $B_1$  était fixée.

Dans un second temps, nous avons appliqué la séquence, en *single shot*, avec un schéma 1-1-1-2-3-4-5 en faisant varier l'amplitude du champ  $B_1$  de -50% à +50% de sa valeur nominale par pas de 5 à 6%, ceci dans le but de générer des inhomogénéités de champ connues. La fréquence de l'onde RF excitatrice était fixée à la fréquence de Larmor.

Pour chacune des expériences, nous avons dessiné des ROI sur chacun des tubes, calculé la valeur moyenne du signal au sein de chacune d'elles, puis ajusté la fonction modèle à trois paramètres à nos données pour obtenir la valeur de  $T_1$  de chaque tube.

Le  $T_1$  mesuré sur la plage de valeurs couvertes par les tubes est assez stable comme l'illustre la Figure 4.24.

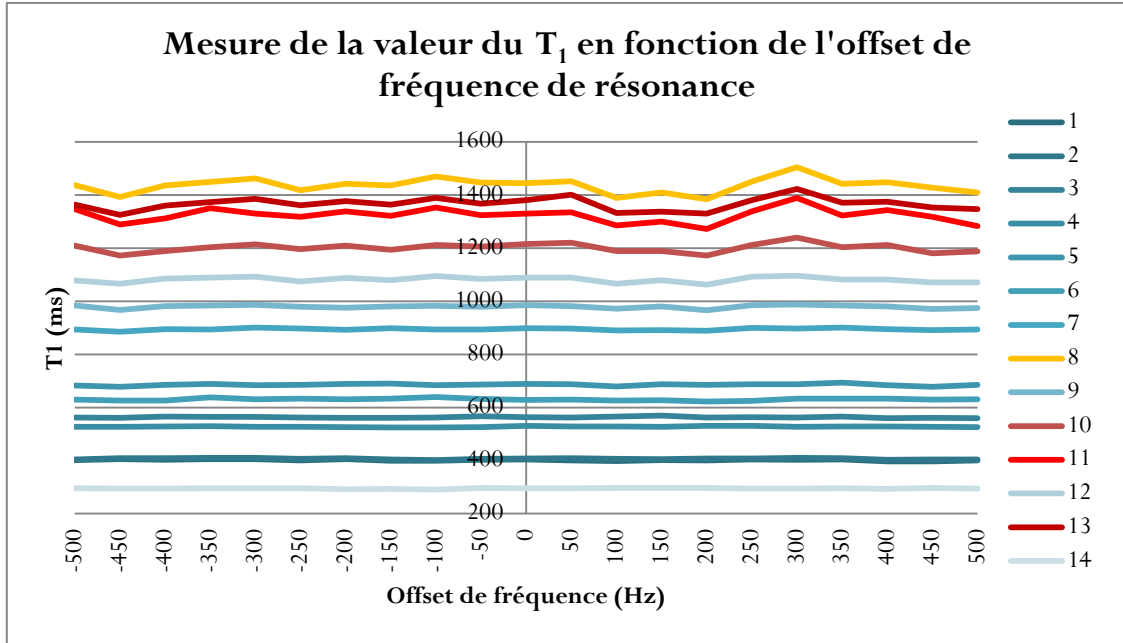


Figure 4.24 :  $T_1$  mesuré sur 14 objets test avec la séquence  $SMART_1Map$ , en utilisant le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions  $HS^8$  en module de saturation, en fonction de l'offset de fréquence de résonance.

Sur l'intervalle de variations [-500Hz-500Hz], l'écart relatif à la mesure de  $T_1$  à la fréquence de résonance ne dépassait pas 4,5%.

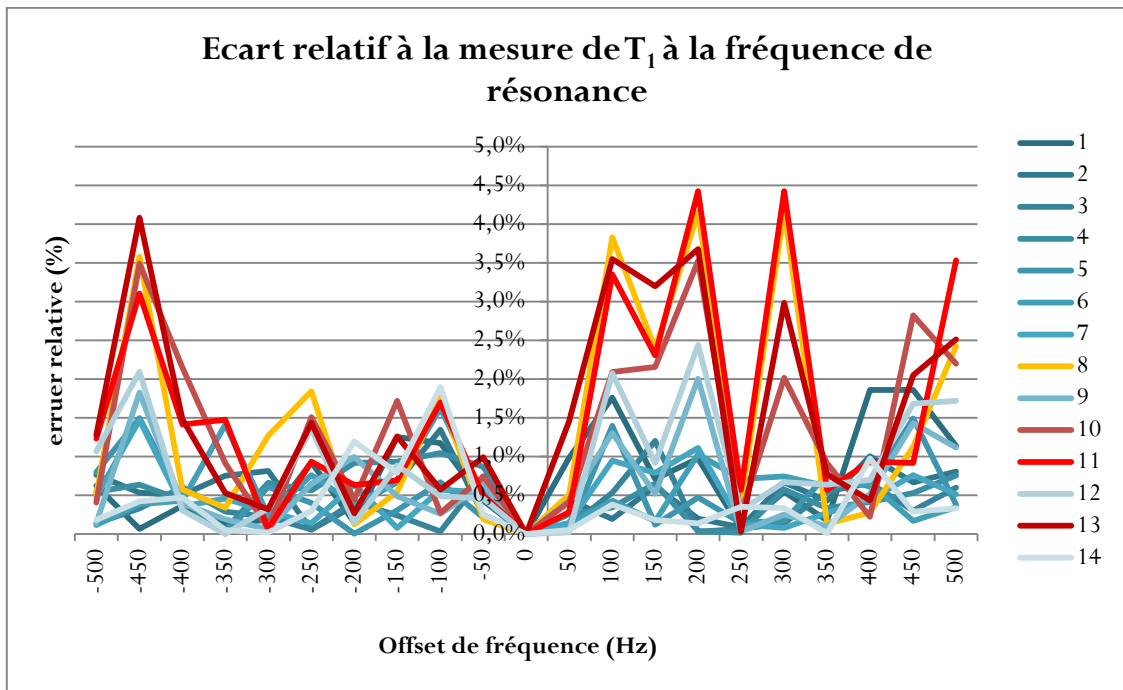


Figure 4.25 : Ecart relatif de la valeur de  $T_1$  mesurée par rapport à la valeur mesurée à la fréquence de résonance sur 14 objets test avec la séquence  $SMART_1Map$ , avec le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions  $HS^8$  en module de saturation, en fonction de l'offset de fréquence de résonance.

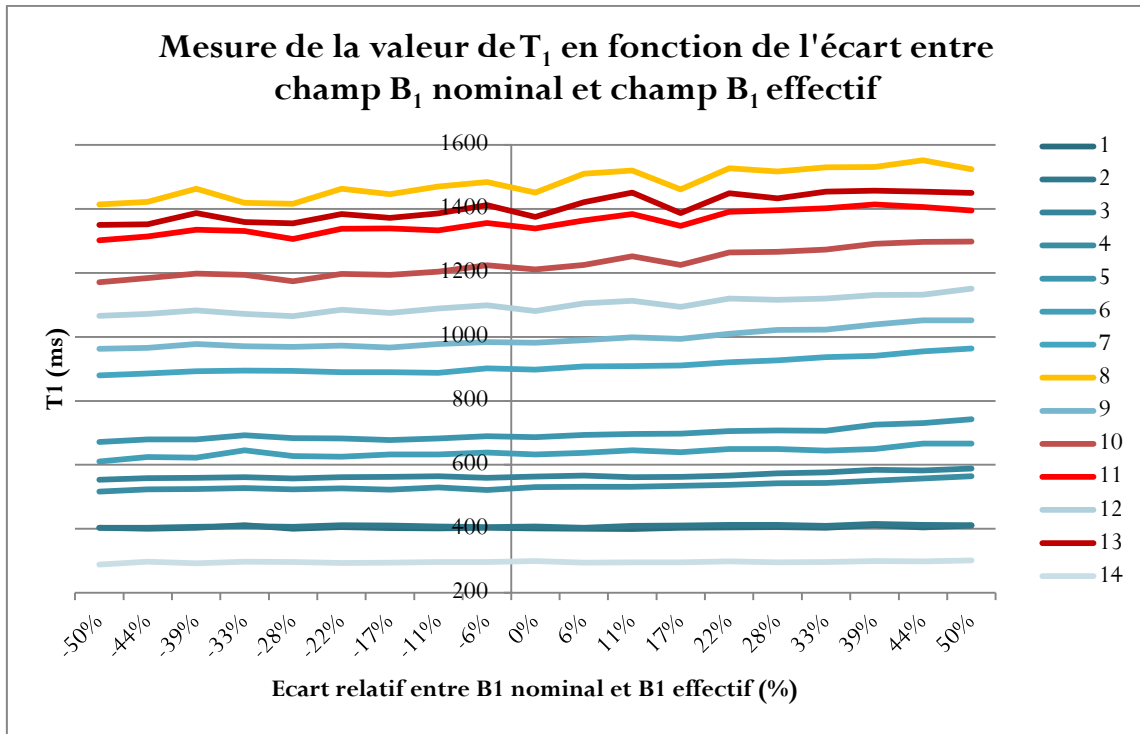


Figure 4.26 :  $T_1$  mesuré sur 14 objets test avec la séquence  $SMART_1Map$ , le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions  $HS^8$  en module de saturation, en fonction des inhomogénéités de  $B_1$ .

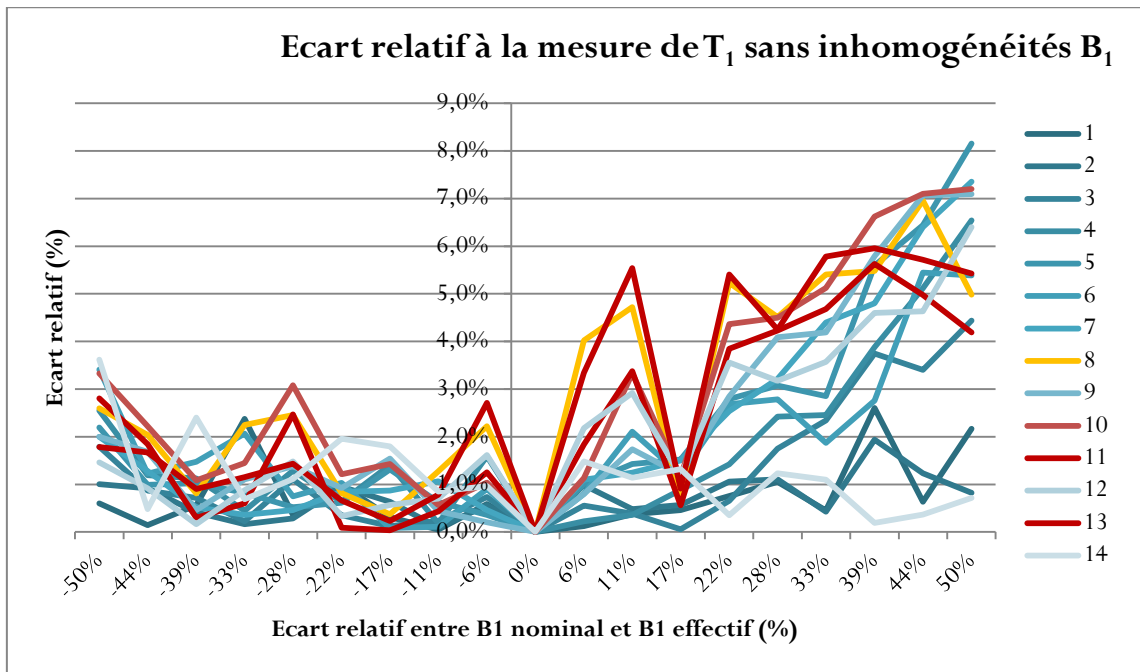
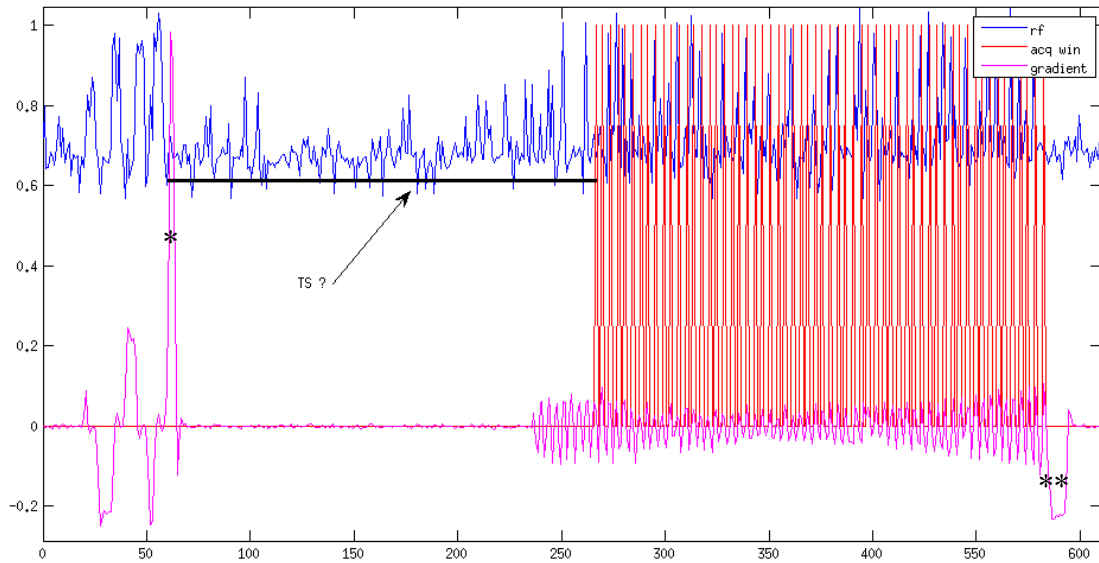


Figure 4.27 : Ecart relatif de la valeur de  $T_1$  mesurée par rapport à la valeur mesurée à la fréquence de résonance sur 14 objets test avec la séquence  $SMART_1Map$ , le schéma d'acquisition 1-1-1-2-3-4-5, avec le train d'impulsions  $HS^8$  en module de saturation, en fonction des inhomogénéités de  $B_1$ .

Les résultats sur objet-tests sont encourageants. Nous observons sur les courbes de récupération (Figure 4.29) une distribution d'intensité cohérente avec l'échantillonnage d'un phénomène de saturation récupération et ce pour l'ensemble de la gamme de  $T_1$  considérée.

Sur la Figure 4.28, à partir d'enregistrements faits sur l'IRM 3T, on observe en simultanée la RF, le gradient de champ magnétique en z et la fenêtre d'acquisition. L'impulsion implémentée est jouée de la manière attendue.



**Figure 4.28 :** Enregistrement SAEC de la RF (bleu), de la fenêtre d'acquisition (rouge) et d'un des trois gradients (rose). On observe le train d'impulsions RF effectivement joué, entrelacé de gradients. Un fort gradient appelé « crusher » le suit directement (\*) pour détruire par déphasage tout signal résiduel dans le plan transversal. S'en suit un temps d'attente (temps de saturation). La lecture intervient après qu'un nombre fixe d'impulsions (appelées dummy pulses) ait été jouées. Leur but est de stabiliser le signal bssfp avant le démarrage du remplissage de l'espace  $k$ . Après la lecture un nouveau crusher est joué (\*\*).

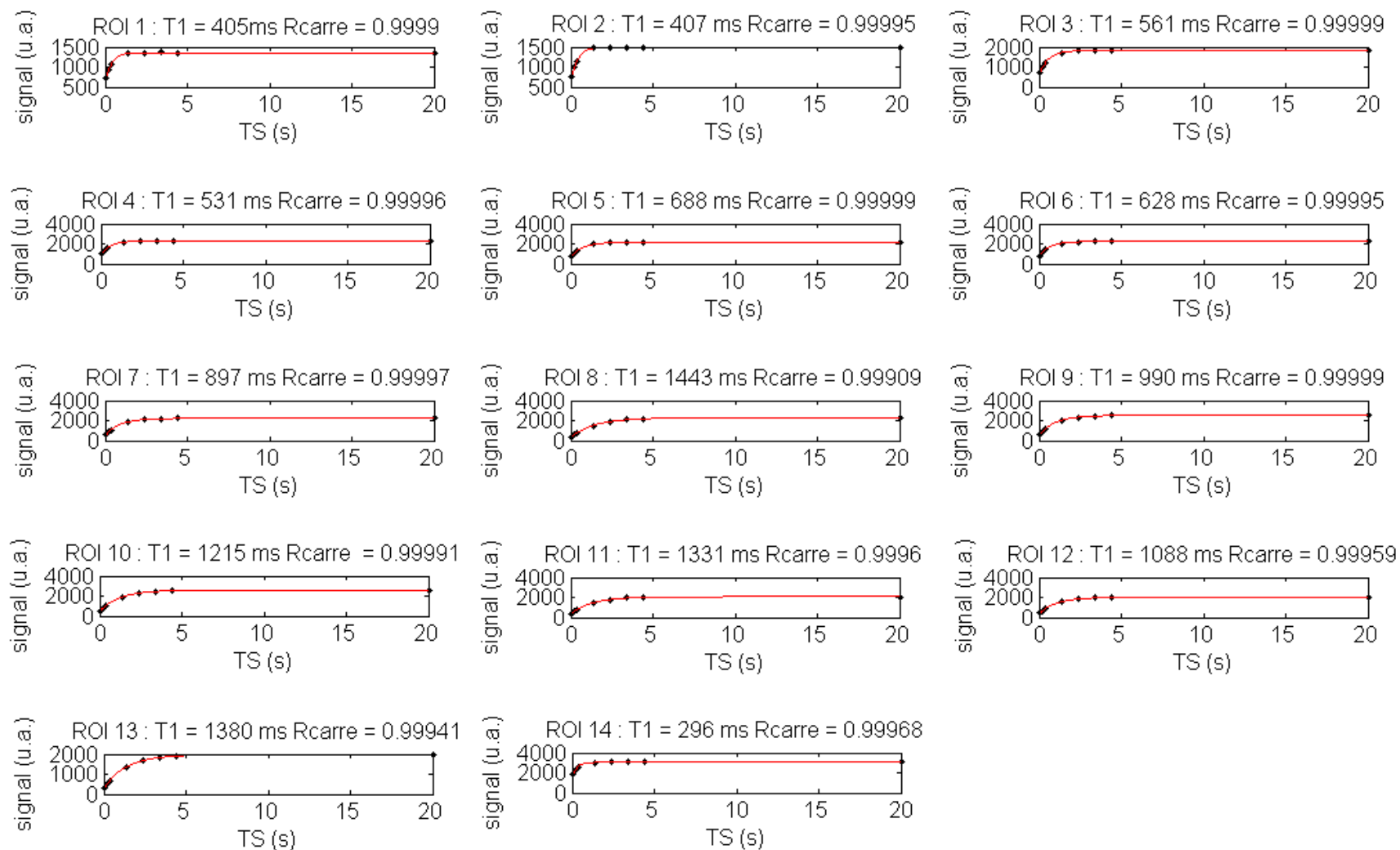


Figure 4.29 : Exemple de courbes de récupération obtenues sur les objets test avec la séquence  $SMART_1Map$  et le train d'impulsions  $HS^8$  en module de saturation.

