



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2020

N°

**QUANTIFICATION DE LA GRAISSE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE : ETUDE SUR FANTOMES
AVEC COMPARAISON DES PERFORMANCES DES SEQUENCES DIXON D'IMAGERIE EN COUPE ET DE LA
SPECTROSCOPIE, ET EVALUATION DE L'INFLUENCE DU GADOLINIUM**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11 septembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par ATTANE Grégoire

Né le 5 avril 1990

A Saint Rémy (71)

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

**QUANTIFICATION DE LA GRAISSE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE : ETUDE SUR FANTOMES
AVEC COMPARAISON DES PERFORMANCES DES SEQUENCES DIXON D'IMAGERIE EN COUPE ET DE LA
SPECTROSCOPIE, ET EVALUATION DE L'INFLUENCE DU GADOLINIUM**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11 septembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par ATTANE Grégoire

Né le 5 avril 1990

A Saint Rémy (71)

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Novembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANNE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr Frédéric RICOLFI

Membres : Pr Paul ORNETTI
Pr Valérie BOUSSON
Dr Paul-Michael WALKER

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse n'aurait pu aboutir sans la présence et le soutien de toutes les personnes qui m'ont accompagné tout au long de mon cursus, des enseignants de la faculté de médecine de Dijon aux membres des services qui m'ont toujours accueilli à bras ouvert. Ce projet a été rendu possible grâce la direction du Pr Valérie Bousson, qui a su être disponible et m'accompagner tout au long de sa réalisation. Mme Solenn Toupin a participé à travers la mise en place des séquences IRM, de même que Mme Christine Herbin qui m'a encadré pour l'acquisition des données. La construction des fantômes s'est effectuée avec l'aide des membres du laboratoire de biologie, bioingénierie et bioimagerie ostéoarticulaires de la faculté de médecine Paris Diderot dont je remercie le directeur, le Dr Hervé Petite.

Parmi les membres du jury de soutenance, je remercie le Pr Ricolfi pour en assurer la présidence, le Pr Ornetti car mon passage dans son service a su d'une part cultiver mon intérêt pour l'imagerie ostéo-articulaire et d'autre part mettre en place des amitiés qui persistent encore avec mes collègues de rhumato-dermato, et le Dr Walker qui accepte de me suivre dans la continuité de ce projet à travers une thèse de science.

Au-delà de sa dimension scientifique, cette thèse est fruit d'une partie de mon histoire et je souhaite remercier toute les personnes qui y ont contribué de manière directe ou indirecte. Je tiens tout d'abord à adresser ce travail à mes parents, Michel et Brigitte, et à les remercier pour l'éducation qu'ils m'ont fournie, pour leur amour, et pour leur soutien permanent. Je remercie mes grands-mères, notamment mamie Thérèse pour m'avoir accompagné lors de mes veillées de travail, ainsi que tous les autres membres de ma famille car ils ont tous su m'épauler et m'écouter depuis mes plus jeunes années. Je souhaite également apporter une attention toute particulière à certaines personnes qui ont su et qui savent toujours être là pour moi en cas de besoin : Laurence, Maryse, Isabelle et Marc, Chantal et Christian...

Certains êtres chers m'ont permis de me construire sur le plan personnel tout en me guidant pour faire les bons choix tout au long de mon parcours. A ce titre, je souhaite remercier :

- *Mes frères : Clem, Benamou, et Nico, sans oublier Adrien*
- *Antoine*
- *Delphine et Tif, et à tous les amis du lycée en particulier Obélix, Ana et François , Calou, Fred, Juliette, Solène...*
- *Coco, Anna et Adèle*
- *A tous les copains de l'externat : Arthur et Tissot, Rouxmain, Hotto, Minard, Dim, Kik, Rémi, Benjthom...*

TABLE DES MATIERES

Introduction	14
Chapitre 1 : Présentation des moyens d'imagerie la graisse et de leurs principes physiques	15
I. Définitions et place de l'imagerie de la graisse.....	15
II. Différentes modalités d'imagerie de la graisse	17
A. Echographie.....	17
1. Bases physiques.....	17
2. Applications.....	19
B. Imagerie à rayon X.....	21
1. Bases physiques.....	21
2. La graisse en imagerie planaire	22
a. Radiographie	22
b. Absorptiométrie biphotonique à rayons X.....	23
3. Tomodensitométrie.....	24
1. Bases physiques.....	24
2. Applications	24
C. Résonance magnétique nucléaire protonique	25
III. Problématique de la quantification de la graisse par résonance magnétique nucléaire protonique appliquée au cas du myélome.....	27
Chapitre 2 : Résonance magnétique nucléaire appliquée à la quantification de la graisse	30
I. Principes généraux	30
A. Concept de résonance magnétique nucléaire protonique	30
B. Phénomène de relaxation	33
C. Principe de l'écho de spin.....	34
II. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire protonique.....	35
A. Bases physiques.....	35
B. Quantification de la graisse par spectroscopie par résonance magnétique protonique.....	36
1. Avec un seul temps d'écho.....	36
2. Avec plusieurs temps d'écho permettant une correction selon les T2 de l'eau et de la graisse.....	37
III. Imagerie en coupe par résonance magnétique du déplacement chimique	39
A. Concept de déplacement chimique et séquences Dixon	39
B. Séquences Dixon en écho de spin	40
C. Séquences Dixon en écho de gradient	41
D. Intérêt pratique	42
IV. Produits de contraste à l'IRM	44
A. Classification.....	44
B. Notion de relaxivité	45
C. Conséquences sur l'image.....	46

Chapitre 3 : Etude sur fantômes avec comparaison des performances des séquences Dixon d'imagerie en coupe et de la spectroscopie, et évaluation de l'influence du gadolinium.....	48
I. Construction de fantômes adaptés à la quantification de la graisse	48
A. Contraintes imposées par le modèle de fantômes	48
B. Protocole de construction des fantômes	49
C. Difficultés rencontrées	50
II. Acquisition des images et traitement des données	51
A. Généralités	51
B. Imagerie en coupe du déplacement chimique.....	52
1. Séquences Dixon en écho de gradient	52
2. Séquences Dixon en écho de spin	54
C. Spectroscopie par résonance magnétique protonique.....	56
1. Séquences PRESS avec temps d'écho fixe de 30 ms	56
2. Séquences STEAM multi-écho avec correction par les T2 de l'eau et de la graisse.....	56
III. Analyses statistiques	58
IV. Résultats	59
A. Imagerie en coupe du déplacement chimique.....	59
1. Séquences Dixon en écho de gradient	59
2. Séquences Dixon en écho de spin	61
B. Spectroscopie par résonance magnétique protonique.....	63
1. Séquences PRESS avec temps d'écho fixe de 30 ms	63
2. Séquences STEAM multi-écho avec correction par les T2 de l'eau et de la graisse.....	64
3. Influence du temps d'écho	65
V. Discussion	66
VI. Conclusions.....	69
 Bibliographie.....	 70
 Annexe	 75

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs impédances acoustiques de différents tissus biologiques et de l'air	18
Tableau 2 : Tableau synthétique illustrant l'intensité du signal de la moelle osseuse vertébrale chez des patients sains et atteints de différentes formes de myélome	28
Tableau 3 : Protocole des séquences Dixon en écho de gradient.....	52
Tableau 4 : Protocole des séquences Dixon en écho de spin.....	54

FIGURES

Figure 1 : Vitesse de propagation des ondes ultrasonores dans différents tissus biologiques mous.....	17
Figure 2 : Mécanismes de réflexion et de réfraction de l'onde incidente à l'interface entre deux milieux d'impédances acoustiques différentes	19
Figure 3 : Exemples d'application de l'imagerie de la graisse en échographie	20
Figure 4 : Exemple d'application de l'imagerie de la graisse en radiographie	22
Figure 5 : Valeurs des unités Hounsfield selon les tissus	24
Figure 6 : Exemples d'application de l'imagerie de la graisse au scanner	25
Figure 7 : Exemple d'application de l'imagerie de la graisse en IRM.....	27
Figure 8 : Exemple de la variabilité des pourcentages de graisse en densité protonique en IRM.....	29
Figure 9 : Schéma représentant les moments magnétiques des protons en l'absence de champ magnétique externe	30
Figure 10 : Schéma représentant les moments magnétiques des protons d'un voxel en présence d'un champ magnétique externe	31
Figure 11 : Schéma illustrant de phénomène de résonance magnétique après application d'une impulsion radiofréquence de 90°.....	32
Figure 12 : Schéma illustrant de phénomène de résonance magnétique après application d'une impulsion radiofréquence de 180°.....	33
Figure 13 : Schéma représentant le déplacement chimique les protons de l'eau et de ceux d'une chaîne carbonée lipidique.....	35
Figure 14 : Complexité spectrale de la graisse et mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec temps d'écho unique	37
Figure 15 : Mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec correction selon les T2 de l'eau et du méthylène.....	38
Figure 16 : Déplacement chimique appliqué aux séquences Dixon.....	39
Figure 17 : Chronogramme simplifié d'une séquence Dixon en écho de spin	41
Figure 18 : Chronogramme simplifié d'une séquence Dixon en écho de gradient	42
Figure 19 : Exemple d'une séquence Dixon en écho de spin sur un rachis lombaire	43
Figure 20 : Exemple d'une séquences Dixon en écho de gradient sur un rachis lombaire	44
Figure 21 : Schémas inspirés des travaux de Elster et al. représentant trois niveaux d'intensité de signal de l'urine dans la vessie sur un examen réalisé après injection de produit de contraste	46
Figure 22 : Graphique schématisant les résultats des travaux de Davis et al. représentant l'intensité du signal de l'eau en fonction de la concentration en gadolinium	47
Figure 23 : Schéma des fantômes utilisés pour l'étude	49
Figure 24 : Exemples de fantômes résumant les difficultés rencontrées	51
Figure 25 : Images des fantômes obtenues à partir de la séquence Dixon en écho de gradient	53
Figure 26 : Images des fantômes obtenues à partir de la séquence Dixon en écho de spin	54
Figure 27 : Cartographie du pourcentage de graisse en densité protonique obtenu à partir de la séquence en écho de spin	55
Figure 28 : Mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec la séquence PRESS à temps d'écho unique de 30 ms.....	56
Figure 29 : Exemple des artefacts sur les temps d'écho courts de la mesure automatisée avec correction selon les T2 de l'eau et du méthylène.....	57
Figure 30 : Mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec correction selon les T2 de l'eau et du méthylène.....	58

Figure 31 : Pourcentages de graisse en densité protoniques obtenus à partir de la séquence Dixon en écho de gradient et effet de l'angle de bascule.....	60
Figure 32 : Pourcentages de graisse en densité protoniques obtenus à partir de la séquence Dixon en écho de spin	61
Figure 33 : Effet du temps de répétition sur les séquences en écho de spin.....	62
Figure 34 : Pourcentages de graisse en densité protoniques mesurés à partir de la séquence PRESS avec un temps d'écho de 30 ms	63
Figure 35 : Pourcentages de graisse en densité protonique mesurés à partir des séquences STEAM avec correction selon les T2 de la graisse et de l'eau.....	64
Figure 36 : Influence du du temps d'écho sur les pourcentages de graisse en densité protonique obtenus en spectroscopie avec correction du T2.....	65

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ØGD : série de fantômes ne contenant pas de gadolinium

BGDC : série de fantômes avec basse concentration de gadolinium diluée dans l'eau

EG : écho de gradient (technique d'acquisition du signal pour l'imagerie)

HGDC : série de fantômes avec haute concentration de gadolinium diluée dans l'eau

HISTO : high speed multiple echo acquisition (méthode utilisée de spectroscopie composée de plusieurs échos issus de séquences STEAM)