## 4.2 Études après optimisation

Pour réaliser la validation des développements précédents, des mesures de  $T_1$  du myocarde et du sang ont été effectuées à Nancy sur volontaires sains avec la méthode SMART<sub>1</sub>Map en utilisant l'impulsion SLR (version initiale du prototype) et le train d'impulsion HS<sup>8</sup>. Pour des raisons de compatibilité de version hardware entre les systèmes de Munich et Nancy, l'impulsion BIR-4 n'a pu être testée.

Parallèlement, une étude clinique sur sujets sains a été mise en place au Centre Hospitalier de Luxembourg par le Dr. Codreanu. Ses objectifs sont de :

i) mesurer (avec la SMART<sub>1</sub>Map) le  $T_1$  natif et le  $T_1$  post injection chez des sujets sains pour évaluer les valeurs normales de  $T_1$  du myocarde et du sang et calculer l'ECV à 3T afin de comparer les valeurs trouvées avec celles publiées ;

ii) explorer le schéma optimal d'acquisition avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map :

- taille de la matrice d'acquisition,
- NEX=1 et ARC =2 ou NEX = 0,5 et pas d'utilisation de méthode d'accélération,
- choix du TS minimal,
- choix du schéma avant et après injection selon le rythme cardiaque.

La population de l'étude est constituée de 20 volontaires sains (dont au moins 8 femmes). Le recrutement, actuellement en cours, durera six mois.

### 4.2.1 Validation de la séquence optimisée sur volontaires sains

#### 4.2.1.1 Matériel et méthode

Notre étude a été menée sur 5 sujets sains avec un ECG normal (1 homme) sur une IRM 3T (Signa HDxt, GE Healthcare, WI, USA). La séquence SMART<sub>1</sub>Map (2D saturation récupération *bSSFP*, TR/TE =  $\sim 4,1/1,8$  ms, matrice = 160\*128/192\*160, NEX = 0,5, phase FOV = 0,75, épaisseur de coupe = 8 mm) a été acquise, pour chacun des deux modules de saturation, trois fois par sujet sur une coupe médiane petit-axe, en apnée et en diastole. La courbe de repousse a été échantillonnée avec 6 à 8 temps de saturation TS variant de  $48 \pm 9$  ms à  $3159 \pm 326$  ms au maximum. Le point additionnel a été acquis en début d'acquisition, avant la première impulsion de saturation, correspondant à un temps de saturation infini. Des ceintures respiratoires ainsi qu'un capteur ECG (Schiller Medical, Wissembourg, France) ont été utilisés pour surveiller les signaux physiologiques des sujets et synchroniser l'acquisition sur le rythme cardiaque de chacun des sujets.

Les mêmes procédés de traitement image que ceux présentés au chapitre 3 sont utilisés ici pour calculer les valeurs moyennes de  $T_1$  par segment AHA, dans le sang, et sur la ROI globale du myocarde, ainsi que pour générer les cartes de  $T_1$ .

#### 4.2.1.2 Résultats préliminaires

Nous avons généré, à titre indicatif, de même que lors de l'étude précédemment menée (cf. paragraphe 4.1.2) la carte d'angle issue de l'ajustement de nos données sur la fonction modèle à trois paramètres. La carte présentée ci-dessous en est un exemple. L'angle de saturation obtenu est globalement compris entre  $85^\circ$  et  $90^\circ$ . Le gradient d'angle de saturation obtenu avec l'impulsion SLR est donc bien corrigé.

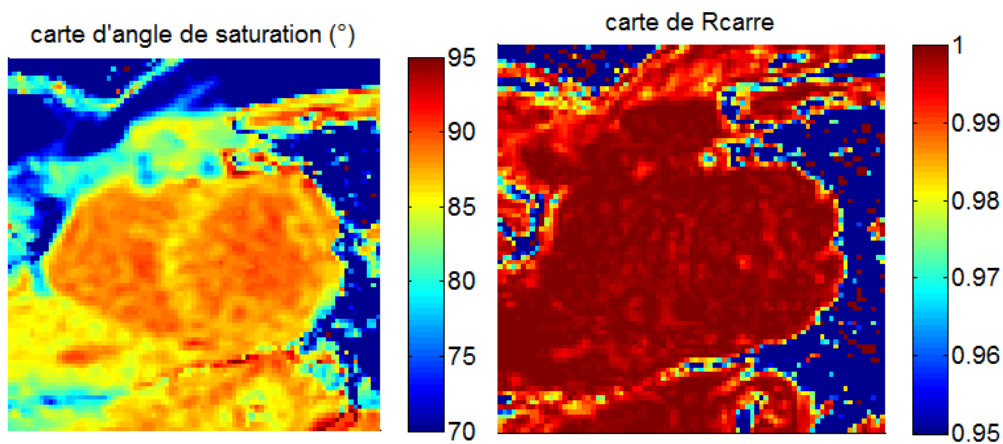


Figure 4.30 : Gauche, carte d'angle de saturation ( $^\circ$ ). Droite, carte de  $R^2$  de l'ajustement à trois paramètres correspondante.

De même, lorsque nous traçons sur les images acquises à TS court, les profils d'intensité de signal obtenus, nous constatons qu'avec le train d'impulsions, ils sont beaucoup plus homogènes à travers le myocarde (Figure 4.31).

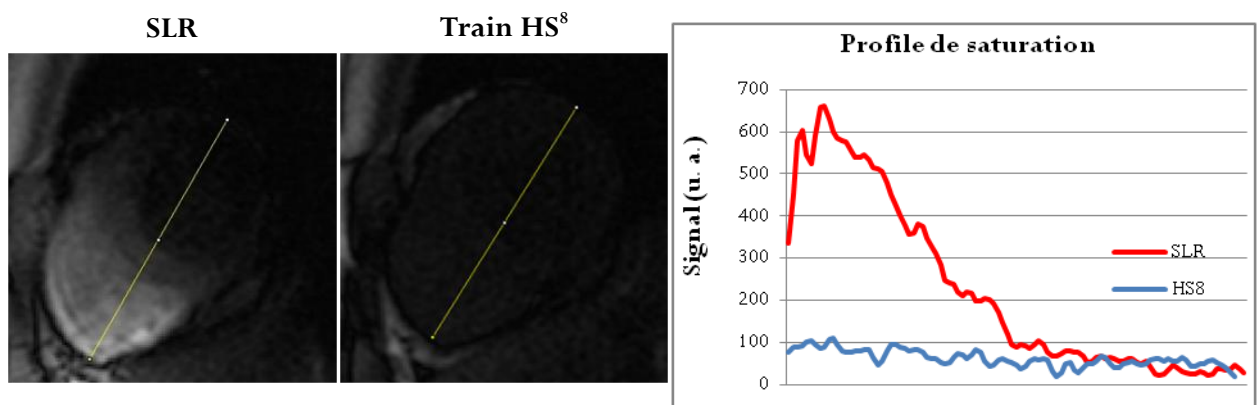
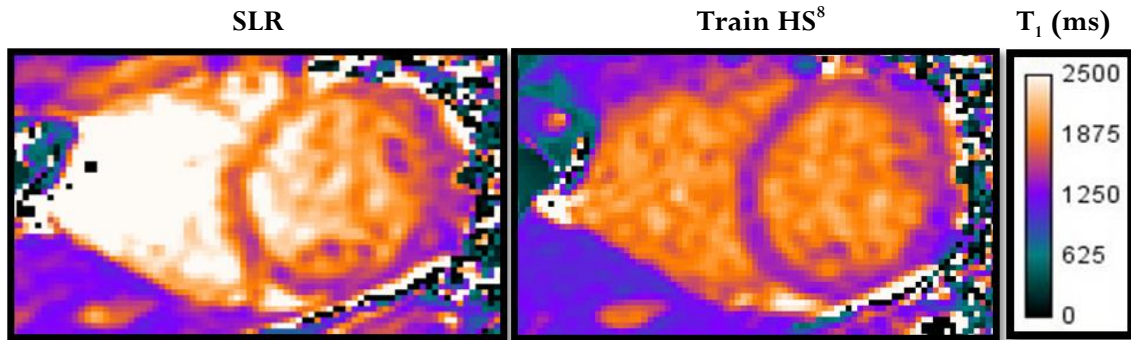


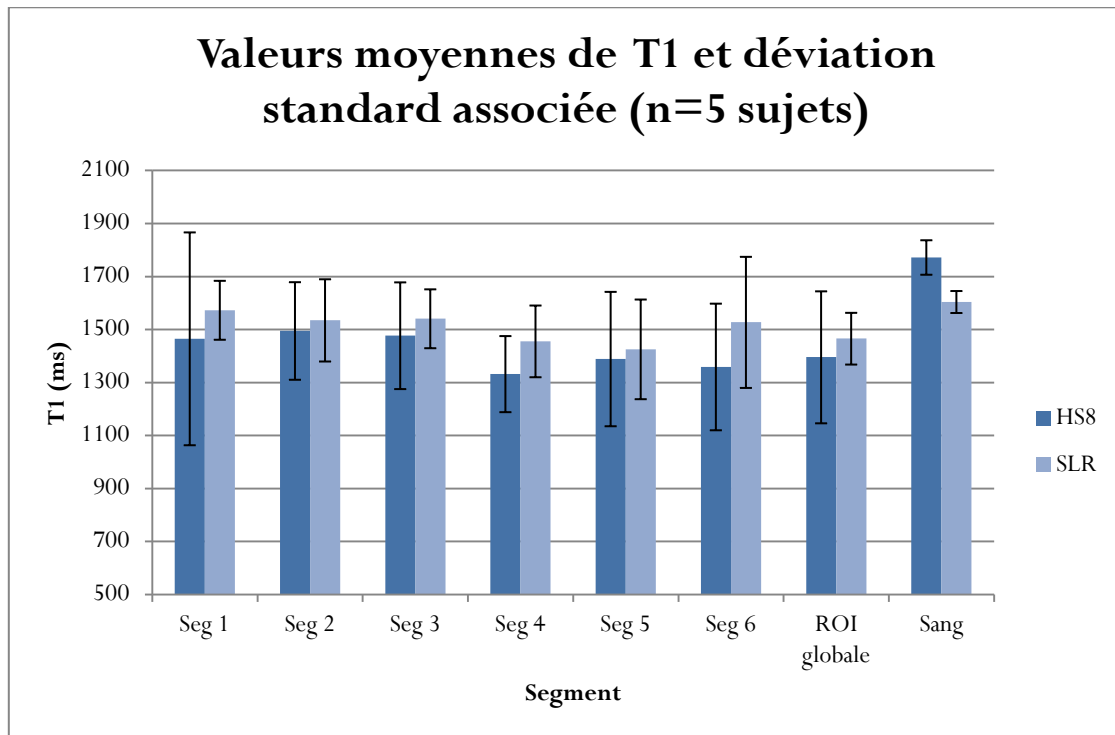
Figure 4.31 : Images acquises à 3T avec la séquence  $SMART_1Map$ , à  $TS = 42ms$ , avec une impulsion de préparation type SLR à gauche, et de type  $HS^8$  à droite.

Le train d'impulsion a grandement amélioré la qualité des cartes de  $T_1$  générées avec le *fit* à trois paramètres comme le montre la Figure 4.32.



**Figure 4.32 :** Exemple de cartes de  $T_1$  en ms acquises à 3T sur un sujet sain. Gauche, le module de saturation est l'impulsion originale SLR. Droite, le module de saturation est le train d'impulsions HS<sup>8</sup>.

Les valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires mesurées variaient entre  $1359 \pm 239$  ms et  $1495 \pm 184$  ms avec le module de saturation HS<sup>8</sup>. Elles variaient entre  $1426 \pm 188$ ms et  $1573 \pm 111$  ms avec l'impulsion de saturation SLR.



**Figure 4.33 :** Valeurs moyennes de  $T_1$  segmentaires, sur la ROI globale du myocarde et sur la ROI du sang mesurées avec la méthode SMART<sub>1</sub>Map utilisant deux modules de saturation différents : HS<sup>8</sup> et SLR.



D'après le test des permutations appariées, il y a une différence moyenne significative ( $p=0,02$ ) entre les valeurs de  $T_1$  mesurées dans le sang avec les différents modules de saturation. Elle valait 168 ms.

#### 4.2.1.3 Conclusions

Ces résultats préliminaires confirment partiellement l'amélioration de l'impulsion de saturation de la séquence SMART<sub>1</sub>Map. Bien que les résultats qualitatifs soient concluants, l'analyse quantitative ne corrobore pas aussi nettement les améliorations en termes de qualité image. Les valeurs segmentaires restent assez imprécises d'une mesure à l'autre sur un même sujet. Néanmoins, les résultats obtenus sur les valeurs de  $T_1$  du sang confirment l'amélioration apportée au module de saturation du signal. L'efficacité de l'impulsion de préparation est cruciale et décisive dans toute entreprise de mesure de  $T_1$  avec les séquences basées sur le principe de préparation récupération. Ce travail a été initié en parallèle des travaux menés par l'équipe de K. Chow dont les résultats viennent tout juste d'être publiés [115]. Ces travaux portent sur l'optimisation de la saturation utilisée dans la séquence SASHA à 3T. Le choix de cette équipe s'est porté sur deux modules de saturation permettant d'obtenir un résidu d'aimantation ( $M_z/M_0$ ) inférieur à 1% : l'impulsion BIR-4 et un train d'impulsions de type *hard pulse*. Ce résultat conforte notre choix fait durant ces travaux dans la direction prise pour optimiser nos mesures de  $T_1$  du myocarde

### 4.2.2 Validation de la séquence optimisée sur volontaires injectés

#### 4.2.2.1 Matériel et méthode

Cinq sujets (avec un ECG normal) sur les 20 sujets sains prévus dans l'étude ont déjà réalisé une IRM 3T (Signa HDxt, GE Healthcare, WI, USA).

La séquence SMART<sub>1</sub>Map (2D saturation récupération *bSSFP*, TR/TE =  $\sim 4,1/1,8$  ms, matrice = 160\*128/192\*160, NEX = 0,5, phase FOV = 0,75, épaisseur de coupe = 8 mm) sera acquise une fois avant, et une fois 15 minutes après injection d'AC, sur trois coupes petit-axe, ainsi que sur une coupe en grand axe horizontal, en apnée et en diastole. La courbe de repousse sera échantillonnée avec 6 à 8 temps de saturation TS. Le point infini sera acquis en début d'acquisition. Des séquences de rehaussement tardif (IR-GRE) seront acquises 10 à 15 minutes après l'injection de façon à couvrir le myocarde en plan petit-axe.

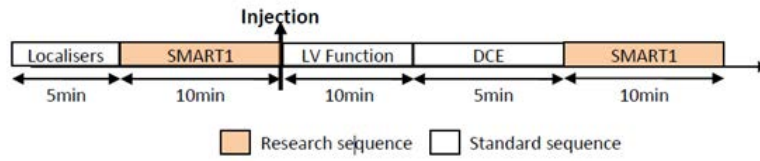


Figure 4.34 : Diagramme d'acquisition des séquences au cours du protocole. DCE correspond aux séquences de rehaussement tardif.

#### 4.2.2.2 Résultats préliminaires

Des cartes d'ECV ont pu être générées sur un outil d'interfaçage codé en MATLAB<sup>®</sup> (Figure 4.35 et Figure 4.36). Les valeurs calculées, autour de 20% sont proches de celles données actuellement par la littérature (cf. paragraphe 2.2.2).

Une étape essentielle nécessaire à l'élaboration de carte paramétrique d'ECV est le recalage. L'idéal serait de recalibrer l'ensemble des images acquises avant et après injection, pour être en mesure de soustraire les cartes de  $R_1$  pixel à pixel.

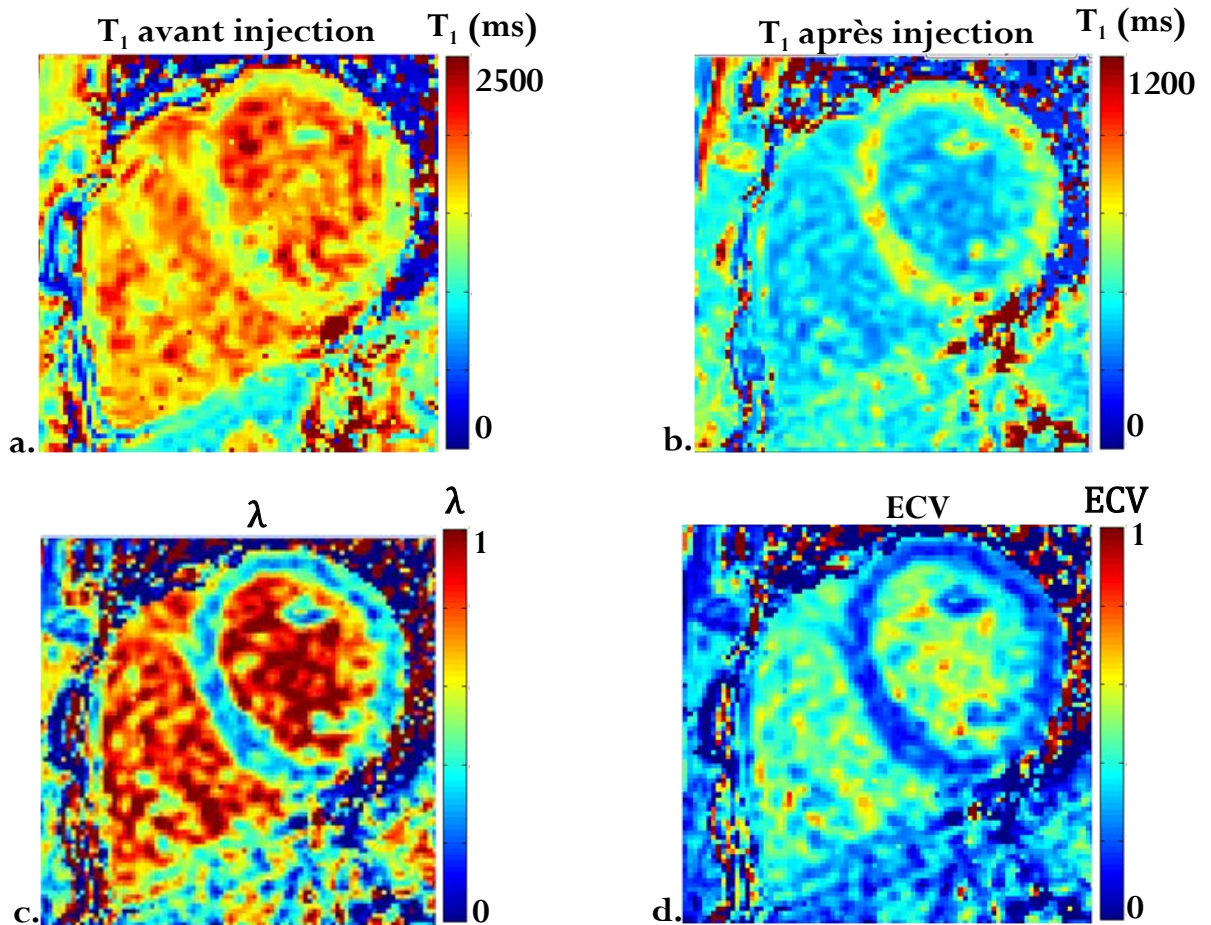


Figure 4.35 : a. Carte de  $T_1$  en ms avant injection ; b. carte de  $T_1$  en ms après injection ; c. carte de coefficient de répartition  $\lambda$  ; d. carte d'ECV avec l'hématocrite égale à 0,44.

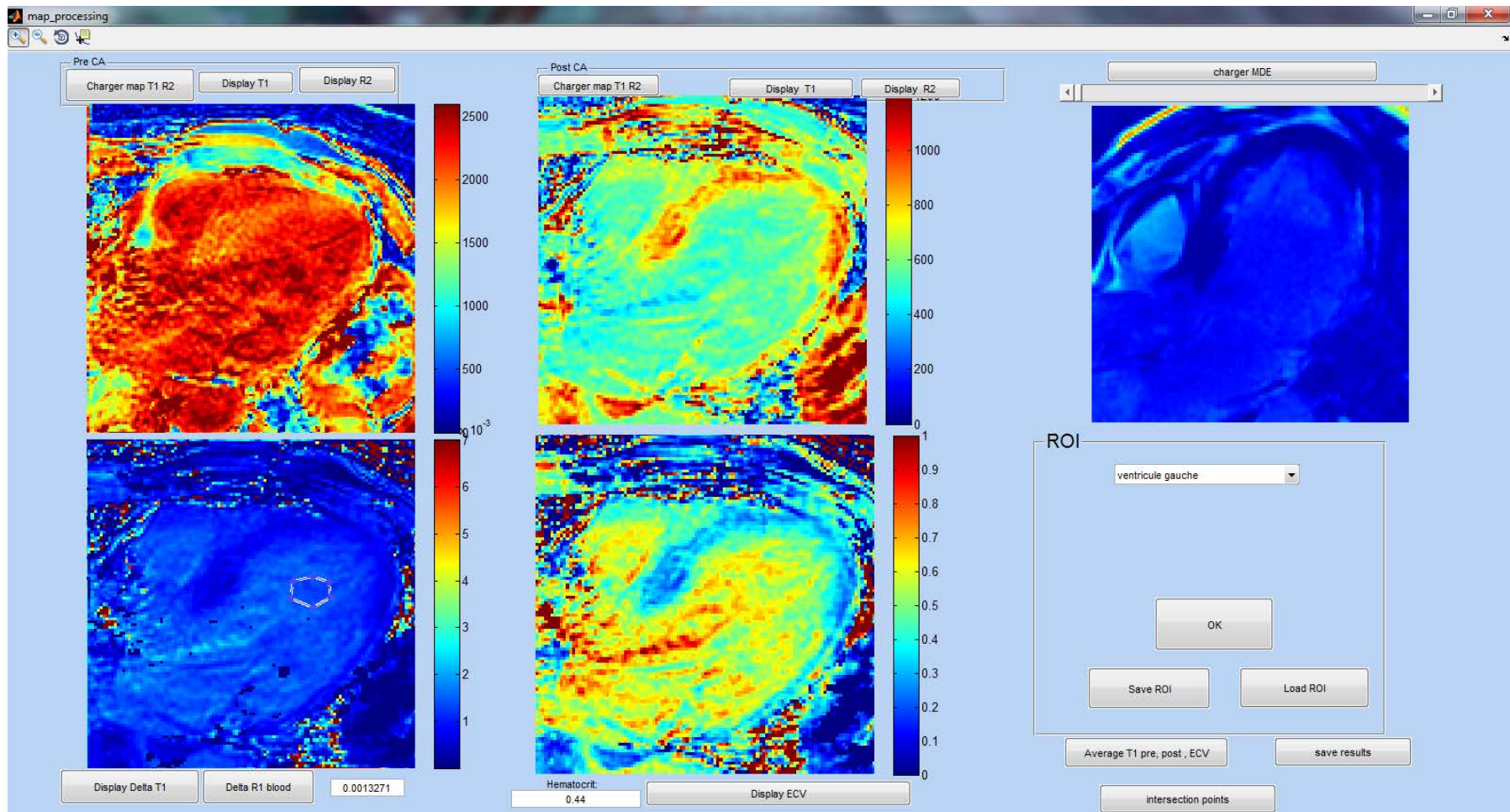
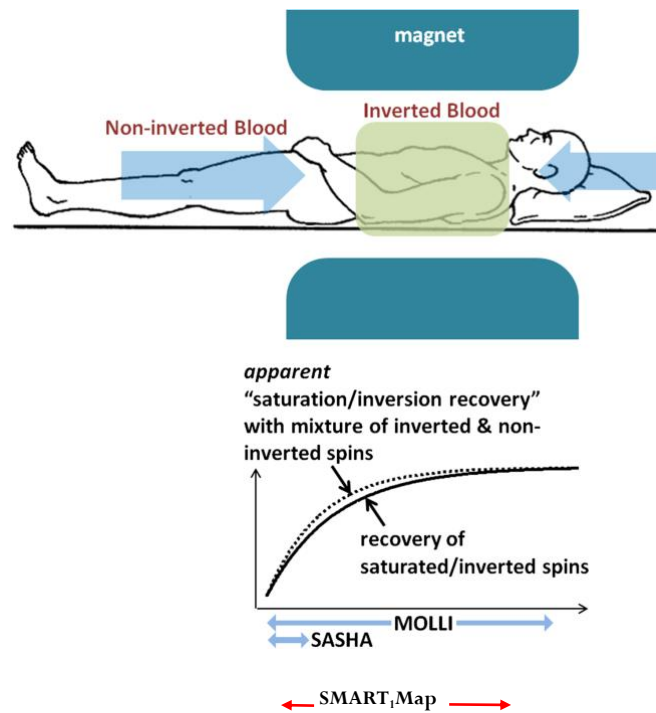


Figure 4.36 : Interface de calcul du volume extracellulaire. Les cartes de  $T_1$  présentées sur cet exemple en GAH, ont été acquises dans un protocole différent (non présenté ici) sur un patient injecté présentant une cicatrice d'infarctus.

#### 4.2.2.3 Conclusions

Les résultats préliminaires de cette étude montrent la faisabilité de la mesure de l'ECV à 3T en utilisant la séquence de cartographie  $T_1$  SMART $_1$ Map.

Malgré les résultats encourageants, nous gardons à l'esprit que la mesure du  $T_1$  du sang avec SMART $_1$ Map est à considérer avec précaution. Malgré le fait que l'impulsion de saturation ait été rendue non sélective, il demeure difficile de saturer le sang du corps entier de manière uniforme spatialement car le champ  $B_0$  n'est homogène que sur une partie du corps limitée à environ 40 cm<sup>3</sup> (cf. Figure 4.37). Or le sang circule en dehors de ce volume au cours de l'acquisition. L'ensemble des protons du sang ne précèdent donc pas à la fréquence de Larmor, et sont soumis à des offsets de fréquence importants.



**Figure 4.37 :** Illustration de la problématique de mesure du  $T_1$  du sang avec les séquences cardiaques basées sur le principe d'échantillonnage de courbes de repousse. Adapté de [37].

#### 4.2.3 Perspectives

La méthode de mesure du  $T_1$  est fonctionnelle à 1,5T et 3T. Cependant, elle présente encore des limitations en termes de précision. Celles-ci pourraient être levées de deux manières différentes. Nous allons présenter, en premier, dans ce paragraphe, des pistes d'améliorations possibles à apporter à la séquence de manière intrinsèque. Nous développerons ensuite des pistes de post traitement qu'il est envisageable d'appliquer aux données acquises avec la séquence, que nous n'avons pas été en mesure de réaliser et tester lors de ces travaux.

#### 4.2.3.1 Acquisition

Lors de ces travaux, nous nous sommes attachés à l'amélioration de l'impulsion de préparation constitutive de la séquence SMART<sub>1</sub>Map. Il est également envisageable d'optimiser certains aspects du module de lecture comme la façon de remplir l'espace k.

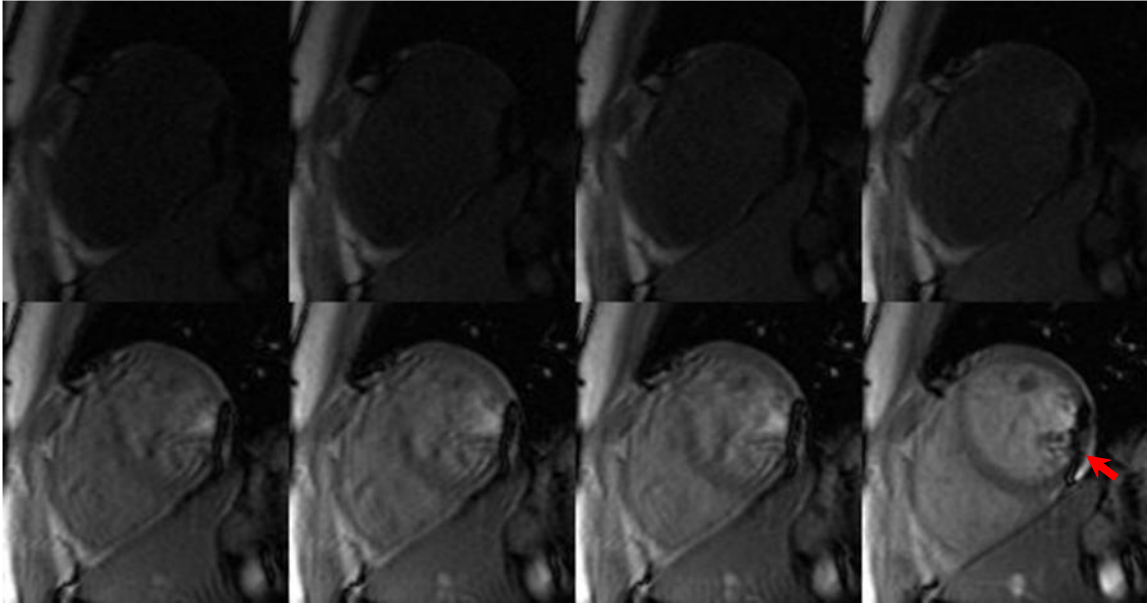
##### Ordre d'acquisition des lignes dans l'espace k

Dans la version actuelle de la séquence, l'acquisition se fait en *single-shot*, voire *two-shots*. Dans les deux cas, l'ordre d'acquisition est séquentiel. La ligne centrale est donc acquise après un nombre important d'impulsion de lecture ( $nTR$ ). Or plus on vient lire le signal, plus on « s'écarte » de la courbe de repousse pure de l'aimantation. Changer l'ordre d'acquisition des lignes pourrait potentiellement améliorer la qualité image. En effet, si la première ligne acquise correspondait à celle du centre de l'espace k (*i.e.* les basses fréquences, contenant l'information relative au contraste de l'image) et que seulement ensuite les lignes périphériques (correspondant aux hautes fréquences, donc contenant l'information relative à la résolution spatiale de l'image) sont acquises, les images auraient un contraste pondéré  $T_1$  plus « pur ». De plus, nous aurions plus de chance de nous situer, à ce moment, en fin diastole (cf. paragraphe 1.1), donc dans une zone du cycle cardiaque où le VG est relativement stable et donc de limiter les mouvements intra-acquisition.

Une idée qui mériterait d'être testée dans le futur pour améliorer la résolution spatiale et temporelle, serait de procéder à l'acquisition radiale de l'espace k au lieu de l'acquisition cartésienne séquentielle.

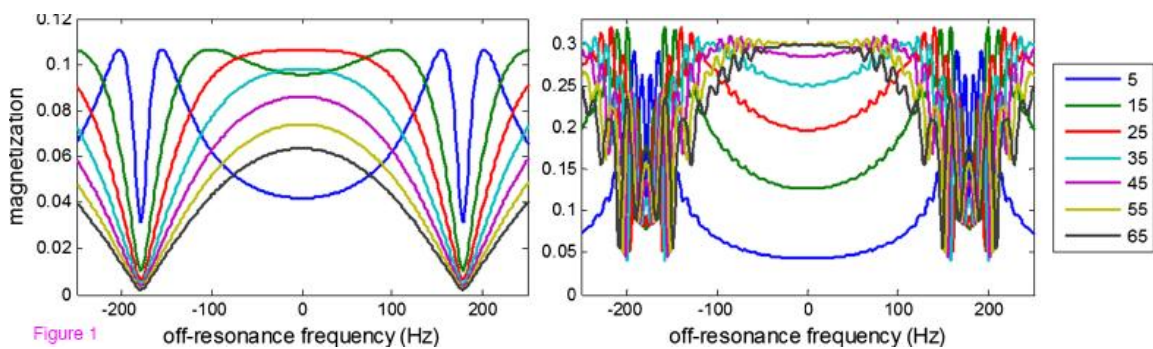
##### Amélioration du module de lecture

Les artéfacts de susceptibilité ou plus communément appelés *banding artefacts* dus à la lecture en *bsfp* illustrés ci-dessous (Figure 4.38) sont fortement pénalisants. Ils se caractérisent par une perte de signal localisée à l'interface poumon – muscle. Cette perte de signal masque en partie le muscle cardiaque. Ainsi une zone fibrosée présente à cet endroit ne peut être identifiée. Les valeurs de  $T_1$  y sont corrompues.



**Figure 4.38** : Artéfacts de susceptibilité sur les images acquises avec la séquence  $SMART_1Map$  dus au module de lecture *bssfp*.

Cette perte de signal est directement imputable aux fortes inhomogénéités de champ à 3T. A l'image des impulsions de préparation étudiées dans ces travaux, les impulsions de lectures sont optimisées pour une bande de fréquence donnée. L'exemple d'un profil d'efficacité simulé numériquement d'un module *bssfp* avec différents angles de bascules ( $5^\circ$  à  $65^\circ$ ), en *steady state* et en phase transitoire (à droite, il s'agit du cas du module de lecture de la  $SMART_1Map$ ) est donné ci-dessous. Nous remarquons que, quel que soit l'angle de lecture, nous aurons une perte importante de signal pour un offset de fréquence particulier égale à  $1/TR$  (ici d'environ  $\pm 180\text{Hz}$ ).



**Figure 4.39** : Profil d'aimantation résultante de module de lecture *bssfp* avec différents angles de bascule ( $T_1/T_2/TR=1000/45/2,8$  ms) ; Gauche, dans la phase de *steady state*; Droite, dans la phase transitoire (cas de la  $SMART_1Map$ ). Adapté de [65].

Des solutions ont été étudiées dont une particulière [116], qui consiste à faire varier la durée des TR séparant chaque impulsion de lecture comme illustrée ci-dessous Figure 4.40.

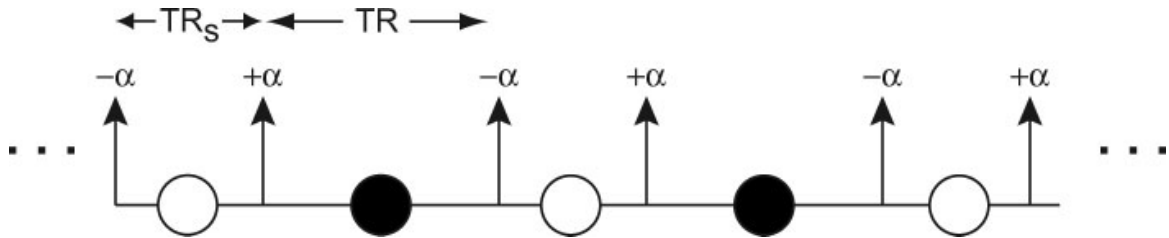


Figure 4.40 : Variation des TRs dans une bssfp proposée par [117].

#### Prédiction de la phase de diastole

Dans la séquence SMART<sub>1</sub>Map, nous fixons la phase cardiaque à imager de façon fixe au moyen du paramètre TD (*Trigger Delay*) par rapport à la détection du complexe QRS de l'ECG. Or, nous savons que le rythme cardiaque n'est pas reproductible. Si la phase de systole est considérée comme incompressible temporellement, celle de diastole varie beaucoup. Différents modèles cardiaques existent. Des méthodes de prédiction ont été développées à partir de ceux-ci dont une par B. Fernandez au cours de sa thèse au laboratoire IADI [118] et pourraient être intégrée à l'acquisition. Une synchronisation ECG précise et adaptative en temps réel demeure un véritable défi en imagerie cardiaque.