IRM : imagerie par résonance magnétique

\vec{M}_i : vecteur d'aimantation macroscopique (somme des vecteurs d'aimantation microscopiques

$$\vec{M}_i = \sum \vec{\mu})$$

\vec{M}_z : vecteur d'aimantation macroscopique longitudinale

\vec{M}_{xy} : vecteur d'aimantation macroscopique transversale

PGDP : pourcentage de graisse en densité protonique

PRESS : point resolved spectroscopy (séquence de spectroscopie)

S_0 : signal calculé pour un temps d'écho de 0 ms (S_{0-W} pour l'eau, S_{0-F} pour la graisse)

SE : écho de spin (technique d'acquisition du signal pour l'imagerie)

S_F : signal des protons de la graisse

S_{IP} : signal des protons de l'eau et de la graisse lorsqu'ils sont en phase

S_{OP} : signal des protons de l'eau et de la graisse lorsqu'ils sont en opposition de phase

STEAM : stimulated echo acquisition mode (séquence de spectroscopie)

S_W : signal des protons de l'eau

RF : onde/impulsion de radiofréquence

T1 : constante de temps de relaxation longitudinale T1/pondération d'une image selon cette constante

T2 : constante de temps de relaxation transversale T2/pondération d'une image selon cette constante

T2* : constante de temps de relaxation transversale T2*/pondération d'une image selon cette constante

TE : temps d'écho

TR : temps de répétition

$\vec{\mu}$: vecteur d'aimantation microscopique

U.A. : unités arbitraires

Introduction

Ce travail sur la comparaison des techniques de quantification de la graisse par résonance magnétique s'articulera en trois parties. Dans un premier chapitre, nous aborderons les différents moyens disponibles aujourd'hui pour imager le tissu graisseux. Nous traiterons des principes physiques de chacun permettant de comprendre la formation des images et nous aborderons quelques applications principales pour chaque modalité d'imagerie. Cela permettra d'introduire l'imagerie par résonance magnétique nucléaire et d'expliquer son rôle privilégié pour quantifier la graisse. Nous développerons la suite la problématique de la diversité des techniques de résonance magnétique et de leur reproductibilité à travers l'exemple du myélome multiple.

Dans un second temps nous présenterons les principes physiques de la résonance magnétique nucléaire du proton appliqués à la quantification de la graisse, par spectroscopie puis par imagerie avec les séquences Dixon.

Enfin, nous présenterons une étude réalisée sur fantômes comparant ces différentes techniques de résonance magnétique pour quantifier la graisse, et évaluant l'influence du gadolinium sur ces dernières.

Chapitre 1 : Présentation des moyens d'imagerie la graisse et de leurs principes physiques

I. Définitions et place de l'imagerie de la graisse

La graisse est un terme générique qu'il est avant tout important de définir. En biologie animale, elle est synonyme de « tissu adipeux » qui est considéré comme une structure anatomique spécifique constituée de cellules spécialisées appelées adipocytes. Ce dernier renferme des triglycérides qui sont un des principaux supports de la réserve énergétique. Le tissu adipeux se répartit en grande partie sous la peau et en périphérie des organes dans le but d'assurer leurs protections thermique et mécanique. Ce tissu est nécessaire à la survie des espèces en leur permettant d'assurer de longues périodes de jeûnes, de migration ou d'hibernation. Chez l'homme, l'accumulation de tissus adipeux dans l'organisme, ou obésité, est à l'origine de problèmes majeurs de santé publique dans les pays industrialisés, liée aux modifications du mode de vie et des comportements alimentaires.

En chimie, la graisse fait référence à un corps gras qui se présente à l'état solide à température ambiante par opposition aux huiles qui sont sous forme liquide (les cires ayant une composition similaire avec un point de fusion supérieur à 45°C). Ces derniers sont regroupés sous le terme de « lipides » et sont des molécules hydrophobes ou amphipathiques (synonyme de amphiphile, c'est à dire qui comportent à la fois un domaine hydrophobe et un domaine hydrophile) dont la nomenclature est codifiée (1). En milieu aqueux, cette dernière particularité leur confère une organisation en liposomes, micelles ou bicouches lipidiques. Dans le corps humain, les triglycérides ou triacylglycérols sont les plus abondants. Leur squelette commun repose sur une molécule de glycérol dont les trois groupes alcools sont estérifiés par des acides gras (acides carboxyliques à chaînes aliphatiques). Ils sont la principale forme de stockage de l'énergie dont la dégradation s'opère essentiellement par la voie de la β -oxydation, fournissant de l'ATP via l'acétyl-CoA dans les mitochondries. Les lipides regroupés sous le terme de phospholipides ont quant à eux un rôle structurel grâce à leur organisation en bicouche lipidique qui forme le support des membranes des cellules et de leur différents organites. D'autres lipides agissent comme médiateurs de la signalisation cellulaire sous formes d'hormones ou de cytokines. Ces derniers interviennent dans la régulation de multiples processus biologiques tels que l'inflammation et la coagulation (prostaglandines et dérivés de l'acide arachidonique), le métabolisme énergétique et les fonctions de reproduction (hormones stéroïdes).

Les adipocytes ont pendant longtemps été considérés comme faisant partie d'un simple tissu de comblement impliqué dans le métabolisme énergétique. De récentes études ont révélé leurs implications systémiques par la sécrétion d'hormones telles que la leptine et l'adiponectine qui régulent la prise alimentaire, la sensibilité à l'insuline, les processus inflammatoires et l'oncogénèse. Dans la moelle osseuse, ils participent à l'homéostasie du turnover osseux (2-6).

Le tissu adipeux peut être quantifié et individualisé en tissu adipeux sous cutané et en tissu adipeux viscéral. Ce dernier est associé au risque cardiovasculaire et cette approche reste expérimentale dans le cadre des maladies métaboliques.

La graisse étant un composant présent en proportion variable dans de nombreux tissus, son taux peut être un biomarqueur de nombreuses pathologies d'organes comme la stéatose hépatique (7), l'ostéoporose (8), les hémopathies (9) ou les métastases (10) dans la moelle osseuse, le muscle cardiaque (11) ou les muscles périphériques (12), les articulations (13) ou les intestins (14) en témoignant de la cicatrisation de phénomènes inflammatoires. La graisse sert également pour la caractérisation lésionnelle lorsqu'elle est présente. On peut citer par exemple les tumeurs lipomateuses (15), les kystes dermoïdes (16), les tératomes ovariens (17), les angiomyolipomes rénaux (18), les adénomes surrenaliens (19). Ces éléments font de la quantification du tissu graisseux un élément déterminant du diagnostic et/ou de suivi.

II. Différentes modalités d'imagerie de la graisse

A. Echographie

1. Bases physiques (20) (21)

Les ultrasons sont des ondes acoustiques (ou ondes de pression) dont la fréquence est comprise entre 20kHz (limite supérieure des fréquences audibles) et 200 MHz. Pour l'imagerie médicale, la gamme de fréquence s'échelonne entre 1 et 20 MHz en raison d'un compromis entre l'augmentation de la qualité de l'image (résolution spatiale) et la diminution de la pénétration des ondes (profondeur d'exploration) avec l'augmentation de la fréquence.

Ces ondes mécaniques provoquent des variations périodiques de pression et de minimes vibrations de la matière qui se déplacent de proche en proche en donnant naissance à une onde élastique. Cette onde peut se représenter sous forme de déformations sinusoïdales de l'espace nécessitant un support matériel, mais sans transport de matière. La période (t) et la longueur d'onde (λ) représentent respectivement le temps et la distance séparant deux oscillations selon la relation :

$$\lambda = ct = \frac{c}{f} \text{ car la période est l'inverse de la fréquence } (f = \frac{1}{t})$$

La vitesse de propagation de l'onde, ou célérité (c en m/s), est caractéristique d'un milieu et dépend de ses propriétés mécaniques à savoir sa masse volumique (μ) et son élasticité (E) selon la relation :

$$c = \sqrt{E/\mu}$$

Ainsi, pour une fréquence ultrasonore donnée, la longueur d'onde dépend du milieu de propagation au travers de la célérité. La célérité, et donc la longueur d'onde ne sont pas constantes selon les milieux traversés (**Figure 1**).

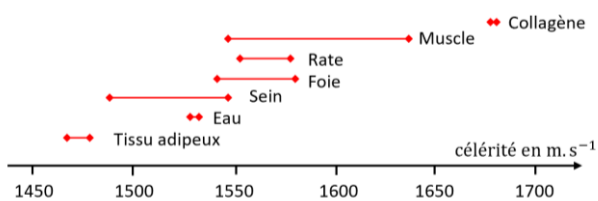


Figure 1 : Vitesse de propagation des ondes ultrasonores dans différents tissus biologiques mous (21).

L'impédance acoustique (Z) permet de caractériser la propagation de l'onde ultrasonore dans son milieu (**Tableau 1**). Elle se définit comme le rapport entre la pression acoustique (p) s'exerçant sur un tissu par la vitesse de propagation (u) des molécules qui le compose selon la relation :

$$Z = \frac{p}{u}$$

Dans un milieu de densité μ dans lequel une onde se propage à une célérité c , elle a pour expression

$$Z = \mu c$$

Tableau 1 : Valeurs impédances acoustiques pour différents tissus biologiques et pour l'air	
Tissus	Impédances acoustiques (km/m²/s)
Sang	1,62
Squelette	3,75-7,38
Cerveau	1,55-1,66
Tissu adipeux	1,35
Rein	1,62
Foie	1,64-1,68
Poumon	0,25
Muscle	1,65-1,74
Rate	1,65-1,67
Eau	1,52
Air	0,3x10 ⁻³

Tableau 1 : Valeurs impédances acoustiques de différents tissus biologiques et de l'air (21).

L'intensité acoustique (I) représente la puissance acoustique par unité de surface d'une onde d'amplitude de pression p , se propageant dans un milieu de célérité c et de masse volumique μ selon la relation :

$$I = \frac{p^2}{2\mu c}$$

Une fois émise, l'onde ultrasonore qui possède une intensité acoustique incidente I_0 , interagit avec un tissu homogène d'épaisseur x et transmet son énergie selon une loi exponentielle :

$$I_x = I_0 e^{-\rho x}$$

ρ est appelé coefficient linéaire d'atténuation. Il dépend de l'élasticité, de la densité et de la viscosité du tissu. Il résulte des interactions entre l'onde et les tissus biologiques par les mécanismes de réflexion, de diffusion, et d'absorption. La formation de l'image échographique repose sur la réception des ondes ultrasonores renvoyées au récepteur par les propriétés mécaniques des tissus.

La réflexion s'observe lorsqu'une onde rencontre une interface entre deux milieux d'impédance acoustique différentes Z_1 et Z_2 . Une partie de l'onde incidente est réfléchiée par l'interface avec un angle identique à l'angle d'incidence et participe à la formation de l'image échographique. Une autre partie de l'onde est transmise avec un angle dévié s'il n'est pas perpendiculaire à l'interface selon le phénomène de réfraction (loi de Snell-Descartes) (**Figure 2**). La réflexion des ondes ultrasonores entre les milieux biologiques permet de délimiter les contours des organes représentés par des milieux d'impédances acoustiques différentes. Cette différence entraîne une réflexion trop importante des ondes aux interfaces entre les tissus mous d'une part et l'os ou les structures digestives (air) d'autre part. En revanche, les impédances voisines entre les tissus mous permettent la formation de l'image échographique avec une partie des ondes réfléchiées au récepteur et une partie transmise interagissant avec les structures plus en profondeur.