#### 4.2.3.2 Post traitement

En plus de l'algorithme de reconstruction des données brutes avec acquisition en respiration libre et du recalage manuel mis en œuvre au cours de ces travaux de thèse (cf. paragraphe 3.2), d'autres stratégies de recalage basées sur le traitement des données images pourraient être testées [119, 120][101]. De plus, aucune des solutions mises en œuvre dans ces travaux ne peut être considérée comme étant parfaitement robuste d'autant plus que très peu de tests ont été effectués sur des données acquises après injection de produit de contraste ( $T_1$  plus faibles, contraste tissu/sang inversé...). Ces axes de développement constituent déjà un sujet de travail pour d'autres étudiants du laboratoire.



# Conclusion générale et perspectives





## Conclusion générale et perspectives

L'hypothèse originelle de ce travail de recherche repose sur le fait que l'étude du temps de relaxation  $T_1$  peut fournir un outil de choix en IRM pour caractériser le tissu myocardique de manière quantitative. Différentes séquences de mesures du  $T_1$  en IRM (MOLLI, ShMOLLI, SASHA etc ...) ont été développées, mais à ce jour, aucune d'elles n'est à la fois suffisamment juste et reproductible pour qu'un consensus n'ait été établi dans la communauté scientifique quant au choix de la meilleure technique de mesure. Un nouveau prototype de séquence IRM cardiaque, dédié à la mesure du  $T_1$  du myocarde, appelée séquence « SMART $_1$ Map », basée sur l'échantillonnage de courbe de saturation récupération, a été proposée par General Electric. Cette séquence possède des atouts pouvant potentiellement en faire une méthode de mesure du  $T_1$  adaptée à notre cahier des charges, à savoir allier justesse et précision de mesure.

Ce travail de thèse a consisté, dans un premier temps, à caractériser cette séquence à 1,5T et 3T sur des objets tests, en la comparant à des techniques de référence, comme la IR-SE. Les résultats obtenus ont été satisfaisants, nous avons donc ensuite appliqué la séquence sur des volontaires sains. Les résultats obtenus à 1,5T avec la séquence SMART $_1$ Map, avec un  $T_1$  moyen de  $1150 \pm 84$ ms, sont corrélés aux valeurs données par la littérature. En revanche, les premiers résultats obtenus à 3T ont montré une limitation technique intrinsèque de la séquence. La saturation n'était pas homogène spatialement. De plus, quelle que soit l'intensité du champ, une distribution spatiale des valeurs de  $T_1$  du myocarde non physiologique, imputable très probablement à la RF, a été mise en évidence. Ces difficultés rencontrées étaient principalement liées à l'impulsion RF de saturation constitutive de la séquence qui présentait un manque de robustesse quant aux inhomogénéités de champ magnétique  $B_1$  particulièrement fortes à 3T.

Pour pallier à cet obstacle, nous avons étudié les impulsions RF de saturation. D'après la littérature, il est apparu qu'une classe d'impulsions bien précise, appelée classe des « impulsions adiabatiques », montrait les qualités souhaitées, à savoir : robustesse aux inhomogénéités de champ et robustesse aux offsets de fréquence de résonance. Après avoir étudié plusieurs impulsions de saturation, notre choix s'est arrêté sur deux impulsions particulières : l'impulsion BIR-4 et un train d'impulsions HS<sup>8</sup>. Nous nous sommes concentrés sur l'utilisation de la deuxième afin de la valider chez des volontaires sains. L'utilisation de la séquence modifiée a montré une nette amélioration. En effet, l'outil de mesure du  $T_1$  disponible à l'issue de ces travaux de thèse est plus performant que celui initialement proposé par le constructeur. Néanmoins, avant de pouvoir utiliser cet outil en routine clinique, de nombreux travaux sont encore nécessaires.

Certaines améliorations, principalement en post traitement, sont encore nécessaires avant de pouvoir procéder à des mesures de  $T_1$  dans le cadre d'un protocole de recherche clinique au CIC de Nancy, qui constitue un environnement propice à l'application de cette méthode e IRM.

Dans le cadre du programme européen BERTI<sup>15</sup>, trois étudiants travaillent sur des projets collaboratifs entre Munich et Nancy et devraient apporter prochainement des solutions techniques de post traitements en termes de recalage et débruitage des données images acquises avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map. Toutefois, à ce jour, l'amélioration de son module d'acquisition (module lecture) n'est pas encore étudiée au sein du laboratoire.

Dans une approche préclinique, grâce à la mise en place de la plateforme d'imagerie petit animal au sein du laboratoire IADI, il serait possible d'étudier *in vivo* différents types de fibrose résultants de différentes pathologies cardiaques.

Nous savons que l'étude des voie de signalisation a montré qu'il existe des biomarqueurs sanguins de la fibrose [121] comme par exemple les produits protéinés issus de la fibrogenèse.

Par ailleurs, la présence de fibrose rend le myocarde électriquement hétérogène. Les fibres de collagène sont de mauvais conducteurs électriques comparés aux cardiomyocytes. Il en résulte une relation directe entre présence de fibrose et propriété de conduction mesurée en électrophysiologie [122]. Dans le cadre du protocole CARTO-ONE mis en place par H. Clique lors de sa thèse au laboratoire IADI, l'objectif était justement de montrer la corrélation des mesures d'électrophysiologie endocavitaire avec les mesures de  $T_1$ .

L'ensemble des ces marqueurs sont à étudier en parallèles de ceux proposés par l'imagerie comme l'ECV.

Le modèle animal pourrait nous permettre de :

- Mesurer les bios marqueurs sanguins de la fibrose,
- Mesurer l'ECV en IRM,
- Mesurer des cartes de conductions,
- Faire une mesure histologique de la fibrose, (mesure qui demeure le *gold standard*),
- Et enfin corréler l'ensemble de ces mesures dans une analyse multi paramétrique.

---

<sup>15</sup> <http://www.berti.tum.de/en/home/>

### *Conclusion générale et perspectives*

En conclusion, ce travail a permis de caractériser et d'optimiser une nouvelle technique de quantification du  $T_1$  myocardique offrant ainsi de nombreuses perspectives d'évolution clinique.



# Annexes



## Annexes

### A. Extraction d'une fonction modèle prenant en compte le module de lecture *bssfp*

Dans l'objectif de mesurer la valeur du  $T_1$  la plus proche possible de la vraie, nous avons étudié l'influence que peut avoir le module de lecture sur la courbe de repousse de l'aimantation longitudinale. Dans le cas d'une lecture continue *i.e.* dans le cas où on répète continuellement le module :  $\alpha - TR - \alpha - TR \dots$ , on atteint un état d'équilibre après un certain nombre de d'impulsion RF de lecture. Cet état est maintenu tant que les impulsions continuent d'être jouées. Il est appelé « *steady state* ». L'aimantation longitudinale d'équilibre est entièrement définie par  $M_0$ , les temps de relaxations  $T_1$  et  $T_2$ , l'angle de bascule communément désigné par  $\alpha$  et le temps TR.

Dans le cas où  $TR \ll T_2, T_1$ , on a [123] :

$$M_{steady\ state} = M_0 \frac{\sin \alpha}{\left(\frac{T_1}{T_2} + 1\right) - \cos \alpha \left(\frac{T_1}{T_2} - 1\right)} \quad A.1$$

L'avantage d'acquérir des images en *steady state* (comme les séquences FIESTA chez GE ou TrueFISP chez Siemens), est que le contraste est donné par le rapport  $\frac{T_1}{T_2}$ . Ceci permet de bien différencier les tissus et le sang en CMR par exemple. La période durant laquelle on tend progressivement vers l'état stable est appelée état transitoire. C'est cette période qui nous intéresse car c'est durant cette période que sont acquises nos données avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map.

Dans le cas de la séquence FLASH par exemple [57], la lecture du signal (module FSPGR) est continue et suit immédiatement le module d'inversion, elle modifie la courbe de repousse pure d'une façon connue. Le temps de relaxation mesuré est alors appelé  $T_1$  apparent ou  $T_1^*$ . Il est alors possible de remonter à la vraie valeur du  $T_1$  en appliquant un facteur de correction.

Dans le cas de la SMART<sub>1</sub>Map, après chaque module de saturation, on attend un délai avant de lancer la lecture. Pour le point infini, aucune préparation n'est pratiquée, on fait donc la lecture du signal à partir de l'aimantation à l'équilibre thermodynamique  $M_0$ . Le point de départ de la lecture sur la courbe de repousse est donc différent pour chaque échantillon. La lecture du signal correspond à la période transitoire. L'arrivée dans



le *steady state* n'est pas souhaitable car la pondération donnée par la préparation s'effacerait. En *steady state*, toutes les images quelque soit le temps de saturation auraient le même contraste.

D'après [16], le signal recueilli après n impulsions, lorsque nous considérons le début de l'acquisition au temps TS sur la courbe de saturation-récupération, peut alors être décrit de la façon suivante :

$$S(n, TS) = M_{steady\ state} (1 - INV(TS) \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right)) \quad A.2$$

Avec :

$$M_{sat}(t) = M_0 (1 - \eta \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)) \quad A.3$$

$$INV(t) = 1 - \frac{M_{sat}(t)}{M_{steady\ state}} \quad A.4$$

Avec  $M_{sat}$ , l'aimantation de repousse après saturation ;  $M_0$ , l'aimantation d'équilibre thermodynamique ;  $M_{steady\ state}$ , l'aimantation de *steady state* imposée par ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $\alpha$ , TR) ;  $\eta$ , facteur d'efficacité de l'impulsion de saturation et  $T_1$ , le temps de relaxation du tissu considéré.

On a bien :

$$S(n = 0, TS) = M_{steady\ state} (1 - INV(TS))$$

$$S(n = 0, TS) = M_{steady\ state} \left(1 - \left(1 - \frac{M_{sat}(TS)}{M_{steady\ state}}\right)\right)$$

$$S(n = 0, TS) = M_{sat}(TS)$$

Lorsque la lecture n'a pas commencé ( $n=0$ ), le signal est directement déterminé par la courbe de repousse de l'aimantation.

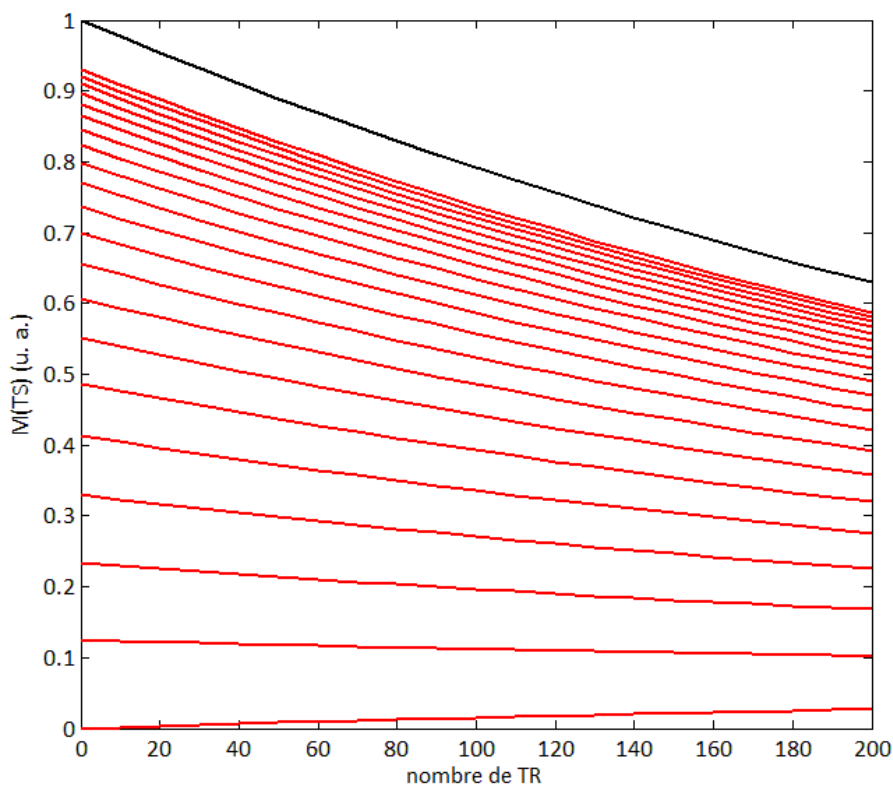
Et :  $\lim_{n \rightarrow \infty} S(n, TS) = M_{steady\ state}$

Lorsque la lecture est continue ( $n \rightarrow \infty$ ), le signal tend vers le *steady state*.

A partir d'une combinaison ( $T_1 = 1500$  ms,  $T_2=50$  ms,  $TR=3,8$  ms,  $\alpha = 45^\circ$ ), il est possible de simuler l'évolution de l'aimantation en prenant en compte l'impacte de la lecture.

L'espace  $k$  est rempli de façon séquentiel. Cependant, nous procédons dans la suite, pour mener notre analyse, à l'approximation suivante: le contraste est donné par l'aimantation au moment de l'acquisition de la ligne centrale de l'espace  $k$ .

Plus on acquiert la ligne centrale tard (*i.e.* après un grand nombre de TR), plus la pondération donnée par la préparation sera petite ou « tassée » et plus on s'écarte de la repousse pure du signal comme nous le montre la Figure A.1.



**Figure A.1 :** Evolution du signal d'aimantation longitudinale en fonction du temps après saturation (en ordonnée) et en fonction du nombre de TR de lecture appliqués en balanced ssfp (en abscisse). Plus on applique d'impulsions de lecture, plus la valeur du signal tend vers le steady state et plus le «dynamic range» utile diminue.

On aurait donc intérêt à privilégier l'acquisition de la ligne centrale de l'espace  $k$  après un petit nombre de TR joué afin de garder un maximum d'amplitude de signal utile.

Lorsque nous traçons les courbes de repousse  $S(n, Ts)$  en utilisant la relation (A.2), nous constatons que plus la ligne centrale est acquise tard, plus nous dévions notre mesure de la courbe idéale de repousse (cf. Figure A.2).

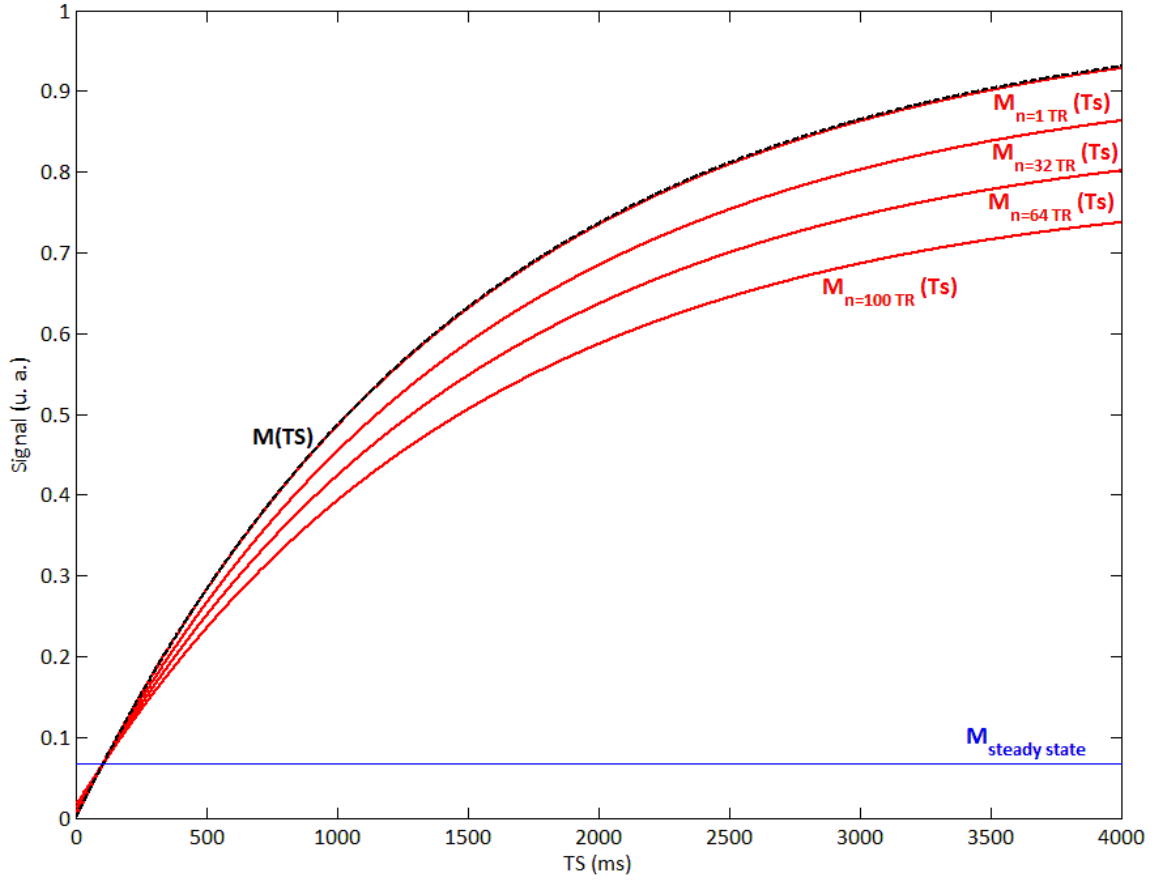


Figure A.2 : Signal réellement échantillonné par rapport à la repousse naturelle du signal.