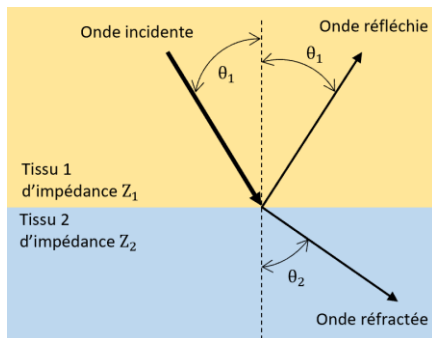


Figure 2 : Mécanismes de réflexion et de réfraction de l'onde incidente à l'interface entre deux milieux d'impédances acoustiques différentes (20).

La diffusion apparaît lorsque l'onde interagit avec des éléments de petites dimensions (a) inférieures à sa longueur d'onde (λ). Une partie de l'onde incidente est alors réémise dans toutes les directions. Le rapport entre l'intensité diffusée I_d sur l'intensité incidente I_0 dépend de la loi de Rayleigh ($I_d/I_0 = ka^6f^4$ où k est un coefficient qui dépend à la fois des propriétés mécaniques et l'élément et du milieu environnant). L'intensité de l'onde diffusée est renvoyée à la sonde pour participer à la formation de l'image et est donc d'autant plus importante que la fréquence est élevée et que les dimensions de l'objet sont grandes (tout en restant inférieures à λ). La diffusion des ultrasons par les petites structures comme les capillaires, le réseau conjonctif ou les ilots cellulaires est à l'origine de l'échostructure des parenchymes permettant d'individualiser les lésions solides entre elles et de les différencier des lésions liquidiennes qui sont vides d'écho.

L'absorption correspond à la dissipation de l'énergie de l'onde ultrasonore sous forme de chaleur. Elle ne participe pas à la formation de l'image échographique et contribue au contraire à sa dégradation en limitant le retour des ultrasons au récepteur.

2. Applications

Le tissu adipeux, qu'il soit sous cutané ou viscéral, présente une échostructure caractéristique grâce à son organisation macroscopique en lobules dont la réflexion sur les contours forme des interfaces délimitant des travées échogènes. Cet aspect permet d'individualiser le tissu adipeux des structures adjacentes. En revanche, le contenu des lobules peut avoir une échogénicité très variable au sein d'un même tissu ou entre les tissus (22). En présence d'œdème, l'infiltration liquidiennne se manifeste alors par des épaisses travées séparant les lobules graisseux qui sont moins échogènes que ces derniers.

En médecine, la caractérisation du tissu graisseux par échographie est un moyen d'apprécier la composition corporelle à visée biométrique de manière simple et non irradiante. Ces méthodes de mesure manquent cependant de standardisation et restent opérateur-dépendante (23). En pathologie, l'échographie est un moyen d'exploration simple des tumeurs lipomateuse des parties molles dont l'échostructure se rapproche, voire est identique de celle de la graisse sous cutanée (**Figure 3a**). Elle

permet également de reconnaître les diagnostics différentiels que sont les hernies de la paroi abdominale à contenu graisseux (épiploon) dont la structure se rapproche également de celle de la graisse sous cutanée (**Figure 3b**).

L'involution adipeuse d'un tissu ou l'atrophie d'un parenchyme qui est remplacé par de la graisse se traduit par une augmentation de son échogénicité car l'accumulation d'inclusions graisseuses intracellulaires majore le phénomène de diffusion des ondes ultrasonores (24). Cela peut s'observer dans la stéatose hépatique et d'autres organes tels que les glandes salivaires, le pancréas, les muscles (**Figure 3c**) (25). Cette approche non invasive permet une analyse visuelle semi-quantitative par rapport à un tissu adjacent de référence. Dans le cadre du foie, la stéatose est évoquée lorsque le parenchyme hépatique est plus échogène que celui du rein avec une diminution de la visibilité des interfaces avec les vaisseaux portes (**Figure 3d**) (24). Cette méthode est cependant peu reproductible et est prise en défaut lorsque les organes comportent des phénomènes de fibrose dont la diffusion au sein des structures conjonctives augmente également leur échogénicité (24).

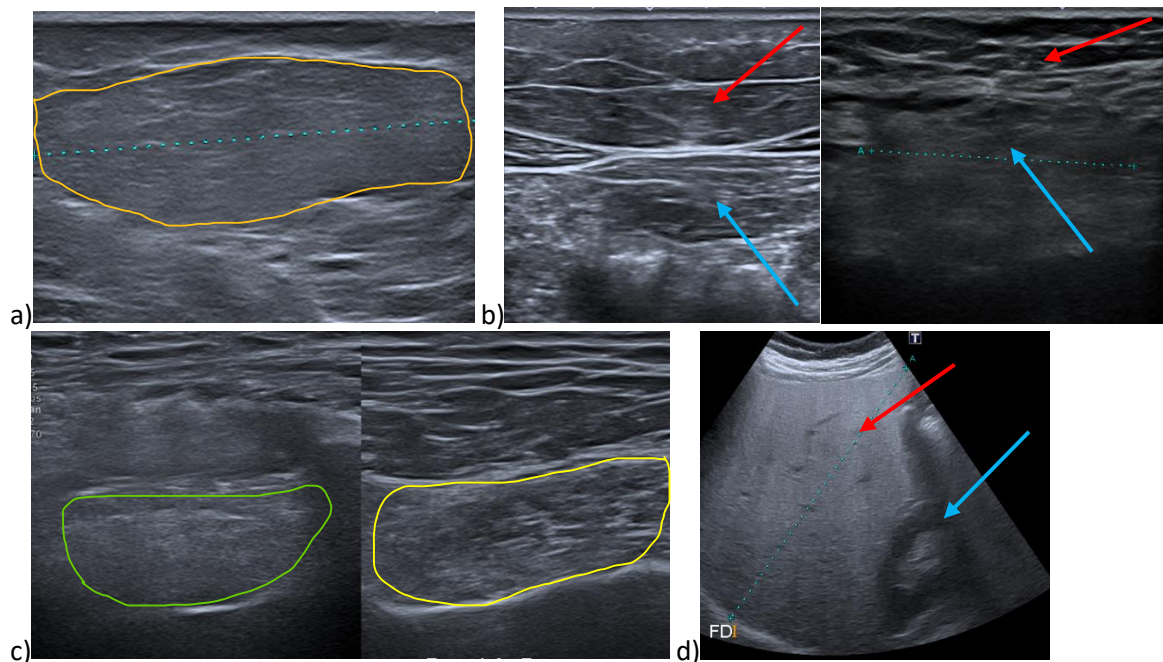


Figure 3 : Exemples d'application de l'imagerie de la graisse en échographie : (a) tumeur lipomateuse sous cutanée délimitée en jaune dont la structure est identique à celle de la graisse avoisinante, (b) paroi abdominale normale à gauche et avec hernie de la ligne blanche à droite où visualise la ressemblance entre la graisse sous cutanée (flèche rouge) et la graisse du grand omentum (flèche bleue), (c) involution adipeuse du corps musculaire du supra-épineux (vert) par rapport à l'infra-épineux (jaune), (d) stéatose hépatique dont l'échogénicité du foie est plus marquée que celle du cortex rénal.

B. Imagerie à rayon X

1. Bases physiques (26) (27)

L'image radiante obtenue en radiographie et au scanner résulte du contraste entre l'atténuation des rayons X par les différents constituants biologiques. Chaque organe traversé va intervenir sur le faisceau de rayon X selon sa composition chimique, son état physique et son épaisseur. L'atténuation augmente avec l'épaisseur du tissu, avec sa densité (numéro atomique Z) et avec la diminution de l'énergie du rayonnement. Lorsque les rayons X traversent un tissu, leur atténuation résulte de plusieurs phénomènes :

- L'effet photoélectrique
- L'effet Compton
- La création de paires

En imagerie médicale, l'énergie des rayons X s'échelonne entre 20keV et 150 keV et les interactions qui prédominent sont l'effet photoélectrique et l'effet Compton (26). Pour un tissu donné, l'atténuation du rayonnement I_x (monochromatique) résultant de ces phénomènes dépend de l'épaisseur traversée (x en cm) de l'objet selon la loi de Beer-Lambert :

$$I_x = I_0 e^{-\mu x}$$

où μ représente alors le coefficient linéique d'atténuation en cm^{-1} . L'atténuation peut également être rapportée à la masse de tissu traversé (permettant de s'affranchir de l'état du corps considéré) en définissant un coefficient massique d'atténuation (μ/ρ en $\text{g}^{-1}.\text{cm}^2$) qui est le rapport entre le coefficient linéique d'atténuation (μ en cm^{-1}) et la masse volumique du tissu (ρ en $\text{g}.\text{cm}^{-3}$). On obtient alors :

$$I_x = I_0 e^{-\frac{\mu}{\rho} x}$$

Pour les structures complexes, l'équation prend en compte chaque tissu (i) indépendamment avec ses propres coefficients d'atténuation massiques, masses volumiques et épaisseurs selon la relation :

$$I_x = I_0 e^{-\left(\sum \frac{\mu_i}{\rho_i} x_i\right)}$$

Avec des proportions variables selon les niveaux d'énergie des rayons X, le coefficient d'atténuation massique de la graisse est inférieur à celui des tissus mous (notamment à faible énergie) et à celui de l'os. Ces différences sont à l'origine du contraste de l'image radiante.

2. La graisse en imagerie planaire

a. Radiographie

Le contraste en radiographie qui représente la différence d'opacité entre deux points sur l'image résulte :

- Soit d'une différence de forme des objets (d'épaisseur) s'ils ont des atténuations proches.
- Soit d'un contraste naturel (différence d'atténuation) s'ils ont des épaisseurs voisines.

La graisse faisant partie de l'arrière-plan de l'image, son contraste ne permet pas de l'identifier lorsqu'elle est superposée à l'os ou aux tissus mous. Elle s'individualise par une opacité moins importante que les autres tissus mous, située dans les régions sous cutanée lorsqu'elle est le seul élément traversé par les rayons X. Les liserés graisseux périarticulaires permettent de localiser des épanchements intra-articulaires lorsqu'ils sont décollés de l'os adjacent, apparaissant plus transparent que le liquide articulaire. De même, un niveau radiotransparent au sein d'un épanchement articulaire en contexte traumatique témoigne d'une lipohémarthrose (**Figure 4**).

En radiographie, et notamment en mammographie, l'utilisation de rayons de faible énergie (25keV) permet d'augmenter le contraste naturel entre la graisse et le tissu glandulaire d'une part, et les calcifications d'autre part.

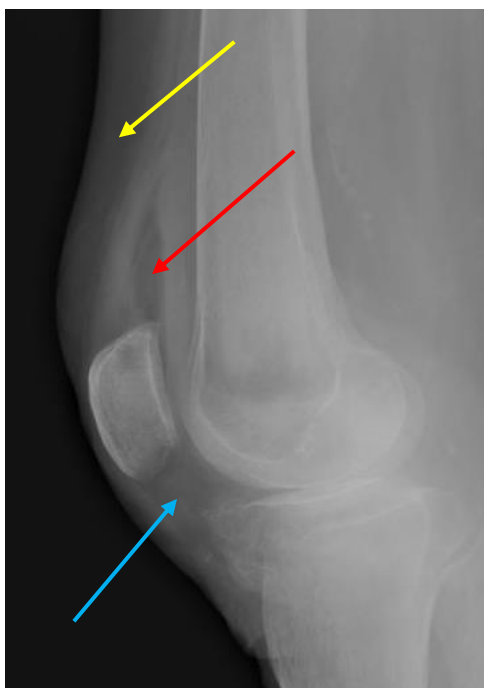


Figure 4 : Exemple d'application de l'imagerie de la graisse en radiographie : radiographie d'une fracture du plateau tibial chez un patient en décubitus dorsal dont les espaces radiotransparents permettent de reconnaître la graisse sous cutanée (flèche jaune), une lipohémarthrose avec un niveau dans l'épanchement du récessus sous quadricipital (flèche rouge), la graisse infra-patellaire (flèche bleue).

b. Absorptiométrie biphotonique à rayons X (27) (28)

S'agissant d'imagerie planaire, l'atténuation du faisceau de rayon X d'un objet répond à la relation :

$$I_m = I_0 e^{-\left(\frac{\mu m}{\rho}\right)}$$

où μ/ρ représente le coefficient d'atténuation massique en $\text{g}^{-1}.\text{cm}^2$ et m la masse surfacique du tissu en $\text{g}.\text{cm}^{-2}$.