La fonction modèle à trois paramètres ( $A$ ,  $B$ ,  $T_1$ ) souvent utilisée, basée sur la repousse du signal pure sans tenir compte de la lecture. Elle est de la forme :  $S(TS) = A - B \exp\left(-\frac{TS}{T_1}\right)$

Dans notre cas, et d'après la relation (A.2), le signal mesuré peut se mettre sous la forme ci dessous:

$$S(n, TS) = M_{ss} \left(1 - \left(1 - \frac{M_{sat}(TS)}{M_{ss}}\right) \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right)\right)$$

$$S(n, TS) = M_{ss} - (M_{ss} - M_{sat}(TS)) \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right)$$

A.5

$$S(n, TS) = M_{ss} \left(1 - \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right)\right) + M_{sat}(TS) \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right)$$

$$S(n, TS) = M_{ss} \left(1 - \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right)\right) + M_0 \left(1 - \eta \exp\left(-\frac{TS}{T_1}\right) \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right)\right)$$

$$S(n, Ts) = M_{ss} + (M_0 - M_{ss}) \exp\left(-\frac{nTR}{T_1}\right) - M_0 \eta \exp\left(-\frac{nTR + TS}{T_1}\right)$$

$$S(n, Ts) = A + (B - A) \exp\left(\frac{-nTR}{T_1}\right) - B \eta \exp\left(\frac{-(TS \pm nTR)}{T_1}\right)$$

Avec :  $A = M_{steady\ state}$

$B = M_0$  ;

$\eta$  = imperfection de l'impulsion de saturation

Et  $\pm nTR$  en fonction de la définition du TS : + si TS est le temps auquel démarre l'acquisition – s'il s'agit du temps d'acquisition de la ligne centrale.

Notre petite étude aboutit à une équation du signal prenant en compte l'impact de la lecture du signal par un module *bssfp* et l'imperfection de l'impulsion de saturation.

Elle est plus complexe que celle proposée et couramment utilisée, et elle possède 4 paramètres ( $A, B, T_1, \eta$ ). Sa mise en œuvre à partir des données acquises avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map n'a pas été possible à cause du manque d'échantillons. En effet, déterminer 4 paramètres avec 6 ou 7 points n'est pas réalisable. Cette étude nous a permis néanmoins de mieux comprendre l'impact de ces deux étapes que constituent la préparation et la lecture dans notre méthode de mesure.

## B. Paramètres de définition d'une impulsion RF en environnement EPIC

### **rfpulse[ ]:**

**-pw:** Pointer to the pulse duration in  $\mu\text{sec}$

**-amp:** Pointer to the scaled amplitude [0..1]

**-abswidth:** Ratio of absolute pulse area, calculated by integrating the absolute value of pulse amplitude over time, to that of a hard pulse of unit amplitude and equal duration

**-effwidth:** Ratio of pulse energy to that of a hard pulse of unit amplitude and equal duration. This is calculated by integrating the square of the pulse amp and dividing by the pulse width. area: Integrated area of the pulse

**-dtycyc:** Duty cycle of the pulse. It is the percentage of the pulse duration in which the amplitude exceeds 22.3% of the maximum pulse amplitude

**-maxpw:** Maximum percentage of pulse width where pulse amplitude is above 0 in any lobe of the RF pulse

**-num:** The number of copies of the pulse used in each entry point

**-max\_b1:** Peak B1 field strength in Gauss under nominal conditions

**-max\_int\_b1\_sq:** Peak integral of B1<sup>2</sup> in Gauss<sup>2</sup> under nominal conditions

**-max\_rms\_b1:** Peak RMS B1 in Gauss under nominal conditions

**-nom\_fa:** Nominal flip angle – flip generated at nominal pulse width and max B1

**-act\_fa:** Pointer to desired flip angle. Note: this may be different than the nom\_fa.

**-nom\_pw:** Nominal pulse width in  $\mu\text{sec}$  to get nom\_fa @ max B1.

**-nom\_bw:** Nominal pulse bandwidth in Hz

**-activity:** Bitmask indicating the entry points in which the pulse is used

**-reference:** Flag for use in TG setting

**-isodelay:** Time in  $\mu\text{sec}$  from the zero phase reference of the pulse to the end of the pulse

**-scale:** Duty cycle scale factor

**-res:** Pointer to pulse resolution (# points in pulse)

**-extgradfile:** Flag to indicate whether an external gradient file is used for waveform (prevents automatic stretching of pulse)

## **Bibliographie**

1. Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA (2004) Hypertrophy of the Heart A New Therapeutic Target? *Circulation* 109:1580–1589.
2. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC (2011) Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 57:891–903.
3. Schelbert EB, Fonarow GC, Bonow RO, Butler J, Gheorghiade M (2014) Therapeutic Targets in Heart Failure Refocusing on the Myocardial Interstitium. *J Am Coll Cardiol* 63:2188–2198.
4. Look DC, Locker DR (1970) Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Rev Sci Instrum* 41:250–251.
5. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP (2004) Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 52:141–146.
6. Slavin GS, Stainsby JA (2013) True T1 mapping with SMART1Map (saturation method using adaptive recovery times for cardiac T1 mapping): a comparison with MOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:P3.
7. Rabi II, Zacharias JR, Millman S, Kusch P (1938) A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Phys Rev* 53:318–318.
8. Bloch F (1946) Nuclear Induction. *Phys Rev* 70:460–474.
9. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV (1946) Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev* 69:37–38.
10. Tannús A, Garwood M (1997) Adiabatic pulses. *NMR Biomed* 10:423–434.
11. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ (2004) *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier
12. Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, Henkelman RM (2005) T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med* 54:507–512.
13. Damadian R (1971) Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science* 171:1151–1153.
14. Lauterbur PC (1973) Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 242:190–191.

15. Mansfield P, Pykett IL, Morris PG, Coupland RE (1978) Human whole body line-scan imaging by NMR. *Br J Radiol* 51:921–922.
16. Schmitt P, Griswold MA, Jakob PM, Kotas M, Gulani V, Flentje M, Haase A (2004) Inversion recovery TrueFISP: quantification of T(1), T(2), and spin density. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med* 51:661–667.
17. Denault A, Vegas A, Royse C (2014) Bedside clinical and ultrasound-based approaches to the management of hemodynamic instability - Part I: focus on the clinical approach: Continuing Professional Development. *Can J Anesth Can Anesth* 61:843–864.
18. Nehrke K, Börnert P, Manke D, Böck JC (2001) Free-breathing Cardiac MR Imaging: Study of Implications of Respiratory Motion—Initial Results. *Radiology* 220:810–815.
19. Odille F, Vuissoz P-A, Marie P-Y, Felblinger J (2008) Generalized reconstruction by inversion of coupled systems (GRICS) applied to free-breathing MRI. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. doi: 10.1002/mrm.21623
20. Bottomley PA, Foster TH, Argersinger RE, Pfeifer LM (1984) A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. *Med Phys* 11:425–448.
21. Parker DL, Smith V, Sheldon P, Crooks LE, Fussell L (1983) Temperature distribution measurements in two-dimensional NMR imaging. *Med Phys* 10:321–325.
22. Quesson B, de Zwart JA, Moonen CT (2000) Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy. *J Magn Reson Imaging JMRI* 12:525–533.
23. Rieke V, Pauly KB (2008) MR Thermometry. *J Magn Reson Imaging JMRI* 27:376–390.
24. Pennell DJ, Maceira AM (2009) Magnetic Resonance Imaging in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:1378–1380.
25. Carr DH (1984) The use of iron and gadolinium chelates as NMR contrast agents: animal and human studies. *Physiol Chem Phys Med NMR* 16:137–144.
26. Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP (2012) Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II. *J Cardiovasc Magn Reson* 14:66.
27. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao D-W, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF (1999) Measurement of the Distribution Volume of Gadopentetate Dimeglumine at Echo-planar MR Imaging to Quantify Myocardial Infarction:

- Comparison with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA Autoradiography in Rats<sup>1</sup>. *Radiology* 211:698–708.
28. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, Alharethi R, Li D, Hershberger RE (2008) Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 295:H1234–H1242.
  29. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, Kellman P, Jones BL, Ludwig DR, Schwartzman D, Shroff SG, Wong TC (2011) Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 13:16.
  30. Salerno M, Janardhanan R, Jiji RS, Brooks J, Adenaw N, Mehta B, Yang Y, Antkowiak P, Kramer CM, Epstein FH (2013) Comparison of methods for determining the partition coefficient of gadolinium in the myocardium using T1 mapping. *J Magn Reson Imaging* 38:217–224.
  31. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, Alharethi R, Li D, Hershberger RE (2008) Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 295:H1234–H1242.
  32. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Schelbert EB (2012) Association Between Extracellular Matrix Expansion Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance and Short-Term Mortality. *Circulation* 126:1206–1216.
  33. Treibel TA, Zemrak F, Sado DM, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, Barison A, Patel V, Herrey AS, Davies C, Caulfield MJ, Petersen SE, Moon JC (2015) Extracellular volume quantification in isolated hypertension - changes at the detectable limits? *J Cardiovasc Magn Reson* 17:74.
  34. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TG, Moreno H, Simonson B, Kwong R, Rosenzweig A, Das S, Jerosch-Herold M (2013) Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation* 128:1225–1233.
  35. Pack NA, DiBella EVR, Wilson BD, McGann CJ (2008) Quantitative Myocardial Distribution Volume from Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Magn Reson Imaging* 26:532–542.



36. Judd RM, Atalay MK, Rottman GA, Zerhouni EA (1995) Effects of myocardial water exchange on T1 enhancement during bolus administration of MR contrast agents. *Magn Reson Med* 33:215–223.
37. Kellman P, Hansen MS (2014) T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:2.
38. Istratov AA, Vyvenko OF (1999) Exponential analysis in physical phenomena. *Rev Sci Instrum* 70:1233–1257.
39. Akçakaya M, Weingärtner S, Roujol S, Nezafat R (2015) On the selection of sampling points for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med* 73:1741–1753.
40. Bain AD (1990) The choice of parameters in an NMR experiment. Application to the inversion-recovery T1 method. *J Magn Reson* 1969 89:153–160.
41. Ogg RJ, Kingsley PB (2004) Optimized precision of inversion-recovery T1 measurements for constrained scan time. *Magn Reson Med* 51:625–630.
42. Zhang Y, Yeung HN, O'Donnell M, Carson PL (1998) Determination of sample time for T1 measurement. *J Magn Reson Imaging* 8:675–681.
43. Kellman P, Xue H, Chow K, Spottiswoode BS, Arai AE, Thompson RB (2014) Optimized saturation recovery protocols for T1-mapping in the heart: influence of sampling strategies on precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:55.
44. Menini A, Slavin GS, Stainsby JA, Ferry P, Felblinger J, Odille F Motion correction of multi-contrast images applied to T1 and T2 quantification in cardiac MRI. *Magn Reson Mater Phys Biol Med* 1–12.
45. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002) Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105:539–542.
46. Chow K, Flewitt JA, Green JD, Pagano JJ, Friedrich MG, Thompson RB (2013) Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med* n/a–n/a.
47. Marquardt D (1963) An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *J Soc Ind Appl Math* 11:431–441.
48. Martin Bland J, Altman D (1986) STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet* 327:307–310.

49. Zabell SL (2008) On Student's 1908 Article "The Probable Error of a Mean." *J Am Stat Assoc* 103:1–7.
50. Pitman EJG (1937) Significance Tests Which May be Applied to Samples From any Populations. *Suppl J R Stat Soc* 4:119–130.
51. Wilcoxon F (1945) Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biom Bull* 1:80–83.
52. Cheng H-LM, Wright GA (2006) Rapid high-resolution T(1) mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magn Reson Med* 55:566–574.
53. Clique H, Cheng H-LM, Marie P-Y, Felblinger J, Beaumont M (2013) 3D myocardial T1 mapping at 3T using variable flip angle method: Pilot study. *Magn Reson Med* n/a–n/a.
54. Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, Griswold MA (2013) Magnetic resonance fingerprinting. *Nature* 495:187–192.
55. Hamilton JI, Griswold MA, Seiberlich N (2015) MR Fingerprinting with chemical exchange (MRF-X) to quantify subvoxel T1 and extracellular volume fraction. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:W35.
56. Hamilton JI, Yun J, Nicole S (2015) MR Fingerprinting for Quantification of Myocardial T1, T2, and M0. *ISRMRM*
57. Deichmann R, Haase A (1992) Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging. *J Magn Reson* 1969 96:608–612.
58. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, Ugander M, Arai AE (2012) Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson* 14:64.
59. Slavin GS (2014) On the use of the. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:P55.
60. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivanathan MU (2006) Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology* 238:1004–1012.
61. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J (2007) Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging* 26:1081–1086.
62. Scheffler K, Hennig J (2001) T1 quantification with inversion recovery TrueFISP. *Magn Reson Med* 45:720–723.

63. Marty B, Vignaud A, Greiser A, Robert B, de Sousa PL, Carlier PG (2015) Bloch Equations-Based Reconstruction of Myocardium T1 Maps from Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequence. *PLoS ONE* 10:e0126766.
64. Kellman P, Arai AE, Xue H (2013) T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:56.
65. Kellman P, Herzka DA, Arai AE, Hansen MS (2013) Influence of Off-resonance in myocardial T1-mapping using SSFP based MOLLI method. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:63.
66. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE (2012) Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson* 14:63.
67. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD (2010) Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 12:69.
68. Ugander M, Oki AJ, Hsu L-Y, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE (2012) Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J* 33:1268–1278.
69. Song T, Stainsby JA, Ho VB, Hood MN, Slavin GS (2012) Flexible cardiac T1 mapping using a modified look–locker acquisition with saturation recovery. *Magn Reson Med* 67:622–627.
70. Brown RW, Cheng Y-CN, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R (2014) *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK
71. Fitts M, Breton E, Kholmovski EG, Dossdall DJ, Vijayakumar S, Hong KP, Ranjan R, Marrouche NF, Axel L, Kim D (2012) Arrhythmia insensitive rapid cardiac T1 mapping pulse sequence. *Magn Reson Med* n/a–n/a.
72. Weingärtner S, Akcakaya M, Berg S, Kissinger KV, Manning WJ, Nezafat R (2013) Heart-rate independent myocardial T1-mapping using combined saturation and inversion preparation pulses. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:P46.
73. Weingärtner S, Akçakaya M, Roujol S, Basha T, Stehning C, Kissinger KV, Goddu B, Berg S, Manning WJ, Nezafat R (2015) Free-breathing post-contrast three-dimensional T1 mapping: Volumetric assessment of myocardial T1 values. *Magn Reson Med* 73:214–222.

74. Jang J, Roujol S, Weingärtner S, Basha TA, Berg S, Manning WJ, Nezafat R (2015) Reproducibility of free-breathing multi-slice native myocardial T1 mapping using the slice-interleaved T1 (STONE) sequence. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:W29.
75. Brooks J, Kramer CM, Salerno M (2013) Markedly increased volume of distribution of gadolinium in cardiac amyloidosis demonstrated by T1 mapping. *J Magn Reson Imaging JMRI* 38:1591–1595.
76. Choi E-Y, Hwang SH, Yoon YW, Park CH, Paek MY, Greiser A, Chung H, Yoon J-H, Kim J-Y, Min P-K, Lee BK, Hong B-K, Rim S-J, Kwon HM, Kim TH (2013) Correction with blood T1 is essential when measuring post-contrast myocardial T1 value in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:11.
77. Roujol S, Weingärtner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, Kellman P, Manning WJ, Thompson RB, Nezafat R (2014) Accuracy, Precision, and Reproducibility of Four T1 Mapping Sequences: A Head-to-Head Comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHIRE. *Radiology* 272:683–689.
78. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, Hofman MB, Sado DM, Maestrini V, White S, Lazdam M, Karamitso T, Moon JC, Neubauer S, Leeson P, Robson MD (2013) Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:13.
79. Noeske R, Seifert F, Rhein K-H, Rinneberg H (2000) Human cardiac imaging at 3 T using phased array coils. *Magn Reson Med* 44:978–982.
80. Sibley C, Huang J, Ugander M, Oki A, Han J, Nacif M, Greiser A, Messroghli D, Kellman P, Arai A, Bluemke D, Liu S (2011) Myocardial and blood T1 quantification in normal volunteers at 3T. *J Cardiovasc Magn Reson* 13:P51.
81. Breton E, Kim D, Chung S, Axel L (2011) Rapid cardiac T1 mapping within two heartbeats. *J Cardiovasc Magn Reson* 13:O107.
82. Clique H, Cheng H-LM, Marie P-Y, Felblinger J, Beaumont M (2013) 3D myocardial T(1) mapping at 3T using variable flip angle method: Pilot study. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. doi: 10.1002/mrm.24688
83. Qin Q, Strouse JJ, van Zijl PCM (2011) Fast measurement of blood T1 in the human jugular vein at 3 Tesla. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med* 65:1297–1304.
84. Zhang X, Petersen ET, Ghariq E, De Vis JB, Webb AG, Teeuwisse WM, Hendrikse J, van Osch MJP (2013) In vivo blood T1 measurements at 1.5 T, 3 T, and 7 T. *Magn Reson Med* 70:1082–1086.

85. Ferry P, Menini A, Slavin GS, Stainsby JA, Mandry D, Bonnemains L, Felblinger J, Beaumont M (2014) Myocardium T1 measurement using single and multi-shot SMART1Map acquisition: pros and cons. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* p P69
86. Ferry P, Menini A, Slavin G, Stainsby J, Mandry D, Bonnemains L, Felblinger J, Beaumont M (2013) True T1 measurement of the myocardium with two techniques: SMART1Map and VFA. *Proc. 30th ESMRMB*
87. Sacolick LI, Wiesinger F, Hancu I, Vogel MW (2010) B1 mapping by Bloch-Siegert shift. *Magn Reson Med* 63:1315–1322.
88. Nehrke K, Börnert P (2012) DREAM—a novel approach for robust, ultrafast, multislice B1 mapping. *Magn Reson Med* 68:1517–1526.
89. Kellman P, Herzka DA, Hansen MS (2014) Adiabatic inversion pulses for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med* 71:1428–1434.
90. Ferry P, Slavin G, Menini A, Brau A, Mandry D, Bonnemains L (2015) True myocardial T1 Mapping using SMART1Map at 1.5T. *Proc. 23rd ISMRM*
91. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU (2006) Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology* 238:1004–1012.
92. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu C-Y, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO (2014) Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 16:69.
93. Odille F, Cindea N, Mandry D, Pasquier C, Vuissoz P-A, Felblinger J (2008) Generalized MRI reconstruction including elastic physiological motion and coil sensitivity encoding. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* doi: 10.1002/mrm.21520
94. Menini A, Slavin GS, Stainsby JA, Ferry P, Felblinger J, Odille F (2014) Motion correction of multi-contrast images applied to T1 and T2 quantification in cardiac MRI. *Magma N Y N.* doi: 10.1007/s10334-014-0440-9
95. Insko EK, Bolinger L (1993) Mapping of the Radiofrequency Field. *J Magn Reson A* 103:82–85.
96. Sung K, Nayak KS (2008) Measurement and characterization of RF nonuniformity over the heart at 3T using body coil transmission. *J Magn Reson Imaging* 27:643–648.

97. Le Roux P (1988) Exact synthesis of radio frequency waveforms. Proc 7th SMRM. p p. 1049
98. Pauly J, Le Roux P, Nishimura D, Macovski A (1991) Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm [NMR imaging]. IEEE Trans Med Imaging 10:53–65.
99. Shinnar M, Bolinger L, Leigh JS (1989) The use of finite impulse response filters in pulse design. Magn Reson Med 12:81–87.
100. Le Roux P, Gilles RJ, McKinnon GC, Carlier PG (1998) Optimized outer volume suppression for single-shot fast spin-echo cardiac imaging. J Magn Reson Imaging 8:1022–1032.
101. Oesingmann N, Zhang Q, Simonetti O (2004) Improved saturation RF pulse design for myocardial first-pass perfusion at 3 T. J Cardiovasc Magn Reson. pp 373–374
102. Sung K, Nayak KS (2008) Design and use of tailored hard-pulse trains for uniformed saturation of myocardium at 3 Tesla. Magn Reson Med 60:997–1002.
103. Kellman P, Herzka DA, Hansen MS (2013) Adiabatic inversion pulses for myocardial T1 mapping. Magn Reson Med n/a–n/a.
104. Cunningham CH, Pauly JM, Nayak KS (2006) Saturated double-angle method for rapid B1+ mapping. Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med 55:1326–1333.
105. De Graaf RA, Nicolay K (1997) Adiabatic rf pulses: Applications to in vivo NMR. Concepts Magn Reson 9:247–268.
106. Garwood M, Ke Y (1991) Symmetric pulses to induce arbitrary flip angles with compensation for rf inhomogeneity and resonance offsets. J Magn Reson 1969 94:511–525.
107. Kim D, Cernicanu A, Axel L (2005) B0 and B1 -insensitive uniform T1-weighting for quantitative, first-pass myocardial perfusion magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 54:1423–1429.
108. Kim D, Gonen O, Oesingmann N, Axel L (2008) Comparison of the effectiveness of saturation pulses in the heart at 3T. Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med 59:209–215.
109. Staewen RS, Johnson AJ, Ross BD, Parrish T, Merkle H, Garwood M (1990) 3-D FLASH imaging using a single surface coil and a new adiabatic pulse, BIR-4. Invest Radiol 25:559–567.

110. Silver null, Joseph null, Hoult null (1985) Selective spin inversion in nuclear magnetic resonance and coherent optics through an exact solution of the Bloch-Riccati equation. *Phys Rev A* 31:2753–2755.
111. Tesiram YA (2010) Implementation Equations for HS<sub>n</sub> RF Pulses. *J Magn Reson San Diego Calif* 1997 204:333–339.
112. Norris DG (2002) Adiabatic radiofrequency pulse forms in biomedical nuclear magnetic resonance. *Concepts Magn Reson* 14:89–101.
113. Garwood M, DelaBarre L (2001) The Return of the Frequency Sweep: Designing Adiabatic Pulses for Contemporary NMR. *J Magn Reson* 153:155–177.
114. Tao Y, Hess AT, Keith GA, Rodgers CT, Liu A, Francis JM, Neubauer S, Robson MD (2014) Optimized saturation pulse train for human first-pass myocardial perfusion imaging at 7T. *Magn Reson Med* n/a–n/a.
115. Chow K, Kellman P, Spottiswoode BS, Nielles-Vallespin S, Arai AE, Salerno M, Thompson RB (2015) Saturation pulse design for quantitative myocardial T<sub>1</sub> mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:84.
116. Lee H-L, Shankaranarayanan A, Pohost GM, Nayak KS (2010) Improved 3-Tesla cardiac cine imaging using wideband. *Magn Reson Med* 63:1716–1722.
117. Nayak KS, Lee H-L, Hargreaves BA, Hu BS (2007) Wideband SSFP: Alternating repetition time balanced steady state free precession with increased band spacing. *Magn Reson Med* 58:931–938.
118. Fernandez B, Oster J, Lohezic M, Mandry D, Pietquin O, Vuissoz P-A, Felblinger J (2010) Adaptive black blood fast spin echo for end-systolic rest cardiac imaging. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. doi: 10.1002/mrm.22566
119. Roujol S, Foppa M, Weingärtner S, Manning WJ, Nezafat R (2015) Adaptive registration of varying contrast-weighted images for improved tissue characterization (ARCTIC): Application to T<sub>1</sub> mapping. *Magn Reson Med* 73:1469–1482.
120. Xue H, Shah S, Greiser A, Guetter C, Littmann A, Jolly M-P, Arai AE, Zuehlsdorff S, Guehring J, Kellman P (2012) Motion correction for myocardial T<sub>1</sub> mapping using image registration with synthetic image estimation. *Magn Reson Med* 67:1644–1655.
121. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W (2009) Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev* 15:319–329.

*Bibliographie*

122. Jacquemet V, Henriquez CS (2009) Genesis of complex fractionated atrial electrograms in zones of slow conduction: a computer model of microfibrosis. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc* 6:803–810.
123. Ph.D RWB, Ph.D Y-CNC, Ph.D E rk H, Ph.D MRT, D.Sc RV (2014) Fast Imaging in the Steady State. *Magn. Reson. Imaging*. John Wiley & Sons Ltd, pp 447–510





## Publications

### Communications écrites

**Pauline Ferry**, Anne Menini, Glenn S. Slavin, Anja C. Brau, Damien Mandry, Laurent Bonnemains, Jacques Felblinger, et Marine Beaumont. Myocardium  $T_1$  measurements using SMART<sub>1</sub>Map at 1.5T in healthy volunteers. Soumis à *Magma (New York, N.Y.)*

Andrei Codreanu, **Pauline Ferry**, Marine Beaumont, et Pierre-Yves Marie. « Effects of Blood  $T_1$  on Extracellular Volume Calculation. » *JACC. Cardiovascular Imaging* 7, n° 8 (août 2014): 848-49. doi:10.1016/j.jcmg.2014.03.015.

Anne Menini, Glenn S Slavin, Jeffrey A Stainsby, **Pauline Ferry**, Jacques Felblinger, et Freddy Odille. « Motion Correction of Multi-Contrast Images Applied to  $T_1$  and  $T_2$  Quantification in Cardiac MRI. » *Magma (New York, N.Y.)*, 22 mars 2014. doi:10.1007/s10334-014-0440-9.

### Communications orales

**Pauline Ferry**, Alex Menys, Freddy Odille, F. Emmanuel, Stuart A. Taylor, et David Atkinson. « Small bowel motility assessment of 3D MR time series data via Robust Principal Component Analysis. » In *Proceedings British Chapter of ISMRM*. Cambridge, 2012.

**Pauline Ferry**, Anne Menini, Glenn Slavin, Jeffrey Stainsby, Damien Mandry, Laurent Bonnemains, Jacques Felblinger, et Marine Beaumont. « True  $T_1$  measurement of the myocardium with two techniques: SMART<sub>1</sub>Map and VFA. » In *Proceedings 30th ESMRMB*. Toulouse, 2013.

Anne Menini, Glenn Slavin, Jeffrey Stainsby, **Pauline Ferry**, Jacques Felblinger, et Freddy Odille. « Motion correction of multi-contrast images applied to  $T_1$  and  $T_2$  quantification in cardiac MRI. » In *Proceedings 30th ESMRMB*. Toulouse, France, 2013.

**Pauline Ferry**, Anne Menini, Glenn S. Slavin, Anja C. Brau, Damien Mandry, Laurent Bonnemains, Jacques Felblinger, et Marine Beaumont. « Mesure du  $T_1$  du sang et du myocarde chez des sujets sains avec la séquence SMART<sub>1</sub>Map à 1.5T. » In *SFRMBM*. Grenoble, 2015.

### Posters

Mingming Wu, **Pauline Ferry**, Tim Sprenger, Desmond Teck Beng Yeo, Axel Haase, and Silke Lechner-Greite. Towards accurate temperature mapping in adipose and aqueous tissue with joint  $T_1$  and PRFS using Balanced SSFP. In *Proceedings 23rd ISMRM*, (Toronto).

*Publications*

**Pauline Ferry**, Anne Menini, Glenn S. Slavin, Anja C. Brau, Damien Mandry, Laurent Bonnemains, Jacques Felblinger, et Marine Beaumont. True myocardial T1 Mapping using SMART<sub>1</sub>Map at 1.5T. *In Proceedings 23rd ISMRM*, (Toronto).

**Pauline Ferry**, Anne Menini, Glenn S. Slavin, Jeff A. Stainsby, Damien Mandry, Laurent Bonnemains, Jacques Felblinger, et Marine Beaumont. « Myocardium T<sub>1</sub> Measurement Using Single and Multi-Shot SMART<sub>1</sub>Map Acquisition: Pros and Cons. » *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16, n° Suppl 1 (16 janvier 2014): P69. doi:10.1186/1532-429X-16-S1-P69.

**Article soumis à MAGMA**

## **Myocardium T<sub>1</sub> measurements using SMART<sub>1</sub>Map at 1.5T in healthy subjects**

Pauline Ferry<sup>1,2</sup>, Glenn S. Slavin<sup>3</sup>, Anne Menini<sup>4</sup>, Anja Brau<sup>5</sup>, Damien Mandry<sup>1,6</sup>, Laurent Bonnemains<sup>1,7</sup>, Jacques Felblinger<sup>1,2,8,9</sup>, and Marine Beaumont<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>INSERM, IADI U947, NANCY, F-54000, France,

<sup>2</sup>Université de Lorraine, IADI U947, NANCY, F-54000, France,

<sup>3</sup>GE Healthcare, Bethesda, MD, United States,

<sup>4</sup>GE Global Research, Munich, Germany,

<sup>5</sup>GE Healthcare, Munich, Germany,

<sup>6</sup>CHU Nancy, Imagerie / IADI, NANCY, F-54000, France,

<sup>7</sup>CHU Strasbourg, F-67000, France,

<sup>8</sup>INSERM, CIC-IT 1433, NANCY, F-54000, France,

<sup>9</sup>Université de Lorraine, CIC-IT 1433, NANCY, F-54000, France.

### **Corresponding author:**

Marine Beaumont,

[marine.beaumont@chu-nancy.fr](mailto:marine.beaumont@chu-nancy.fr)

Tel: (+33) 3 83 15 78 23

Fax: (+33) 3 83 15 40 62

Word count abstract: 198

Word count text: 3467

Number of figures: 3

Number of tables: 2

Number of references: 29

## **Acknowledgments**

The authors thank CIC-IT for the healthy volunteer recruitment and management, and Gabriela Hossu for her useful help in the statistical analysis. The authors also thank the doctors from the medical staff for the healthy volunteer medical examination, and MR technicians for their help with volunteer preparation and examination.

## Abbreviations

CMR, Cardiovascular Magnetic Resonance; MOLLI, modified Look-Locker inversion recovery; ECV, extracellular volume; TS, Saturation time; LL, Look-Locker; TI, Inversion time; ROI, Region-of-interest; bSSFP, balanced steady state free precession; NEX, Number of Excitation; bpm, beat per minute; RF, RadioFrequency.

## Abstract

**Object:** Accurate and precise myocardial  $T_1$  quantification remains a desired yet challenging goal in cardiovascular magnetic resonance imaging. In this study, a recently developed single-point saturation recovery technique called SMART $_1$ Map was performed at 1.5T in healthy subjects in order to assess normal myocardium and blood  $T_1$  values.

**Materials and Methods:** SMART $_1$ Map sequence was first performed on 11  $T_1$ -calibrated gel-filled test tubes and compared against the inversion-recovery spin-echo reference  $T_1$  method. Eight volunteers underwent CMR to acquire myocardial  $T_1$  values in a mid-ventricular slice of the human heart with SMART $_1$ Map and with the reference technique MOLLI. Experiments were repeated 3 times to assess intra- and inter-subject reproducibility.

**Results:** SMART $_1$ Map demonstrated good reproducibility at 1.5T in the phantom over a wide range of heart rates (60-110 bpm). It also had a very good agreement with reference inversion-recovery spin-echo  $T_1$  values ( $T_{1[\text{SMART}_1\text{Map}]}=1.0019 \times T_{1[\text{IR-SE}]}$  ;  $r^2=0.9981$ ). SMART $_1$ Map yielded myocardial  $T_1$  values consistent with expected  $T_1$  and slightly higher than MOLLI ones. Myocardium  $T_1$  value was  $1147\pm 61\text{ms}$ . Segmental myocardial  $T_1$  values ranged from  $1027\pm 100\text{ms}$  to  $1180\pm 95\text{ms}$  and blood pool  $T_1$  value was  $1507\pm 65\text{ms}$ .

**Conclusion:** SMART $_1$ Map sequence can potentially be useful for accurate  $T_1$  measurements and further  $T_1$  based computed biomarkers such as extracellular volume (ECV).

**Key words:**  $T_1$  mapping; saturation recovery; myocardial fibrosis; tissue characterization; magnetic resonance imaging

## Introduction

$T_1$  mapping in cardiac MR (CMR) has experienced growing interest due to its great potential in myocardial tissue characterization. Indeed, many cardiomyopathies result in local and/or diffuse myocardial extracellular matrix change of content, such as fibrosis resulting from heart failure [1] or amyloidosis [2]. Myocardium and blood  $T_1$  values can potentially provide rapid assessment of extracellular volume (ECV), which has been shown to be correlated with fibrosis [2], and therefore can be considered a useful biomarker to provide information on presence and extent of many cardiovascular diseases.

Cardiac  $T_1$  mapping necessitates high measurement precision and accuracy to discriminate values within the relatively short range of  $T_1$  values in healthy and diseased tissues [3] as well as to allow comparison across scanner platforms and hospitals. Such accuracy and precision remain challenging when the imaged organ is constantly moving due to cardiac and breathing motion. Because of cardiac motion management and time constraints, ideal cardiac  $T_1$  mapping techniques should employ an efficient data acquisition design allowing assessment of the  $T_1$  relaxation process, a good sampling of the recovery curve [4] and a robust fitting model. They should also provide a high accuracy with a  $T_1$  value independent of heart rate. Assessing myocardium and blood  $T_1$  values both pre and post contrast agent injection is also mandatory in order to compute the ECV and to perform further analysis on tissue characterization.

Several cardiac  $T_1$  mapping techniques have been developed so far. The earlier ones based on the Look-Locker (LL) scheme, such as MOLLI [5] and ShMOLLI [6] that use an inversion pulse for magnetization preparation and MLLSR [7] that used a saturation pulse for preparation, showed some limitations. The well-known MOLLI sequence repeats up to five single shot acquisitions within one inversion recovery experiment in the 3-3-5 or 5-3-3 patterns, thus sampling the apparent  $T_1$  curve, better known as  $T_1^*$  curve. MOLLI actually measures a “modified”  $T_1^*$ , not just  $T_1^*$ . The LL acquisition creates the  $T_1^*$ , but the interleaving of multiple LLs further modifies it. Although this value is corrected according to FLASH approximations [8], it leads to an underestimation of the measured  $T_1$  value.

New methods based on different acquisition schemes such as SASHA [9], SAPPHIRE [10] or Variable Flip Angles [11] have been more recently developed to overcome previous limitations and are still closely studied.

In our study we focused on a new technique called SMART $_1$ Map [12]. It is a 2D sequence that is intended to sample pre and post contrast agent injection blood and myocardium saturation recovery curves. In the sequence design, unlike MOLLI sequences, saturation was preferred to inversion, in order to minimize the impact of magnetization history on recovery trajectory. Longitudinal magnetization component is always reset to zero after each saturation pulse; therefore it is not necessary to wait for full magnetization equilibrium return before playing any new preparation. This also frees the acquisition from the  $T_1$  heart rate dependency

that occurs when using inversion preparation pulses as in MOLLI [5] [13]. Moreover in SMART<sub>1</sub>Map, only one image is acquired after each saturation pulse leading to a T<sub>1</sub> recovery that is not affected by the readout and therefore not shortened to T<sub>1</sub>\*. The sequence consists in n single-shot balanced SSFP images acquired with different saturation times. It is important to note that for the first single shot acquisition no preparation is performed thus corresponding to a theoretical infinite saturation delay time called T<sub>∞</sub> (cf. **Fig. 1**).

In addition, saturation time delays between the saturation preparation and data acquisition, called TS, are accurately recorded in real time and used in T<sub>1</sub> quantification.

The key additional feature in SMART<sub>1</sub>Map compared to SASHA is that it allows acquisition of both short TS belonging to the current RR interval but also long TS extending into subsequent RR intervals, as shown in **Fig. 1**. This provides more complete sampling of the full T<sub>1</sub> recovery curve and provides sampled images with higher signal-to-noise ratio and potentially increased precision when heart rate increases. This also decreases fitting sensitivity to the infinity point. Let us consider a worse case: blood recovery curve sampling at 3T (which is mandatory if ECV is computed), i.e. T<sub>1</sub> ~ 1852 ms [14] and 90 bpm heart rate (RR interval ~ 666 ms), SASHA sampling using a read-out lasting about 200 ms results in the acquisition of 9 temporal positions within the range [100 ms - <466 ms] in addition to the infinity point corresponding to a range of [4.88 % - <22.25 %] of regrowth on the recovery curve. In other words, more than 80 % of the recovery is not sampled. As shown in the literature, to properly sample any exponential phenomena, samples have to be chosen optimally i.e. close to an equidistantly distribution in logarithmical scale [15]. Such a sampling is not practical in CMR due to time and motion constraints. However it has been shown that precision is improved when temporal samples are spread in three different areas: i) low saturation, ii) near the T<sub>1</sub> value of interest and iii) the infinity point [4]. All conditions can be fulfilled in our example with SMART<sub>1</sub>Map. However, depending on the pattern choice used in SMART<sub>1</sub>map acquisition, breath-hold might be extended compared to a SASHA scheme for instance.