Le principe de l'absorptiométrie biphotonique à rayon X repose sur un modèle multi-compartimental dont chaque élément est caractérisé par un coefficient d'atténuation propre. L'utilisation la plus répandue sert à la mesure de la densité minérale osseuse où on considère que l'atténuation totale dépend de celle de l'os et de celle des tissus mous selon l'équation :

$$I = I_0 e^{-\left(\frac{\mu_{os} m_{os}}{\rho_{os}} + \frac{\mu_{tissus\ mous} m_{tissus\ mous}}{\rho_{tissus\ mous}}\right)}$$

Les coefficients d'atténuation massiques de l'os et des tissus mous peuvent être déterminés pour un rayon X d'énergie connue par des facteurs de pondérations en fonction de leur composition (28). L'utilisation de deux rayons X d'énergies différentes de 40 et 70 keV permet de déterminer les masses surfaciques de l'os et des tissus mous.

Dans les zones ne contenant pas d'os, on peut compartimenter les tissus mous en masse maigre et en masse grasse. En apportant des facteurs de pondération aux coefficients massiques d'atténuation, on obtient la formule suivante dont le rapport des masses surfaciques peut déterminer le rapport masse grasse/masse maigre (27) :

$$I = I_0 e^{-\left(\frac{\mu_{masse\ maigre} m_{masse\ maigre}}{\rho_{masse\ maigre}} + \frac{\mu_{masse\ grasse} m_{masse\ grasse}}{\rho_{masse\ grasse}}\right)}$$

Cette méthode est irradiante, mais permet une évaluation de la composition corporelle à la fois totale et régionale. Les mesures sont variables selon les constructeurs et sont donc ainsi difficiles à valider et à généraliser (29).

3. Tomodensitométrie

1. Bases physiques (26)

L'acquisition héliocœdale du scanner permet la formation d'une image en coupe dont les valeurs des pixels (voxels) de la matrice représentent les coefficients d'atténuation des tissus. Les valeurs de ces coefficients sont normalisées en unités Hounsfield en prenant l'eau comme référence de telle sorte que :

$$\text{Intensité}_{(UH)} = 1000 \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}}$$

On parle habituellement de « densité » pour exprimer la valeur en UH de l'atténuation. L'eau a par définition une densité de 0UH. L'atténuation de l'air est considérée comme nulle à -1000UH. Celle de la graisse est négative entre -80 et -100UH (**Figure 5**) (26).

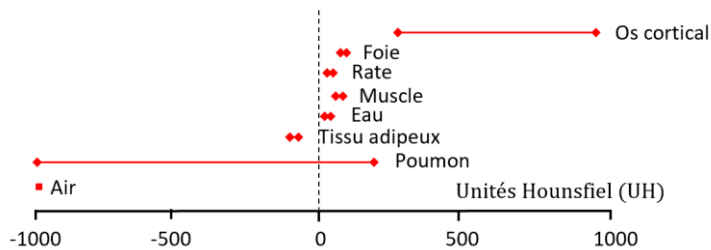


Figure 5 : Valeurs des unités Hounsfield selon les tissus (26).

2. Applications

Le tissu adipeux et les tissus à composante grasseuse apparaissent avec des densités négatives, plus basses que celle de l'eau, ce qui permet de les identifier aisément. Cette propriété permet une segmentation automatique du tissu adipeux sous cutané comme viscéral sur des scanners opportunistes, l'importance du tissu adipeux viscéral étant liée aux complications métaboliques et cardiovasculaires (30).

La graisse, lorsqu'elle est identifiée au sein d'une lésion de densité négative, permet de la caractériser dans sa gamme diagnostique. D'autre part, l'infiltration ou l'involution grasseuse d'un organe se manifeste par une diminution de sa densité. L'exemple le plus représenté qui peut être généralisé aux autres organes est toujours celui de la stéatose hépatique (**Figure 6**). Dans ce cas, la surcharge grasseuse est négativement corrélée à la mesure de la densité du foie (24,31).

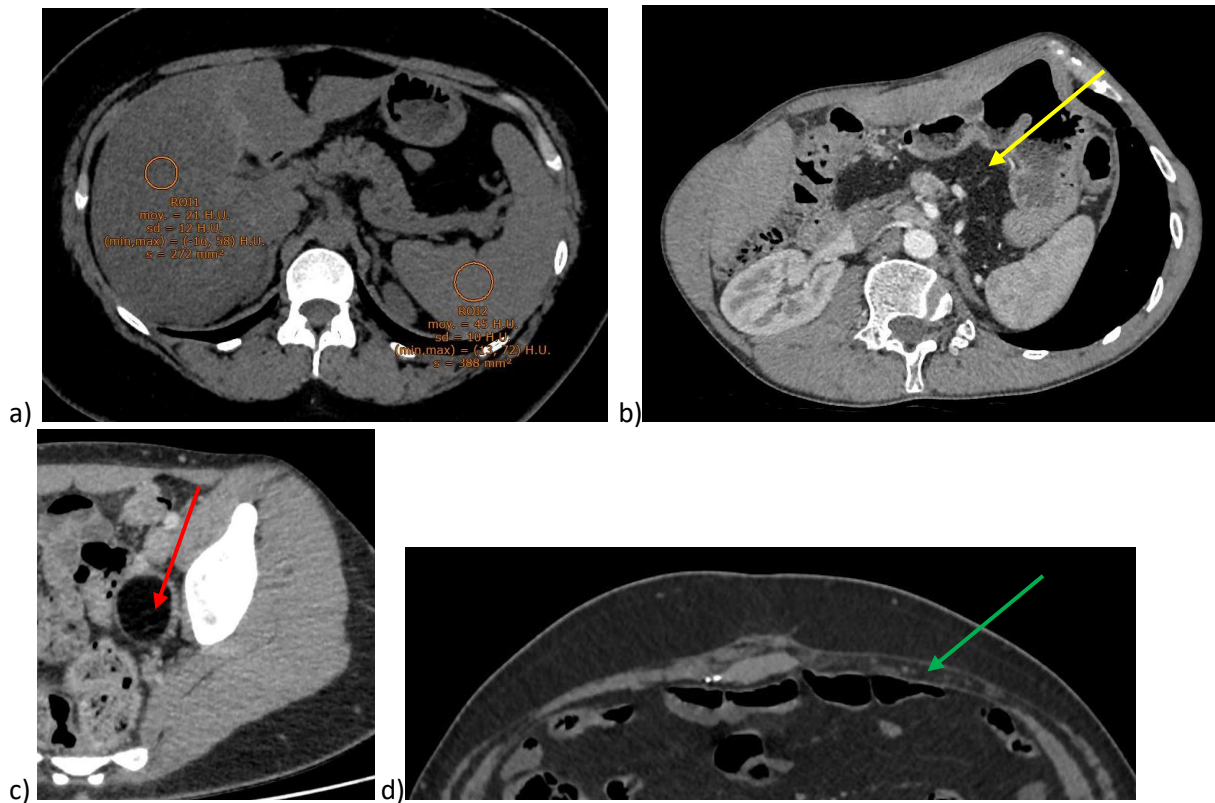


Figure 6 : Exemples d'application de l'imagerie de la graisse au scanner : (a) Stéatose hépatique avec densité spontanée du foie inférieure à celle de la rate, (b) involution adipeuse complète du pancréas (flèche jaune) chez un patient suivi pour une mucoviscidose, (b) lésion ovarienne (flèche rouge) dont la densité graisseuse est en faveur d'un tératome, (c) atrophie avec involution adipeuse du grand droit gauche (flèche verte) dans les suites d'une chirurgie de paroi abdominale.

Les techniques d'acquisition scanographique en double énergie sont moins performantes pour quantifier la graisse que la mesure de la densité (31). Les niveaux d'énergie des rayons X utilisés sont élevés, entre 80 et 140 keV. A ces valeurs, les coefficients d'atténuation des tissus et de la graisse sont proches et le contraste insuffisant pour permettre une cartographie adaptée aux besoins de l'imagerie.

C. Résonance magnétique nucléaire protonique

Les principes physiques de l'imagerie médicale par résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène seront développés dans un chapitre spécifique. Cette technique repose sur les propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène (protons). Cet élément est le troisième constituant du corps humain et représente environ 10% de la masse corporelle après l'oxygène (65%) et le carbone (18%). Du fait de sa très faible masse atomique, ces 10% en masse d'hydrogène correspondent à 62% des atomes du corps humain, contre 24% pour l'oxygène et 12% pour le carbone. L'azote arrive en quatrième position avec 3% de la masse et 1,1% des atomes du corps humain. A l'échelle moléculaire, ces éléments forme l'eau (60% de la masse corporelle), les protéines (17%), et les lipides (14%). Les pourcentages restants se résumant aux sels minéraux (calcium, phosphore, potassium, sodium, chlore, magnésium, fer...).

L'abondance des atomes d'hydrogènes dans le corps humain, et le fait qu'ils soient répartis entre l'eau, les lipides et les protéines, expliquent la place privilégiée de la résonance magnétique protonique par rapport aux autres modalités d'imagerie pour la quantification de ces trois composants. Leurs proportions dans un volume d'intérêt vont déterminer ses propriétés magnétiques et donc le signal recueilli par l'appareil. Les deux principaux paramètres étudiés sont les temps de relaxation longitudinale et transversale. Les images provenant des diverses séquences morphologiques basées sur ces propriétés magnétiques sont des cartographies qui sont dites pondérées en T1 ou en T2 selon qu'elles s'intéressent respectivement aux phénomènes de relaxation longitudinale ou de relaxation transversale. De manière générale, les temps de relaxation T1 et T2 sont longs pour l'eau, court en T1 et intermédiaire en T2 pour les lipides, et variables pour les protéines. Les images obtenues ont pour caractéristiques communes d'avoir des pixels de valeurs élevées à la fois pour les pondérations T1 et le T2 pour la graisse, seulement en pondération T2 pour l'eau, et variables pour les protéines. A cela s'ajoutent des techniques permettant (32) :

- De supprimer le signal de la graisse (saturation sélective de la graisse – Fat Sat)
- D'exciter sélectivement l'eau
- Dites « d'inversion récupération » dont la formation de l'image est recueillie à un temps spécifique où les signaux des protons de l'eau (FLuid Attenuation Inversion Recovery - FLAIR) ou de la graisse (Short Tau Inversion Recovery - STIR) sont absents

La comparaison de l'intensité des pixels sur les images obtenues selon les paramètres appliqués permet une appréciation qualitative de la présence d'eau et/ou de graisse dans les tissus (**Figure 7**). D'autres techniques spécifiques, basées sur le déplacement chimique des noyaux d'hydrogène de l'eau et de la graisse (appelées Dixon) autorisent la formation de plusieurs images au cours d'une même acquisition dont chacune cartographie le signal provenant de l'eau ou de la graisse, de la somme et de la différence des deux. Par rapport aux autres techniques citées plus haut, elles ont pour particularité de séparer le signal des constituants lors de son traitement et non à l'acquisition. Le pourcentage de graisse dit « en densité protonique » (PGDP) peut alors être mesuré de manière fiable et reproductible.

La spectroscopie par résonance magnétique protonique permet également de quantifier le contenu en graisse d'un organe. Le signal recueilli est analysé sous forme de spectre, délimitant des pics d'intensités mesurables dont chacun provient de noyaux d'hydrogènes situés dans des environnements chimiques spécifiques (un pic pour les protons de l'eau liés à l'oxygène, plusieurs pics pour les protons des différents groupements chimiques des lipides dont le principal et commun est le méthylène). En rapportant les amplitudes du pic de l'eau avec ceux des lipides (en particulier du méthylène) on peut calculer un pourcentage de graisse en densité protonique (PGDP). Cette méthode est la seule qui permette une exploration qualitative non invasive des lipides biologiques car les noyaux d'hydrogènes impliqués dans les autres liaisons que le méthylène peuvent être identifiés.

L'imagerie par résonance magnétique est la méthode d'imagerie ainsi la plus adaptée à la quantification de la graisse. Les différentes techniques peuvent s'appliquer de la même manière à tous les organes avec leurs propres avantages et inconvénients.

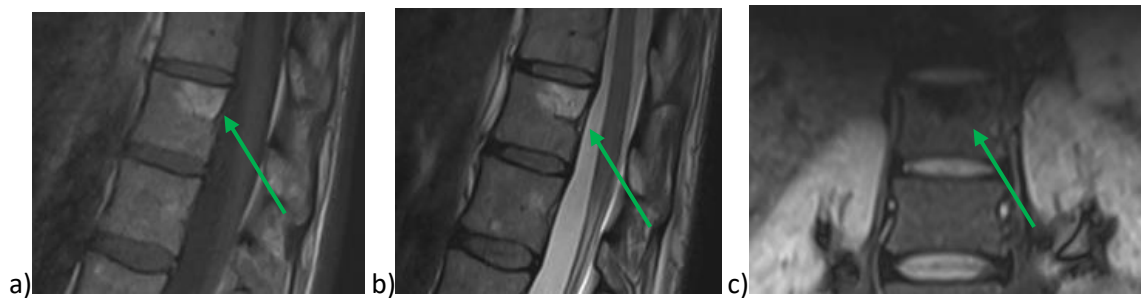


Figure 7 : Exemple d'application de l'imagerie de la graisse en IRM : lésion vertébrale de signal élevé en pondération (a) T1 et (b) T2, avec une chute de l'intensité du signal après suppression du signal de la graisse par (c) une séquence STIR. Cette sémiologie confirme la nature grasseuse et fait évoquer un angiome vertébral.

III. Problématique de la quantification de la graisse par résonance magnétique nucléaire protonique appliquée au cas du myélome

La nécessité de comparer les différentes techniques de quantification de la graisse par résonance magnétique s'est imposée au préalable d'une étude visant à évaluer le lien entre le pourcentage de graisse médullaire vertébrale et la fragilité osseuse chez les patients atteints de myélomes. Il s'agit d'une hémopathie B dans laquelle les plasmocytes tumoraux prolifèrent dans la moelle osseuse. Le spectre de cette pathologie s'étend d'un stade précancéreux (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) avec un risque d'évolution à un stade intermédiaire (myélome indolent) puis au stade symptomatique de myélome multiple qui se traduit par une atteinte d'organe (33). Chez ces patients, les plasmocytes tumoraux perturbent l'homéostasie entre les cellules du tissu osseux, les cellules hématopoïétiques, et les adipocytes médullaires. Ils favorisent la résorption osseuse dont résulte progressivement une déminéralisation de l'os qui se fragilise. Un mode classique de révélation du myélome est l'apparition d'une fracture vertébrale spontanée ou secondaire à un traumatisme mineur.

Dans le cas du myélome, la prolifération des plasmocytes entraîne une augmentation de la cellularité de la moelle et donc son contenu relatif en graisse diminue. Ces adipocytes ont un rôle actif, à la fois permissif sur l'invasion plasmocytaire et sur la modification du turnover osseux (2,3,34,35).

La place de l'imagerie en dehors du contexte de fracture vertébrale, consiste à rechercher une atteinte osseuse dont la présence classe le myélome en forme symptomatique et se définit comme au moins une lésion ostéolytique ≥ 5 mm (au scanner ou à la TEP) (33).

Avant d'entraîner une destruction osseuse (ostéolyse), les plasmocytes comme les métastases osseuses, prolifèrent en remplaçant la moelle osseuse normale de manière focale ou diffuse. Pour la

recherche de lésion osseuse, le scanner a donc une sensibilité inférieure à l'IRM (74% vs 95%) ; celle des examens d'imagerie fonctionnelle étant variable selon la modalité (de 78% pour la scintigraphie à 100% pour la TEP-18F-Na) (36).

L'imagerie de la moelle osseuse dont la composante grasseuse peut être appréciée à l'IRM, permet ainsi d'évaluer l'atteinte médullaire avant que l'os ne soit détruit. Le remplacement de cette graisse médullaire est un facteur pronostique à part entière du myélome qui est corrélé au degré d'infiltration plasmocytaire. Ces aspects sont pris en compte dans la classification de Salmon et Durie Plus (37,38). Elle définit la présence de lésions focales selon leur nombre, et le degré d'infiltration médullaire qui est d'autant plus importante que le signal grasseux de la moelle diminue et se rapproche de celui des disques intervertébraux (39). Elle est la mieux appréciée sur les séquences IRM en pondération T1 où l'intensité du signal de la moelle normale grasseuse est remplacée par le signal peu intense des zones cellulaires (et le contraire sur les séquences en pondération T2 avec suppression du signal de la graisse) (39,40). D'autres paramètres peuvent être également utilisés pour le diagnostic et/ou le suivi tels que le coefficient de diffusion (ADC) ou la perfusion (40). La réponse thérapeutique se manifeste par un retour à la normale du signal de la moelle, à savoir l'augmentation de la composante grasseuse et donc de l'intensité du signal sur les séquences en pondération T1 (40) (**Tableau 2**).

Signal	Eau libre	Graisse	Sujet jeune normal	Myélome indolent	Myélome symptomatique	Lésion focale myélomateuse	Réponse thérapeutique
T1							
T2 avec suppression de graisse							
Pourcentage de graisse vertébrale	0	+++++	++	+++	+	0	++++

Tableau 2 : Tableau synthétique illustrant l'intensité du signal de la moelle osseuse vertébrale chez des patients sains et atteints de différentes formes de myélome (40).

Les séquences IRM recommandées dans le cadre du bilan de myélome doivent comporter des pondérations T1, et T2 avec suppression du signal de la graisse (38). Elles peuvent être implémentées selon la méthode Dixon basée sur le déplacement chimique entre l'eau et la graisse et ainsi permettre une quantification du pourcentage de graisse médullaire vertébrale. Ces dernières ont, d'une part une meilleure sensibilité pour la détection des lésions osseuses (41,42), et permettent d'autre part la mesure du pourcentage de graisse au sein des lésions dont l'augmentation témoigne d'une réponse thérapeutique (9,43).

Nous avons constaté que les mesures des pourcentages de graisse médullaire en densité protonique chez les patients atteints de myélome étaient variables selon la pondération utilisée et influencées par l'utilisation de produit de contraste à base de gadolinium (**Figure 8**). A l'heure actuelle, aucune autre ne compare entre elles les différentes séquences IRM disponibles pour quantifier la graisse, ni l'influence de la modification de leurs paramètres ou de la présence de produit de contraste à base de gadolinium.

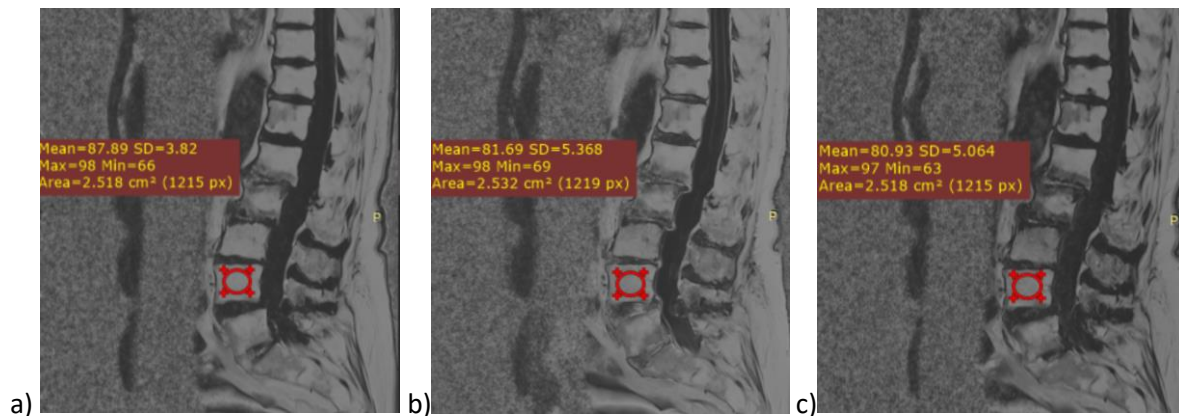


Figure 8 : Exemple de la variabilité des pourcentages de graisse en densité protonique avec des mesures dans la vertèbre L4 chez un même patient à partir de séquences Dixon en écho de spin (a) en pondération T1 (TR/TE : 688/11 ms, 87,9%) (b) en pondération T2 (TR/TE : 3060/88 ms, 81,7%), (c) en pondération T1 après injection de Gadolinium (TR/TE : 688/11 ms, 80,9%). Les trois séquences pratiquées montrent des différences de l'ordre de 7% pour la même région d'intérêt.

I. Principes généraux

A. Concept de résonance magnétique nucléaire protonique (44)

La résonance magnétique nucléaire s'intéresse au comportement des noyaux des atomes ayant la propriété quantique de disposer d'un moment magnétique ou « spin ». En biologie, son champ s'applique à l'imagerie et à la spectroscopie par résonance magnétique. Les principaux noyaux concernés sont le ^1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{19}F , et le ^{23}Na . Du fait de sa plus grande abondance dans le corps humain, le noyau d'hydrogène est celui qui a le plus d'intérêt en pratique clinique.

Les nucléons formant les atomes sont composés de quarks dont la répartition des charges électriques est inégale dans l'espace. Lorsque les nucléons sont en nombre impair, la résultante de la répartition de ces charges confère au noyau en question un moment magnétique intrinsèque $\vec{\mu}$ qui est lié à un moment cinétique (ou spin). Ceux-ci peuvent alors se comporter comme des dipôles magnétiques. Le nombre quantique de spin nucléaire du proton étant de $1/2$, les moments magnétiques et cinétiques peuvent prendre deux valeurs d'orientations opposées correspondant à des états de haute énergie (antiparallèle E_2) et de basse énergie (parallèle E_1).

Pour comprendre le principe de la résonance magnétique, on considère un repère orthonormé (O;x;y;z) dans lequel le vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M}_i représente la somme des vecteurs microscopiques $\vec{\mu}_i$ ($\vec{M}_i = \sum \vec{\mu}_i$). On distingue la composante longitudinale \vec{M}_z sur l'axe Oz et la composante transversale \vec{M}_{xy} dans le plan xOy.