In this study we aimed at evaluating SMART<sub>1</sub>Map as a tool to measure T<sub>1</sub> values of myocardium and blood at 1.5T in healthy volunteers and comparing it with reference techniques in both cases: IR spin echo in phantom experiments and MOLLI in healthy subjects.

## Materials and methods

### Pulse sequence

The SMART<sub>1</sub>Map sequence was performed on a 1.5T MRI scanner (HDxt, GE Healthcare, WI, USA). Sequence parameters typically used were 45° flip angle for balanced-SSFP read-out, followed by a crusher, 1.8ms echo time (TE), 4ms repetition time (TR), 8 mm slice thickness, 360mm × 270mm field of view, 256 × 128 matrix, 75 % phase resolution and NEX = 0.5. All imaging was performed with body coil RF transmission and an eight-channel

cardiac coil for reception. SMART<sub>1</sub>Map was performed using different patterns. Classically the 1-1-1-2-3-4 pattern means that 6 (equal to the number of digits in the pattern) temporal positions were acquired plus the infinity point. The three shortest ones described by '1' belonged to the range  $[0-1 \times RR]$ , and the following ones described by '2', '3' and '4' belonged to the range  $[1 \times RR-2 \times RR]$ ,  $[2 \times RR-3 \times RR]$ , and  $[3 \times RR-4 \times RR]$  respectively.

## Phantom experiments

### Population

11 T<sub>1</sub>-calibrated gel-filled test tubes (Eurospin II Test System®) were imaged. Corresponding T<sub>1</sub> values ranged from 275 ms to about 1400 ms at 1.5T at 20 C°, spanning the wide range of T<sub>1</sub> values found in native and post injection blood and myocardium. A homemade ECG simulator was used to simulate a regular 60 bpm heart.

### T<sub>1</sub> value comparison

Reference T<sub>1</sub> measurements were performed three times using gold standard inversion recovery spin echo sequence with 15 inversion times spanning 50–4000 ms, 10 ms TE, one line of k-space acquired per inversion recovery experiment, TR=8 s, 200mm× 200mm field of view, matrix size 128× 128, 8 mm slice thickness, eight-channel cardiac coil.

SMART<sub>1</sub>Map was also performed 3 times using the 1-1-1-2-3-4 pattern. Trigger delay was set to 590 ms to simulate an acquisition during mid-diastole and TS were equal to [250 420 590 1590 2590 3590 T<sub>∞</sub>].

### Heart rate dependency analysis

SMART<sub>1</sub>Map was performed using the 1-1-1-2-3-4-5 pattern to compare the different heart rates which means that 7 temporal positions were acquired plus the infinity point. Sequences were performed 5 times for each different heart rate varying from 60 to 110 bpm in increments of 10 bpm using our ECG simulator. Acquisition occurred during the diastole phase of the simulated ECG signal. Such a pattern leads to TS equal to [200 306 418 1178 1937 1696 3456 T<sub>∞</sub>] when heart rate was set to 80 bpm.

## Volunteer experiments

### Population

Study was carried out in 8 healthy volunteers (5 men;  $42 \pm 18$  years old, with normal ECG, no history or evocative symptoms of cardiopathy). All subjects provided written informed consent with study approval from local Ethics Board. Heart rates ranged between 60 and 83 bpm. Commercial ECG (Schiller Medical, Wissembourg, France) and pneumatic respiratory belts were used to monitor physiological signals during experiments.



## Acquisition

SMART<sub>1</sub>Map was performed three times on three different slices (basal; mid-ventricular and apical region) per subject in short axis plane during diastole phase of the cardiac cycle. SMART<sub>1</sub>Map was performed in a single breath-hold to eliminate respiratory motion artifacts. Therefore a sampling pattern choice dictated by heart rate was a desirable feature. Slow heart rate allowed acquiring fewer temporal positions (fewer TSs) rather than high heart rates. Indeed, acquiring the 1-1-1-2-3-4-5 pattern at 60 bpm requires 18s while at 100 bpm, it requires only 12s.

To optimize the sampling of both myocardium and blood recovery curves on a wide range of heart rates, at least one temporal position belonging to the following intervals of the theoretical regrowth of myocardium and blood recovery curve was required to be acquired: [0%-25%], [25%-50%], [50%-75%] and [75%-95%] (% = percentage of regrowth). This was also done in order to sample both recovery curves in logarithmical scale. The sampling strategy adopted results in choosing 6 or 7 TSs i.e. 1-1-1-2-3-4 or 1-1-1-2-3-4-5 patterns depending on volunteer heart rate ranging from 205 ms to 3975 ms plus the infinity point.

In addition, MOLLI sequence was performed three times in the same mid-ventricular short axis plane than SMART<sub>1</sub>Map in single breath hold using the same imaging parameters. The 3-3-5 heart beat pattern was used with an increment time of 100 ms.

## Image Processing

For data analysis, the first step consisted in cardiac phase consistency checking i.e. all images within each series were acquired during diastole. The second step consisted in rigid manual registration. Then, ROIs were drawn manually on tubes and on volunteers. On all slices, global left ventricle (LV) was encompassed. On the acquired mid-cavity images, left ventricle was divided in segments following the American Heart Association (AHA) segmentation guidelines [16]. On the same slice, one ROI within the left ventricular (LV) cavity were also drawn for whole LV and blood pool T<sub>1</sub> measurements. Then, mean signal intensities among them were calculated for each image and used to compute T<sub>1</sub> values. Pixel wise T<sub>1</sub> maps were also generated for qualitative purpose.

The general signal equation for T<sub>1</sub> recovery after saturation or inversion is given by:

$$S(t) = M_0 * (1 - (1 - \cos \theta) * e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad [\text{Eq. 1}]$$

where  $\theta$  is the preparation flip angle : 180° ideally in IR-SE and MOLLI sequences and 90° ideally in the SMART<sub>1</sub>Map one. T<sub>1</sub> values were extracted from ROI mean signal intensities for analysis using the following computing steps.

## IR-SE and SMART<sub>1</sub>Map

The most generally used three parameters fitting model describing the theoretical longitudinal magnetization exponential preparation (inversion or saturation) recovery regrowth (Eq. 2) was applied to compute T<sub>1</sub> values:

$$S(t) = A - B * e^{-\frac{t}{T_1}} \quad [\text{Eq. 2}]$$

In the SMART<sub>1</sub>Map case, the unsaturated point corresponding to theoretical infinite saturation time T<sub>∞</sub>, was arbitrarily associated with a delay of 20s since saturation, which is greater than 5 times the maximum T<sub>1</sub> value in phantom, in order to perform T<sub>1</sub> analysis.

## MOLLI

For MOLLI experiments, T<sub>1</sub>\* values were extracted using the same three parameters fitting model (Eq.2) in which we replaced T<sub>1</sub> by T<sub>1</sub>\*. An estimated T<sub>1</sub> value was then obtained, using the following Look-Locker correction [17]:

$$T_1 = T_1^* * \left(\frac{B}{A} - 1\right) \quad [\text{Eq. 3}]$$

A Levenberg-Marquardt algorithm [18] on MATLAB (The MathWorks, Natick, MA) was used in all cases to determine the best fitting three parameters values.

## Statistical analysis

### Phantom experiments

Linear analysis was performed on SMART<sub>1</sub>Map data against reference IR-SE ones for comparison and to assess reproducibility over three experiments. Mean relative error using IR-SE as reference was assessed over all experiments.

Moreover, for heart rate dependency analysis, mean T<sub>1</sub> value and corresponding coefficient of variation (CoV) among ROI were calculated over the six experiments using different heart rate repeated five times on the eleven tubes. CoV is defined as follows:

$$\text{CoV} = \frac{\text{Standard deviation}}{\text{Mean}} \quad [\text{Eq. 4}]$$

## Volunteer experiments

### SMART<sub>1</sub>map inter slice reproducibility

Although volunteer images were manually registered using rigid operations, non physiological T<sub>1</sub> values were obtained in one subject owing to residual motion, banding artifacts and error in cardiac triggering leading to the exclusion of one data sets from the analysis.

Mean T<sub>1</sub> value ( $\overline{T_{1[b,m,a]}}$ ) and corresponding standard deviation per slice over the three experiments (n=3) were assessed for each of the seven subjects. Corresponding  $CoV_{[b,m,a]}$  were assessed per subject and per slice.

Then mean T<sub>1</sub> value and corresponding standard deviation ( $\overline{T_{1myo}}$ ;  $CoV_{myo}$ ) per subject over the three slices (n=3) were also computed.

Average CoV per slice ( $\overline{CoV_{[b,m,a]}}$ ) were computed (n=7) and used to quantify average spatial variability in slice T1 values in our subjects.

Because of the sample small size, statistical analysis used was based on paired Wilcoxon test to compare slice T1 values. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### Mid-ventricular slice comparison

We focused in the following analysis in the mid ventricular slice. For the same reasons previously described one experiment per method for one volunteer were excluded.

First, mean T<sub>1</sub> value standard deviation and CoV among each AHA segment, in the global LV ROI and in the blood pool were calculated over the 3 samples acquired in each case (seven volunteers with three experiments each, and one with only two experiments) for both methods: SMART1Map and MOLLI.

Then mean T<sub>1</sub> value ( $\overline{T_1}$ ), standard deviation ( $\sigma$ ), and CoV per AHA segment, on the left ventricle (LV) and in the blood pool were calculated over the 8 subjects for SMART<sub>1</sub>map and MOLLI sequence for comparison and to assess inter-subject reproducibility. Mean difference between T1 values assed on segments with both methods was assessed.

Paired Wilcoxon test was used to compare T1 values in segment in subjects in the two methods. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . A paired permutations test [19] was used to assess the mean difference between T1 values measured with both methods in segments.

Finally, mean segmental T<sub>1</sub> value for each subject were plotted on chart for both methods in order to visualize spatial distribution of T<sub>1</sub> values.

## Results

### Phantom experiments

## Validation

Linear analysis carried out on phantom  $T_1$  values obtained with IR-SE versus SMART $_1$ Map showed a strong correlation with a linear regression model  $R^2 = 0.9981$  as displayed on **Fig. 2a**. Mean relative error between measurements was 2.0%.

## Heart rate dependency analysis

**Fig. 2b** shows the mean  $T_1$  value ( $n=5$  experiments) for the 6 different heart rate for each of the 11 tubes. Mean tubes  $T_1$  value and corresponding standard deviation computed using SMART $_1$ Map over the range of heart rates ( $n= 6$ ) are displayed on (down). Standard deviation over the range of heart rates was in average 1.07%.

## Volunteer experiments

An example of the SMART $_1$ Map time series is presented in **Fig. 3**.

## SMART $_1$ map inter slice reproducibility

Table 1 shows mean T1 values per subject per slice and mean T1 values per subject over the three slices. Global mean myocardium T1 value measured over subjects was  $1150 \pm 84$ ms.

	Basal			Mid			Apical			Intra slice		
Subject	$\overline{T_{1b}}$	$\sigma$	CoV <sub>b</sub>	$\overline{T_{1m}}$	$\sigma$	CoV <sub>m</sub>	$\overline{T_{1a}}$	$\sigma$	CoV <sub>a</sub>	$\overline{T_{1myo}}$	$\sigma$	CoV <sub>myo</sub>
1	1131	50	4.4%	1081	11	10.3%	1094	10	9.1%	1102	26	2.3%
2	1201	35	3.0%	1239	37	3.0%	1318	57	4.3%	1253	60	4.8%
3	1199	59	4.9%	1157	25	2.1%	1143	99	8.6%	1166	29	2.5%
4	1161	5	0.4%	1210	50	4.1%	1320	22	1.7%	1230	81	6.6%
5	1019	53	5.2%	1094	14	13.4%	1044	14	1.3%	1052	38	3.6%
6	1164	26	2.2%	1191	37	3.1%	1244	32	2.6%	1200	41	3.4%
7	1031	28	2.7%	1088	56	5.2%	1011	83	8.2%	1043	40	3.8%
Mean CoV (n=7)	$\overline{CoV_b} = 3.2\%$			$\overline{CoV_m} = 5.9\%$			$\overline{CoV_a} = 5.1\%$			$\overline{T_1} = 1150 \pm 84\text{ms}$ $\overline{CoV} = 3.9\%$		

Table 1 : Mean T1 values per slice in each subject using SMART<sub>1</sub>Map.

Statistical analysis performed on T<sub>1</sub> values in the three different slices showed no significant difference between them.

Coefficients of variation, in basal, mi-ventricular and apical regions were in average 3.2%, 5.9% and 5.1%. These values showed low intra slice variability in subject with SMART<sub>1</sub>Map. The average CoV between mean slice values over subjects was 3.9% showing also a low inter slice variability.

### Mid-ventricular slice comparison

Table 2 shows mean segmental T<sub>1</sub> values for both methods performed on subjects: SMART<sub>1</sub>Map and MOLLI. They belonged to the range [1027 ± 100 ms – 1180 ± 95ms] for SMART<sub>1</sub>Map and [910 ± 50ms - 969 ± 21ms] for MOLLI. Mean T<sub>1</sub> assessed on the left ventricle ROI was 1147 ± 61ms for SMART<sub>1</sub>Map and 941 ± 36 ms for MOLLI. Mean blood T<sub>1</sub> value was 1507 ± 65 ms for SMART<sub>1</sub>Map and 1328 ± 48 ms for MOLLI. Inter volunteer T<sub>1</sub> value variability measured in myocardium segments belonged to the range [3.2%-10.4%] and [2.1%-5.5%] for SMART<sub>1</sub>Map and MOLLI respectively.

	SMART <sub>1</sub> Map (n=8)			MOLLI (n=8)		
	$\overline{T_1}$ (ms)	$\sigma$ (ms)	CoV (%)	$\overline{T_1}$ (ms)	$\sigma$ (ms)	CoV (%)
Global myocardium	1147	61	5.3%	941	36	3.8%
Blood	1507	65	4.3%	1328	48	3.6%
Segment 1	1180	95	8.1%	936	31	3.3%
Segment 2	1172	122	10.4%	946	41	4.3%
Segment 3	1179	37	3.2%	969	21	2.1%
Segment 4	1100	89	8.1%	932	29	3.1%
Segment 5	1027	100	9.7%	910	50	5.5%
Segment 6	1104	68	6.2%	911	44	4.8%
	SMART <sub>1</sub> Map (n=6)			MOLLI (n=6)		
Mean segmental values	1127			934		
Mean T <sub>1</sub> coefficient of variation	7.8%			3.1%		

Table 2 : Mean T<sub>1</sub> values in mid-ventricular slice in each subject using SMART<sub>1</sub>Map and MOLLI.

Paired Wilcoxon test performed on T<sub>1</sub> values in the six different segments per method showed significant difference in between, especially between septal and lateral segments.

With both methods, higher T<sub>1</sub> values were estimated in the septum compared to the lateral wall. Paired permutation tests results in a mean difference in T<sub>1</sub> values estimated on segments of 207 ms between SMART<sub>1</sub>Map and MOLLI

## Discussion

SMART<sub>1</sub>Map sequence and reference techniques were performed in phantom and in healthy volunteers. This study evaluated SMART<sub>1</sub>map for measuring myocardial and blood T<sub>1</sub> values at 1.5T.

SMART<sub>1</sub>Map T<sub>1</sub> values measured in the phantom very closely matched (2.0%) the reference values measured using IR-SE. Errors in SMART<sub>1</sub>Map T<sub>1</sub> values averaged 1% over the range of 60-110 bpm, thereby demonstrating excellent heart rate independence.

In volunteers, the multi-slice analysis resulted in an average CoV in mean T<sub>1</sub> values between slices of 3.9% showing a very good spatial reproducibility in each subject.

In the analysis performed on the mid-ventricular slice, LV myocardial T<sub>1</sub> values assessed with SMART<sub>1</sub>Map (1147 ± 61 ms) were comparable to those previously reported for SASHA (1254 ± 191 ms) and SAPHIRE (1216 ± 46 ms) [20]. T<sub>1</sub> estimates measured with MOLLI in this study (941 ± 36 ms) were comparable to previously published values for MOLLI (982 ± 46 ms) [21], (1012 ± 60 ms) [20] and ShMOLLI (962 ± 25 ms) [22], (924 ± 70 ms) [20].

According to T<sub>1</sub> sequence performance analysis carried out in [3] and illustrating T<sub>1</sub> sequence design strategies, a tradeoff has to be made between precision and accuracy for all cardiac T<sub>1</sub> sequences. SMART<sub>1</sub>Map measurements showed higher standard deviation compared to MOLLI which can partly be explained through several aspects. First, SMART<sub>1</sub>Map sequence takes the approach of acquiring fewer data points compared to MOLLI which generates 11 images, but each SMART<sub>1</sub>Map data point is acquired independently from the others. Moreover, saturation preparation is used instead of inversion, which leads to half the signal dynamic range (DR) and thus affects the standard deviation of the measured T<sub>1</sub> value as  $\sigma_{T_1} \propto 1/DR$  [23]. However this preparation scheme removes the impact of magnetization history on recovery trajectory, making T<sub>1</sub> values estimated by SMART<sub>1</sub>Map closer to the true T<sub>1</sub> and the measurements independent of heart rate.

With SMART<sub>1</sub>Map, and with MOLLI to a lesser extent, higher regional T<sub>1</sub> values were estimated in the septum compared to the lateral wall. Such a discrepancy between regional T<sub>1</sub> values has been already reported in previous studies [24] using MOLLI [25], or ShMOLLI [6] but also in studies using totally different methods to measure T<sub>1</sub> values [11]. It is unlikely that these regional differences represent a physiological difference in tissue. This can be explained in part by B<sub>1</sub> inhomogeneities and signal gradient between the septum and the lateral wall due to greater distance from the receiver coils. In SMART<sub>1</sub>Map sequence, saturation RF pulse should in future work be closely studied to overcome this effect.

SMART<sub>1</sub>map sequence tends to be more accurate in terms of measuring a T<sub>1</sub> value closer to the gold standard IR-SE T<sub>1</sub> value but is less precise i.e. less reproducible than MOLLI whose benefit is good precision because of the dynamic range offered by inversion recovery. The relationship between the true T<sub>1</sub> and the modified T<sub>1</sub>\* in MOLLI is not perfectly known. The SMART<sub>1</sub>Map sequence favors accuracy versus precision. With methods that target accuracy, the results are objective and can be directly compared between patients, scanners, sites, and vendors. In order to achieve a better image consistency, shorten and simplify data processing, a non-rigid registration tool is required in next steps in order to be able to compute better T<sub>1</sub>

maps such as MOCO [26], ARCTIC [27]. Non-rigid algorithm has already been developed for  $T_2$  analysis [28] and could be studied and applied to this end.

Moreover, precision could be improved using for instance free breathing acquisition (GRICS [29]). This would allow multi shots acquisitions e. g. a shorter acquisition window and consequently less intra acquisition motion, with an increased matrix size. This would also allow acquiring more samples and more flexibility in their choice.

## Conclusions

In phantom studies, SMART<sub>1</sub>Map has been shown to provide very accurate  $T_1$  measurements over a wide range of  $T_1$  values and heart rates. Normal myocardium  $T_1$  values were assessed *in vivo* on healthy volunteers and were in agreement with expected values. Further enhancements to signal preparation and post processing should improve the technique precision. SMART<sub>1</sub>Map should provide a promising tool for the measurement of myocardial and blood  $T_1$  times and derived biomarkers such as ECV under clinical conditions.

## Funding

The authors thank FEDER and La Région Lorraine for the financial support.

## Authors' contributions

GS and MB conceived of the study. PF performed data collection, measurements, data analysis, and drafted the manuscript. All authors participated in revising the manuscript and read and approved the final manuscript.



## **Compliance with Ethical Standards**

### **Conflict of interest**

G. S. Slavin, A. Menini and A. C. Brau are General Electric employees.

### **Ethical approval**

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

### **Informed consent**

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

1. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC (2011) Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 57:891–903.
2. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao D-W, Bremerich J, Wytttenbach R, Dae MW, Wendland MF (1999) Measurement of the Distribution Volume of Gadopentetate Dimeglumine at Echo-planar MR Imaging to Quantify Myocardial Infarction: Comparison with <sup>99m</sup>Tc-DTPA Autoradiography in Rats<sup>1</sup>. *Radiology* 211:698–708.
3. Kellman P, Hansen MS (2014) T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:2.
4. Akçakaya M, Weingärtner S, Roujol S, Nezafat R (2015) On the selection of sampling points for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med* 73:1741–1753.
5. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP (2004) Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 52:141–146.
6. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall’Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD (2010) Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Res* 12:69.
7. Song T, Stainsby JA, Ho VB, Hood MN, Slavin GS (2012) Flexible cardiac T1 mapping using a modified look–locker acquisition with saturation recovery. *Magn Reson Med* 67:622–627.
8. Slavin GS (2014) On the use of the “look-locker correction” for calculating T1 values from MOLLI. In: *Proceedings of the 17th Annual Scientific Sessions, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, New Orleans*, p 55.
9. Chow K, Flewitt JA, Green JD, Pagano JJ, Friedrich MG, Thompson RB (2014) Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med* 71:2082–2095.
10. Weingärtner S, Akcakaya M, Berg S, Kissinger KV, Manning WJ, Nezafat R (2013) Heart-rate independent myocardial T1-mapping using combined saturation and inversion preparation pulses. In: *Proceedings of the 16th Annual Scientific Sessions, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, San Francisco*, p 46.

11. Clique H, Cheng H-LM, Marie P-Y, Felblinger J, Beaumont M (2014) 3D myocardial T1 mapping at 3T using variable flip angle method: Pilot study. *Magn Reson Med* 71:823–829.
12. Slavin GS, Stainsby JA (2013) True T1 mapping with SMART1Map (saturation method using adaptive recovery times for cardiac T1 mapping): a comparison with MOLLI. In: *Proceedings of the 16th Annual Scientific Sessions, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, San Francisco*, p 3.
13. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J (2007) Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging* 26:1081–1086.
14. Qin Q, Strouse JJ, van Zijl PCM (2011) Fast measurement of blood  $T_1$  in the human jugular vein at 3 Tesla. *Magn Reson Med*, 65: 1297–1304.
15. Istratov AA, Vyvenko OF (1999) Exponential analysis in physical phenomena. *Rev Sci Instrum* 70:1233–1257.
16. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002) Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105:539–542.
17. Deichmann R, Haase A (1992) Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging. *J Magn Res* (1969) 96:608–612.
18. Marquardt D (1963) An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *J Soc Indust Appl Math* 11:431–441.
19. Pitman EJG (1937) Significance Tests Which May be Applied to Samples From any Populations. *Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society* 4:119–130.
20. Roujol S, Weingärtner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, Kellman P, Manning WJ, Thompson RB, Nezafat R (2014) Accuracy, Precision, and Reproducibility of Four T1 Mapping Sequences: A Head-to-Head Comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHIRE. *Radiology* 272:683–689.
21. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU (2006) Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology* 238:1004–1012.
22. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, Hofman MB, Sado DM, Maestrini V, White S, Lazdam M, Karamitso T, Moon JC,

- Neubauer S, Leeson P, Robson MD (2013) Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:13.
23. Ph.D RWB, Ph.D Y-CNC, Ph.D E rk H, Ph.D MRT, D.Sc RV (2014) Spin Density, T1, and T2 Quantification Methods in MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. John Wiley & Sons Ltd, pp 637–667.
24. Rogers T, Puntmann VO (2014) T1 mapping - beware regional variations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:1302–1302.
25. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu C-Y, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO (2014) Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:69.
26. Xue H, Shah S, Greiser A, Guetter C, Littmann A, Jolly M-P, Arai AE, Zuehlsdorff S, Guehring J, Kellman P (2012) Motion correction for myocardial T1 mapping using image registration with synthetic image estimation. *Magn Reson Med* 67:1644–1655.
27. Roujol S, Foppa M, Weingärtner S, Manning WJ, Nezafat R (2015) Adaptive registration of varying contrast-weighted images for improved tissue characterization (ARCTIC): Application to T1 mapping. *Magn Reson Med* 73:1469–1482.
28. Odille F, Escanyé J-M, Atkinson D, Bonnemains L, Felblinger J (2015) Nonrigid registration improves MRI T2 quantification in heart transplant patient follow-up. *J Magn Reson Imaging* 42:168–174.
29. Menini A, Slavin GS, Stainsby JA, Ferry P, Felblinger J, Odille F (2015) Motion correction of multi-contrast images applied to T1 and T2 quantification in cardiac MRI. *Magn Reson Mater Phys*, 28:1–12.

Table 1: Mean  $T_1$  values per slice in each subject using SMART<sub>1</sub>Map.

Table 2: Mean  $T_1$  values per segment in each subject using SMART<sub>1</sub>Map and MOLLI.

Figure 1: SMART<sub>1</sub>Map sequence diagram. Acquisition is cardiac gated. All images are acquired with balanced-steady state free precession (b-SSFP) read-out and in this example during diastole phase of the cardiac cycle. First point is acquired without preparation thus corresponding to a theoretical infinite saturation time  $T_\infty$ . In this example, the sampling pattern is 1-1-1-2-4.

Figure 2: a.  $T_1$  data calculated three times on 11 tubes phantom from standard reference 2D IR-SE versus SMART<sub>1</sub>Map performed using a 60 bpm simulated ECG signal. b. For each heart rate ranging from 60 bpm to 110 bpm by 10 bpm steps, and for each tube mean  $T_1$  value and corresponding CoV in percentage were determined using SMART<sub>1</sub>Map sequence repeated 5 times.

Figure 3: a. SMART<sub>1</sub>Map time series acquired on one healthy volunteer. Signal dynamic follows saturation recovery regrowth. b. Corresponding  $T_1$  map.

Figure: 1

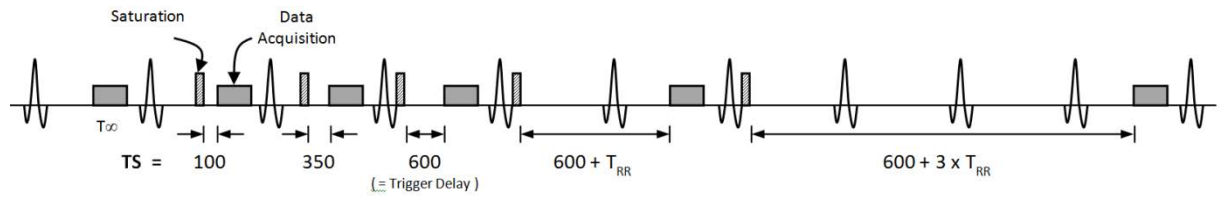


Figure 2:

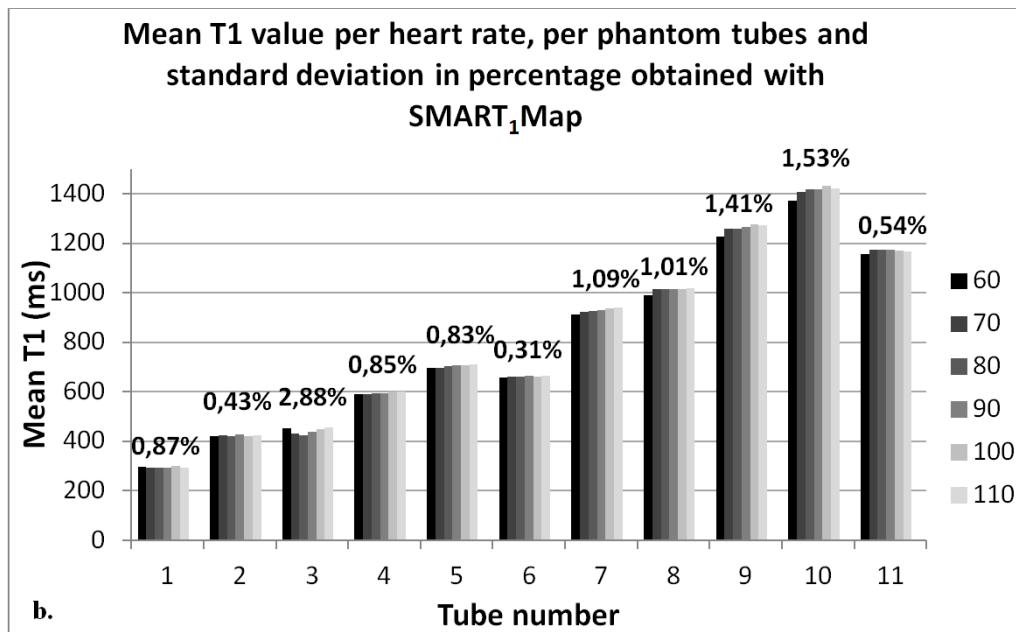
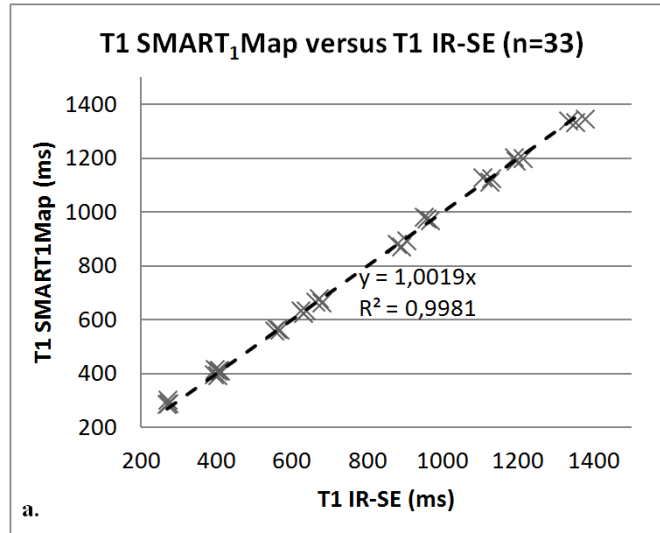
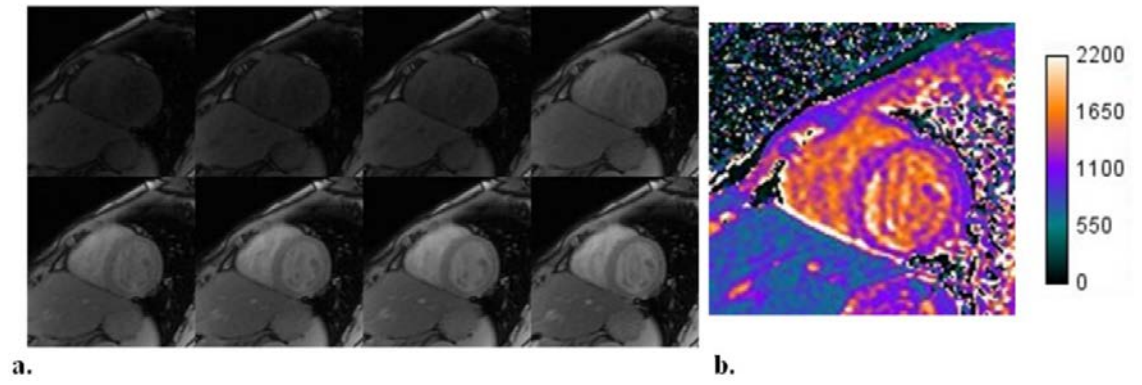


Figure 3:



**Résumé :** L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil de choix pour la caractérisation tissulaire *in vivo*. Il est démontré que la mesure d'un temps caractéristique en IRM appelé «  $T_1$  » est corrélée à la composition du tissu, et permet d'y quantifier le volume extracellulaire (ECV). Son analyse et sa cartographie présentent donc un intérêt majeur dans la détection de la fibrose myocardique, qu'elle soit locale ou diffuse. Justesse et reproductibilité sont requises dans la mesure du  $T_1$  pour : i) discriminer les valeurs de  $T_1$  des tissus sains et fibrosés dont la gamme de valeurs est assez restreinte, ii) permettre la mesure avant et après injection d'agent de contraste et iii) comparer les valeurs de  $T_1$  entre sites et constructeurs. La mesure du  $T_1$  se doit d'être également indépendante du rythme cardiaque. Différentes techniques de cartographie  $T_1$  existent. A ce jour, aucune des techniques publiées n'est en mesure de fournir une mesure de  $T_1$  « idéale ». Les approches proposées mènent toujours à un compromis entre justesse et reproductibilité. L'objectif principal de cette thèse est d'optimiser et de valider une technique de mesure du  $T_1$  sur le myocarde, qui se propose d'allier ces deux qualités. Pour atteindre cet objectif, nous avons travaillé la séquence appelée « SMART $_1$ Map » basée sur le principe d'échantillonnage d'une courbe de saturation-récupération. Des essais sur objets tests et sur volontaires à 1,5T et 3T ont d'abord été réalisés. Ils ont permis de caractériser la séquence et d'établir une gamme de valeurs de  $T_1$  du myocarde chez sujets sains à 1,5T et à 3T. Bien que les valeurs moyennes de  $T_1$  mesurées chez 7 sujets étaient justes et correspondaient à la littérature ( $1150 \pm 84$  ms à 1,5T), les résultats ont montré une faible reproductibilité imputable en partie à un manque de robustesse de la séquence vis-à-vis des inhomogénéités de champ magnétique particulièrement importantes à 3T. L'optimisation (simulation, implémentation et tests) de l'impulsion radiofréquence de saturation constitutive de la séquence a été mise en œuvre à 3T, sur objets fantômes. Elle a ensuite été évaluée sur volontaires sains. Cette étude a permis de rendre l'outil de mesure robuste et applicable à 3T. Ces travaux ouvrent la voie à la mise en place de mesure de l'ECV, biomarqueur d'imagerie de la fibrose, chez des patients à 1,5T et 3T.

**Mots clés :** Imagerie par résonance magnétique (IRM) ; myocarde ; temps de relaxation  $T_1$  ; caractérisation tissulaire ; fibrose ; impulsion de saturation adiabatique ; agent de contraste ; volume extracellulaire (ECV).

**Abstract:** Cardiac Magnetic Resonance Imaging (MRI) has experienced growing interest due to its great potential in myocardial tissue characterization. Myocardium  $T_1$  values can potentially provide rapid assessment of extracellular volume (ECV), which has been shown to be correlated with fibrosis, and therefore can be considered a useful imaging biomarker. Although many different  $T_1$  mapping techniques already exist, accurate and precise myocardial  $T_1$  quantification remains a desired yet challenging goal in cardiovascular magnetic resonance imaging when the imaged organ is constantly moving due to cardiac and breathing motion. Cardiac  $T_1$  mapping necessitates high precision to: i) discriminate values within the relatively short range of  $T_1$  values in healthy and diseased tissues, ii) allow both pre and post contrast agent injection  $T_1$  assessment, which is mandatory to compute the ECV and iii) allow comparison across platforms and hospitals. It should also provide a  $T_1$  value independent of heart rate. Among published methods, not any of them offer an “ideal”  $T_1$  quantification method. The main aim of this work is to optimize and to validate a precise and accurate quantitative  $T_1$  mapping technique. In order to achieve this goal, the sequence called « SMART $_1$ Map » based on the saturation recovery curve sampling was used. The first step consisted in performing  $T_1$  measurements on phantoms and healthy volunteers at 1.5T and 3T. Although this study allowed to assess accurate myocardium  $T_1$  values close to literature ones ( $1150 \pm 84$  ms) at 1.5T, the sequence showed a poor precision likely due to a lack of robustness to magnetic field inhomogeneities and frequency offsets at 3T. Optimization (including simulation, implementation and tests) of the saturation RF pulse used in the sequence was carried out in phantoms. Then, assessment of the modified sequence was performed on healthy subjects at 3T. This study made the sequence suits to 3T. From this development, fibrosis detection through  $T_1$  measurements in clinical studies can now be started at 1.5T and 3T.

**Key words :** Magnetic Resonance Imaging (MRI) ; myocardium ; relaxation time  $T_1$  ; tissue characterization ; fibrosis ; adiabatic saturation pulse ; contrast agent.