En l'absence de champ magnétique externe, les noyaux d'intérêt ont des moments magnétiques aléatoires dont la résultante et ses projections dans tous les axes du repère sont nulles

(Figure 9) :

$$\sum \vec{\mu}_i = \vec{M}_i = \vec{M}_z = \vec{M}_{xy} = \vec{0}$$

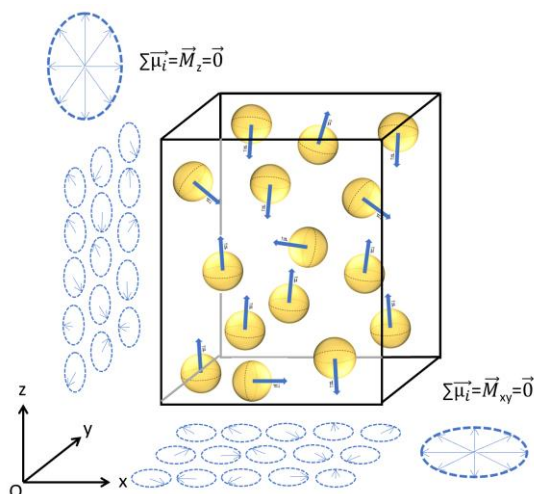


Figure 9 : Schéma représentant les moments magnétiques des protons dans un voxel en l'absence de champ magnétique externe. Ceux-ci étant aléatoires, leur résultante qui correspondent au vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M}_i est nulle sur l'axe Oz et dans le plan xOy (44).

Lorsque les protons du volume d'intérêt sont soumis à un champ magnétique externe \vec{B}_0 aligné sur l'axe Oz, on observe différents phénomènes :

- Sur l'axe Oz, les noyaux se répartissent de manière parallèle (E_1) et antiparallèle (E_2) à \vec{B}_0 tel que $\Delta E = E_2 - E_1 = \gamma \hbar B_0$ (où $\hbar = h/2\pi$ et h représente la constante de Planck et γ le rapport gyromagnétique spécifique du proton). A titre d'exemple, sur un échantillon de 2 millions de protons, ΔE correspond à un excès de 4 protons parallèles. Sur l'axe Oz, la résultante donne naissance à l'apparition d'un vecteur d'aimantation longitudinal macroscopique $\vec{M}_z \neq \vec{0}$ (**Figure 10**). Sa norme croit avec celle de l'intensité de \vec{B}_0 avec la densité en protons (concentration en protons par unité de volume). La norme de \vec{M}_z étant largement inférieure à celle de \vec{B}_0 , celui-ci ne peut être donc pas mesuré le long de cet axe.
- Dans le plan xOy, les vecteurs d'aimantation microscopique $\vec{\mu}_i$ ont une fréquence angulaire ω_0 répondant à l'équation de Larmor ($\omega_0 = \gamma B_0$). Ces vecteurs ne sont pas en phase ainsi leur résultante qui correspond au vecteur macroscopique d'aimantation transversale est nulle : $\vec{M}_{xy} = \vec{0}$ (**Figure 10**).

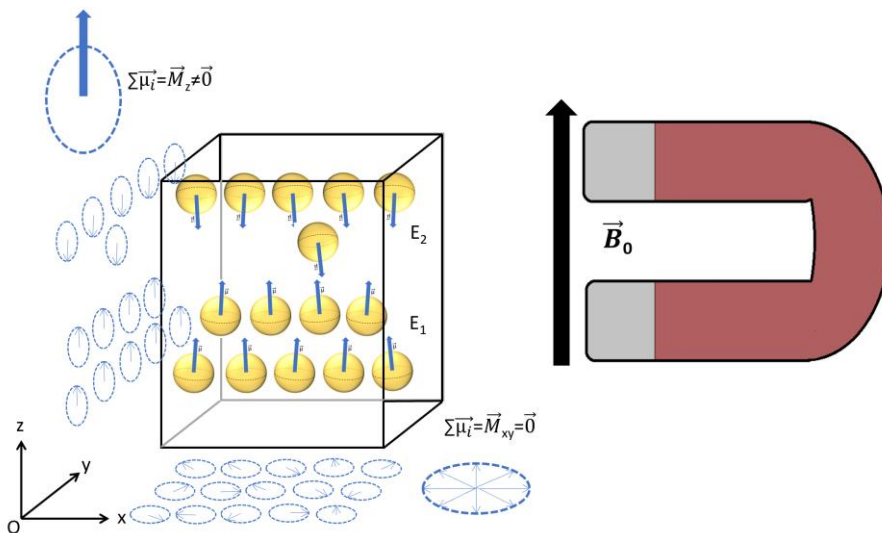


Figure 10 : Schéma représentant les moments magnétiques des protons d'un voxel en présence d'un champ magnétique externe \vec{B}_0 aligné sur l'axe Oz. Présence d'un vecteur d'aimantation macroscopique longitudinal \vec{M}_z . Absence de vecteur d'aimantation macroscopique transversale car les moments magnétiques des protons ne sont pas en phase dans le plan xOy (44).

Le phénomène de résonance magnétique s'observe à la suite de l'application d'un champ magnétique \vec{B}_1 tournant dans le plan xOy selon Ox, dont la fréquence correspond à la fréquence de Larmor ω_0 . Pour les protons à 1,5T, ce champ magnétique correspond à une onde de radiofréquence (RF) (de l'ordre de 63,8 MHz) et d'énergie $E = hu$ où u représente sa fréquence. Ainsi pour $\Delta E = E_2 - E_1$, la condition de résonance permettant aux protons de passer du niveau de basse énergie au niveau de haute énergie est $hu = \gamma \hbar B_0$. Comme $\hbar = h/2\pi$ et $\gamma B_0 = \omega_0$, $u = \omega_0$. On observe alors :

- Sur l'axe Oz, une oscillation du vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M}_i autour de l'axe de \vec{B}_0 à la fréquence angulaire $\omega_0 = \gamma B_0$.
- Dans le plan xOy, la mise en phase des protons entraîne l'apparition d'une oscillation du vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M}_i autour de l'axe Ox à la fréquence angulaire $\omega_1 = \gamma B_1$. Dans un repère mobile (O;x';y';z) dont le plan x'Oy' tourne sur le plan xOy à la fréquence ω_0 , on peut s'affranchir des oscillations de \vec{M}_i autour de \vec{B}_0 dans l'axe Oz et définir un vecteur d'aimantation longitudinale \vec{M}_z (qui reste inchangé) et un nouveau vecteur d'aimantation transversale \vec{M}_{xy} (en fait $\vec{M}_{x'y'}$).

Les propriétés de l'onde radiofréquence vont pouvoir déterminer l'orientation de \vec{M}_i . Elle est caractérisée par sa fréquence angulaire $\omega_1 = \gamma B_1$ et sa période ($t = 1/\omega_1$). On va pouvoir agir sur son temps d'application appelé impulsion (t). Ainsi :

- On parle d'impulsion de 90° ($=\pi/2$ rad) quand \vec{M}_i est orienté sur l'axe Ox' du plan x'Oy' de telle sorte que $\vec{M}_i = \vec{M}_{x'y'}$ et $\vec{M}_z = \vec{0}$ (**Figure 11**).
- On parle d'impulsion de 180° ($=\pi$ rad) quand \vec{M}_i est orienté sur l'axe Oz de telle sorte que $\vec{M}_i = -\vec{M}_z$ et $\vec{M}_{x'y'} = \vec{0}$ (**Figure 12**).
- Comme $\omega_1 = \gamma B_1 = 1/t_1$ il existe une relation inverse entre la durée d'application de l'onde radiofréquence et l'intensité de \vec{B}_1 .

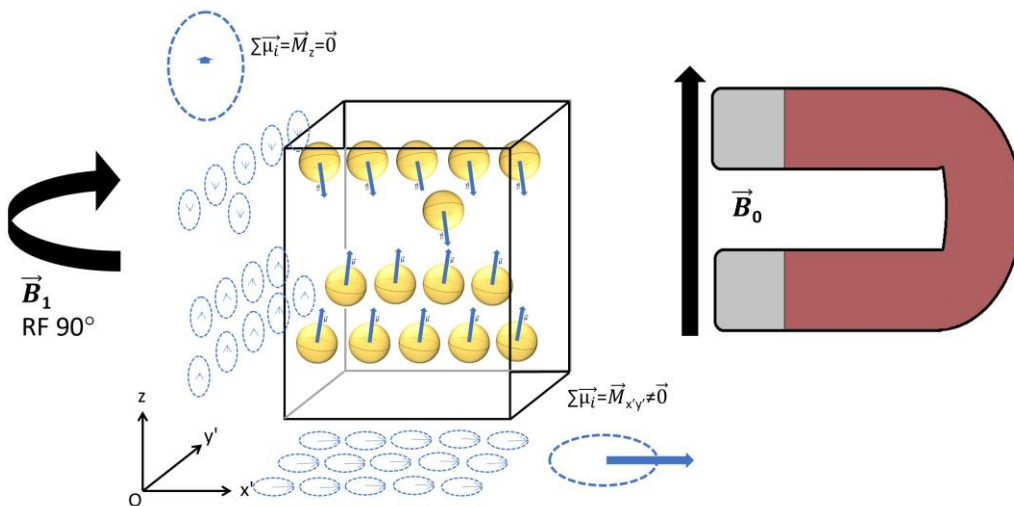


Figure 11 : Schéma illustrant de phénomène de résonance magnétique après application d'une impulsion radiofréquence de 90° . Les moments magnétiques des protons sont représentés dans un voxel en présence d'un champ magnétique externe \vec{B}_0 aligné sur l'axe Oz avec mise en place d'un champ magnétique \vec{B}_1 tournant dans le plan xOy à la fréquence $\omega_0 = \gamma B_0$ (correspondant à une onde de radiofréquence dite de 90°). Bascule du vecteur macroscopique dans le plan transversal x'Oy' par mise en phase des moments magnétiques des protons dans le plan transversal. Disparition de l'aimantation longitudinale avec apparition d'un vecteur d'aimantation transversal tel que $\vec{M}_i = \vec{M}_{x'y'} \neq \vec{0}$ et $\vec{M}_z = \vec{0}$.

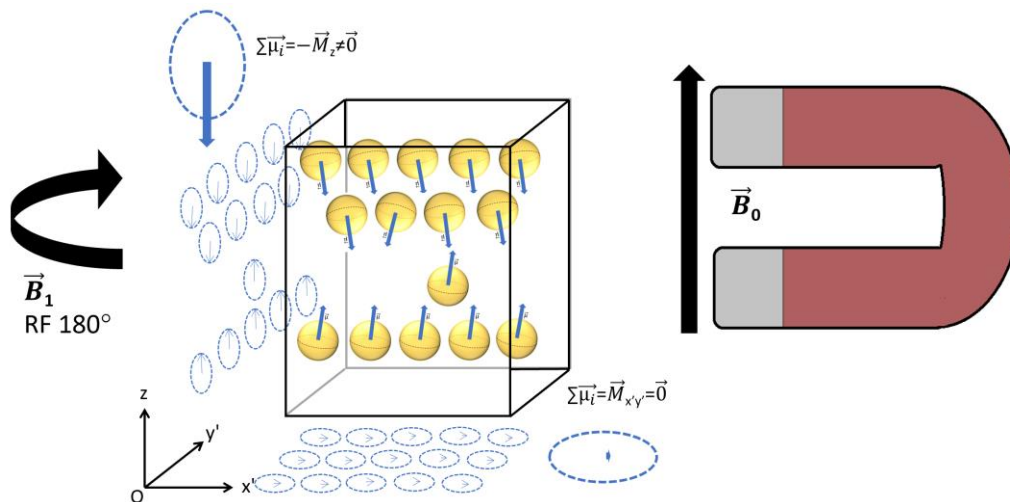


Figure 12 : Schéma illustrant de phénomène de résonance magnétique après application d'une impulsion radiofréquence de 180°. Les moments magnétiques des protons sont représentés dans voxel en présence d'un champ magnétique externe \vec{B}_0 aligné sur l'axe Oz avec mise en place d'un champ magnétique \vec{B}_1 tournant dans le plan xOy à la fréquence $\omega_0 = \gamma B_0$ (correspondant à une onde de radiofréquence dite de 180°). Bascule du vecteur macroscopique dans l'axe longitudinal Oz. Les moments magnétiques des protons sont en phase dans le plan transversal mais leur résultante est nulle de telle sorte que $\vec{M}_i = -\vec{M}_z$ et $\vec{M}_{x'y'} = \vec{0}$.

A la fin de l'application de l'onde de radiofréquence, le vecteur macroscopique \vec{M}_i retourne à l'état d'équilibre initial avec disparition de la composante transversale $\vec{M}_{x'y'}$ et répartition de la composante longitudinale \vec{M}_z . On parle de relaxation respectivement transversale et longitudinale. La disparition de la composante transversale génère un champ magnétique sous forme d'une onde de radiofréquence appelé signal d'induction libre (ou FID pour free induction decay). Il se présente sous la forme d'une sinusoïde dont l'intensité diminue de manière exponentielle selon une constante de temps T2 ou plus exactement T2*.

B. Phénomène de relaxation (44)

La relaxation longitudinale correspond à un retour à l'équilibre de l'aimantation longitudinale dans le temps après arrêt de l'impulsion radiofréquence. Elle suit une loi exponentielle croissante permettant de déterminer une constante de temps dite « T1 ». Elle traduit le retour des protons de haute énergie (antiparallèle) vers leur état de basse énergie (parallèle) par la dissipation d'énergie au milieu (spin-réseau). Elle est influencée par la fréquence des collisions moléculaires.

La relaxation transversale correspond quant à elle au déphasage des vecteurs d'aimantation microscopiques dans le plan transversal. Elle s'effectue selon une loi exponentielle décroissante dont la constante de temps est appelée « T2 » et résulte des interactions des protons entre eux (spin-spin). Elle est influencée par les inhomogénéités de champ magnétique local d'origine moléculaire. Celles-ci peuvent s'associer aux inhomogénéités du champ magnétique de \vec{B}_0 qui entraînent un déphasage plus

rapide des moments magnétiques des protons dans le plan transversal. On parle alors de relaxation en $T2^*$ dont la constante de temps est plus courte que celle en $T2$. Ces phénomènes sont distincts et font intervenir des mécanismes différents qui ont des cinétiques propres. Ainsi, les constantes de temps $T1$ et $T2$ sont caractéristiques de chaque tissu. La graisse ayant un $T1$ très court et un $T2$ intermédiaire alors que l'eau possède des $T1$ et $T2$ longs (45).

C. Principe de l'écho de spin (44)

Les inhomogénéités propres du champ \vec{B}_0 (\vec{B}_{0i}) entraînent une décroissance très rapide du signal. Un moyen de s'en affranchir passe par l'application d'une impulsion de 180° après une première impulsion de 90° . L'impulsion de 90° permet de basculer \vec{M}_i dans le plan transversal pour recueillir le signal sous forme d'une onde électromagnétique. Lors du retour à l'équilibre, les moments magnétiques sont exposés aux inhomogénéités \vec{B}_{0i} et le signal décroît ainsi selon le $T2^*$. Au temps $TE/2$ où TE est le temps auquel on souhaite recueillir l'écho (appelé temps d'écho ou TE), l'application d'une impulsion de 180° va exposer les moments magnétiques des protons à \vec{B}_{0i} dans le sens opposé (équivalent à les exposer à $-\vec{B}_{0i}$) car celles-ci restent constantes. L'effet des inhomogénéités propres de \vec{B}_0 se compensent alors et le signal recueilli résulte alors des interactions des spins entre eux (interactions spin-spin), autrement dit selon le $T2$. L'alternance entre une impulsion de 180° et un recueil du signal tous les $TE/2$ permet d'obtenir une succession d'échos dont l'intensité du signal décroît selon le $T2$.

On appelle temps de répétition (TR) le temps séparant deux impulsions de 90° , ou entre deux cycles d'impulsion. Pendant ce temps-là, le vecteur d'aimantation longitudinal réapparaît progressivement. Les temps d'écho et de répétition vont déterminer la pondération des images selon les constantes de temps $T1$ ou $T2$. Le temps de répétition conditionne le retour à l'équilibre de l'aimantation macroscopique longitudinale et donc le contraste en $T1$. Le temps d'écho conditionne quant à lui la décroissance de l'aimantation transversale et donc le contraste en $T2$.

L'obtention d'une image pondérée en $T1$ repose sur un temps de répétition court (<500 ms) pour favoriser le contraste en $T1$ et un temps d'écho court ($<20-30$ ms) pour minimiser le contraste en $T2$. A l'opposé, pour obtenir une image pondérée en $T2$, un temps d'écho long ($>80-100$ ms) va permettre de favoriser le contraste en $T2$ et un temps de répétition long (>2000 ms) va diminuer le contraste en $T1$.

II. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire protonique

A. Bases physiques

La spectroscopie protonique par résonance magnétique repose sur le déplacement chimique entre les différents protons du volume étudié. Selon les liaisons chimiques dans lesquelles ils sont engagés et les mouvements des électrons associés, des phénomènes de couplage J et d'interactions spin-spin modifient localement leurs propres fréquences de résonance.

Des gradients magnétiques dans les trois plans de l'espace permettent de mettre en résonance les protons d'un volume d'intérêt par l'application d'ondes radiofréquences. Après acquisition du signal et transposition dans le domaine fréquentiel par la transformation de Fourier, on obtient un spectre de fréquences traduisant les amplitudes de chaque ensemble de protons partageant le même environnement chimique en fonction de leurs fréquences de résonance. Le signal est également ajusté pour corriger la ligne de base, supprimer le signal de l'eau ou de la graisse, corriger la phase.... On parle de déplacement chimique (chemical shift) pour qualifier ces différences de fréquences de résonance entre les noyaux des protons impliqués dans les différentes liaisons chimiques.

Cette fréquence de résonance propre des protons, exprimée en Hertz, dépend du champ magnétique \vec{B}_0 . Par convention et pour s'affranchir de cette variation, le déplacement chimique se définit en ppm (parties par million) qui est une unité sans dimension. Il s'agit d'un rapport entre les fréquences de résonance propres des protons et avec celui d'une substance de référence qui est le tétraméthylsilane (TMS). En connaissant de l'intensité du champ magnétique \vec{B}_0 , on peut effectuer une conversion entre Hertz et ppm (**Figure 13**).

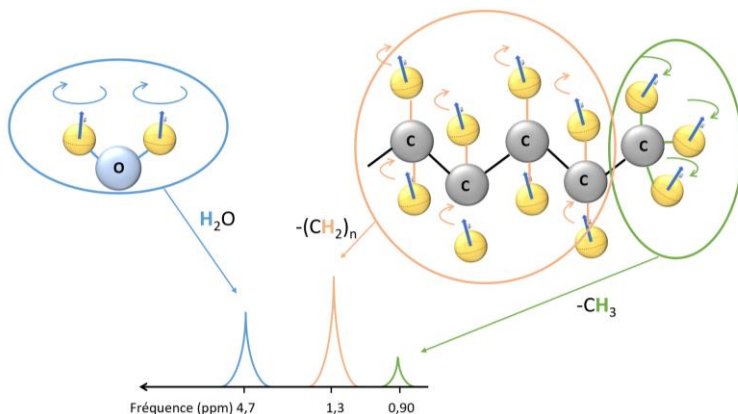


Figure 13 : Schéma représentant le déplacement chimique entre les protons de l'eau et de ceux d'une chaîne carbonée lipidique (composée de méthyl (-CH₃) et de méthylène (-CH₂)_n). Les couleurs représentent les protons engagés dans chacune des différentes liaisons chimiques qui leur confèrent des fréquences de résonance différentes et qui permettent de les identifier au sein du spectre.

Certaines liaisons chimiques sont spécifiques de toute ou partie d'une molécule. Cette dernière peut être alors identifiée par la présence d'un ou plusieurs pics caractéristiques au sein du spectre (doublet, triplet, multiplet). L'amplitude du ou des pics est proportionnelle à la concentration

du métabolite en question dans le volume d'intérêt. En pratique, on étudie le ratio entre un métabolite d'intérêt et un autre dont la concentration est stable dans le tissu étudié (par exemple la créatine). L'amplitude des pics dépend du type de séquence utilisée, du temps de répétition et du temps d'écho (46).

Les spectres peuvent être acquis au sein d'un seul volume (spectroscopie monovoxel ou SVS pour single voxel spectroscopy) ou de plusieurs volumes d'un même ensemble (spectroscopie multivoxel ou CSI pour chemical shift imaging à ne pas confondre avec le concept des séquences Dixon). Les principales séquences que l'on retrouve en clinique sont appelées PRESS (point resolved spectroscopy) et STEAM (stimulated echo acquisition mode).

La séquence STEAM repose sur l'application de trois impulsions radiofréquence de 90° qui génèrent un signal provenant d'un écho stimulé. La séquence PRESS recueille un écho de spin à la suite de l'application de trois impulsions radiofréquence de 90°, 180° et 180°. Du fait de la réception d'un écho de spin, la séquence PRESS dispose d'un meilleur rapport signal sur bruit.

En clinique, les temps d'écho longs sont préférés (140-270 ms) car ils génèrent des spectres reflétant peu de métabolites avec une ligne de base stable. Pour des temps d'écho plus courts (20-30 ms), les signaux de métabolites ayant des temps de relaxation T2 plus courts et des effets de couplage J se superposent. Il en résulte des spectres avec des lignes de base irrégulières rendant l'évaluation quantitative plus délicate. La séquence la plus utilisée, notamment en neuroradiologie, est la PRESS avec des temps d'écho longs. La séquence STEAM autorise des temps d'écho plus courts (15-20 ms) que la séquence PRESS (30 ms) mais avec un rapport signal sur bruit plus faible (46,47).

B. Quantification de la graisse par spectroscopie par résonance magnétique protonique

1. Avec un seul temps d'écho

Une fois les spectres obtenus par les séquences spécifiques, plusieurs logiciels sont disponibles pour quantifier la graisse (LCM model, jMRUI, Matlab...). Le principe repose sur l'identification du pic de l'eau et des pics de la graisse et les rapports de leurs amplitudes/aires sous les courbes.

Le pic de l'eau est toujours situé à 4,7 ppm. En revanche, on parle de complexité spectrale de la graisse car elle comporte plusieurs pics en rapport avec la présence de protons engagés dans différentes liaisons chimiques, le principal correspondant au méthylène ($-(CH_2)_n-$) situé à 1,3 ppm (48,49). Au moins 8 pics peuvent être identifiés dans le spectre de la graisse avec chacun des temps de relaxation T1 et T2 différents (49–51). L'intérêt de la spectroscopie par rapport à l'imagerie en coupe du déplacement chimique est qu'elle prend en compte cette complexité spectrale et permet une analyse qualitative du contenu lipidique en individualisant ces différents groupes de protons (**Figure 14**).

En rapportant les amplitudes entre le pic de l'eau et les pics des lipides, on calcule le pourcentage de graisse en densité protonique (PGDP). Les résultats peuvent être très variables selon le volume exploré (homogénéité, susceptibilité magnétique), la séquence d'acquisition et ses paramètres, l'algorithme pour traiter les données, et la façon dont sont considérés les lipides (nombre de pics, amplitude ou aire...).

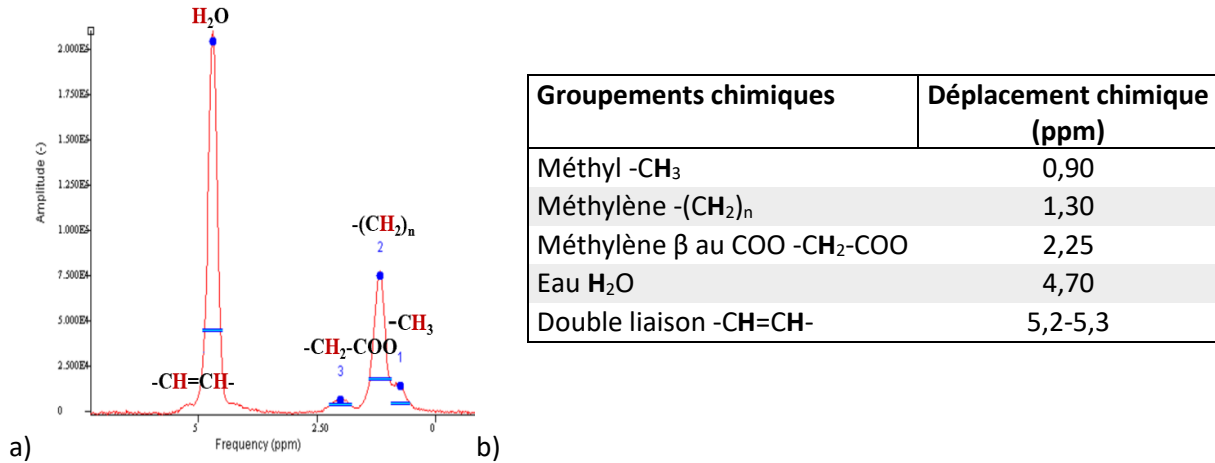


Figure 14 : Complexité spectrale de la graisse et mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec temps d'écho unique : (a) Spectre d'un fantôme contenant 50% de graisse obtenu avec une séquence PRESS (temps d'écho de 30 ms). (b) Tableau de correspondance entre les valeurs des déplacements chimiques des protons et des groupements chimiques auxquels ils appartiennent. On met en évidence la complexité spectrale de la graisse avec quatre pics identifiables. Le rapport entre les amplitudes des pics de l'eau et des lipides permet un calcul du pourcentage de graisse en densité protonique de 41,3%.

2. Avec plusieurs temps d'écho permettant une correction selon les T2 de l'eau et de la graisse

Le développement de la quantification de la graisse par résonance magnétique a été initié pour l'étude de la stéatose hépatique. Dans les maladies métaboliques, une surcharge en fer est fréquemment associée à la stéatose. L'effet paramagnétique du fer majore les interactions spin-spin, et induit une chute du signal en T2 (et donc T2*) qui interfère avec les techniques de mesure de la graisse. Pour évaluer cela, une séquence HISTO (High speed multiple echo acquisition) a été développée en spectroscopie monovoxel basée sur des acquisitions répétées au sein d'un même volume d'intérêt à des temps d'écho (TE) différents. Ces acquisitions peuvent résulter de séquences type STEAM ou PRESS. Le premier temps d'écho est le plus court puis d'autres échos sont réceptionnés à des temps définis (52,53).

Les amplitudes du pic de l'eau à 4,7 ppm et du pic du méthylène à 1,3 ppm sont mesurées sur chaque spectre des différents temps d'écho (Figure 15-a). On peut mettre en équation la décroissance des signaux de l'eau et du méthylène selon un modèle mono-exponentiel de type :

$$S_{TE} = S_0 e^{(-R_2 TE)}$$

A partir de ce modèle, on calcule les amplitudes à TE = 0 ms du signal de l'eau (S_{0-W}) et de celui du méthylène (S_{0-F}) dont le rapport correspond au pourcentage de graisse en densité protonique corrigé par les T2 de l'eau et de la graisse (**Figure 15-b**) :

$$PGDP(\%) = 100 \frac{S_{0-F}}{S_{0-F} + S_{0-W}}$$

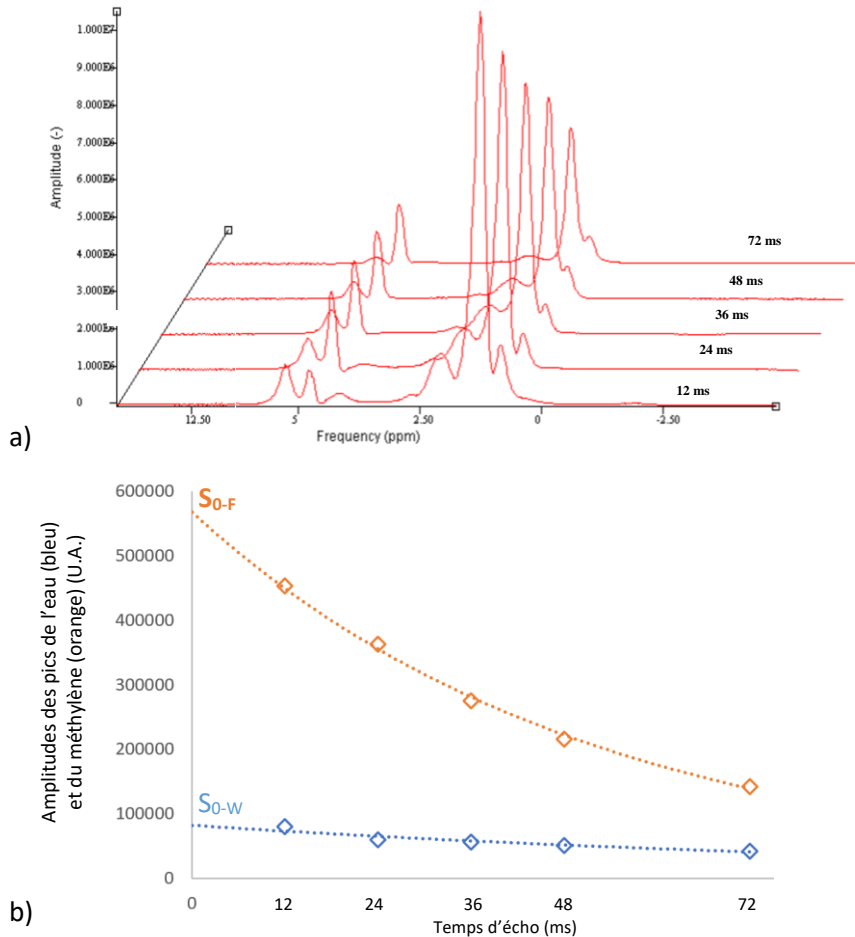


Figure 15 : Mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec correction selon les T2 de l'eau et du méthylène : **(a)** Spectres d'un fantôme contenant 90% de graisse obtenus aux différents temps d'écho (12, 24, 36, 48, 72 ms). **(b)** Modélisation de la décroissance en T2 des pics de l'eau et du méthylène avec le calcul du pourcentage de graisse en densité protonique corrigé à 88,7%.

La mesure de la décroissance en T2 de l'eau et de la graisse permet de calculer le R2 de l'eau ($=1/T2$) qui est fortement corrélé à la concentration en fer du milieu (52,53). En tenant compte uniquement compte du méthylène pour représenter les lipides, cette méthode d'intègre pas la complexité spectrale de la graisse dans la mesure pourcentage de graisse en densité protonique corrigé.

III. Imagerie en coupe par résonance magnétique du déplacement chimique

A. Concept de déplacement chimique et séquences Dixon

Les techniques d'imagerie en coupe basées sur le déplacement chimique entre les fréquences de résonance des protons de l'eau et de la graisse, aussi appelées Dixon, sont largement répandues en pratique courante car elles permettent la pondération d'images selon le signal de la graisse et/ou de l'eau (suppression robuste du signal de la graisse).

Etant largement majoritaire, on considèrera dans ce chapitre le méthylène comme étant le seul représentant des lipides. Ce postulat constitue un biais dans la mesure où la complexité spectrale de la graisse n'est pas prise en compte.

Le déplacement chimique entre l'eau à 4,7 ppm et le méthylène à 1,3 ppm correspond à une différence de fréquence de environ 210 Hz à 1,5 Tesla (et 420 Hz à 3 Tesla) (**Figure 16-a**). Cela signifie que pendant la période correspondante ($\tau=1/210=4,8\text{ms}$), les protons de l'eau « effectuent une rotation » de plus que les protons du méthylène. Toutes les demi-périodes (2,4ms), ils alternent entre états de phase (« in phase », IP) et d'opposition de phase (« out of phase », OP) (**Figure 16-b**).

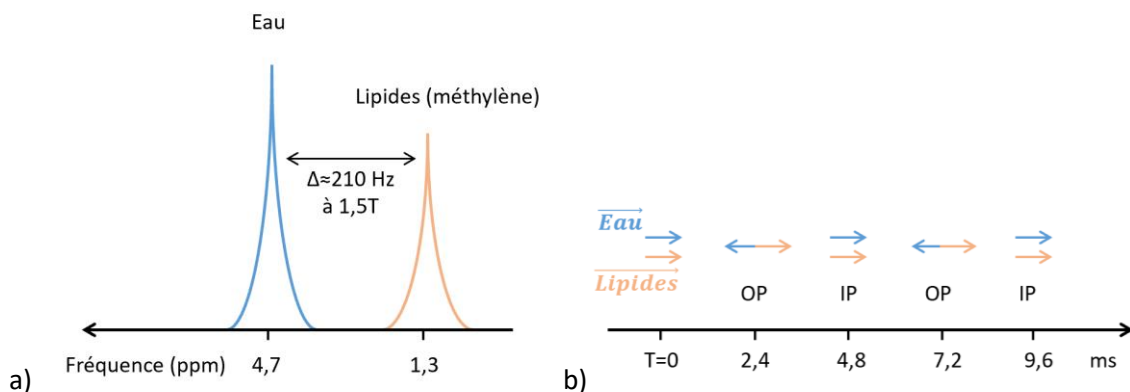


Figure 16 : Déplacement chimique appliqué aux séquences Dixon : **(a)** Schéma d'un spectre représentant le pic de l'eau et le pic méthylène pour la graisse dans lequel le déplacement chimique de 3,4 ppm correspond à 210 Hz à 1,5 Tesla. **(b)** Schéma illustrant l'alternance entre états de phase et d'opposition de phase des moments magnétiques des protons toutes les 2,4ms (44).

En acquérant le signal à des temps d'écho spécifiques, on peut obtenir des images pondérées selon la somme des signaux des protons de l'eau (S_W) et de la graisse (S_F) lorsqu'ils sont en phase ($S_{IP} = S_W + S_F$), ou de leur différence lorsqu'ils sont en opposition de phase ($S_{OP} = S_W - S_F$). Par traitement informatique, en les additionnant ou en les soustrayant, on réalise d'autres images pondérées selon l'intensité du signal de l'eau ($S_W = (S_{IP} + S_{OP})/2$) et selon celle du signal de la graisse ($S_F = (S_{IP} - S_{OP})/2$). En rapportant le signal de la graisse à celui de l'eau, on peut générer une cartographie dans laquelle la valeur des pixels représente le pourcentage du signal de la graisse en densité protonique (PGDP) :

$$PGDP(\%) = 100 \frac{S_F}{S_F + S_W} = 100 \frac{S_F}{S_{IP}}$$

En IRM, ce principe peut être appliqué en écho de spin (SE) et en écho de gradient (EG) (32,54). Plusieurs temps d'écho peuvent être ajoutés pour compenser les inhomogénéités du champ magnétique auxquels cette technique est sensible, et qui peuvent altérer la suppression de graisse. Par exemple, on parle de Dixon trois points lorsqu'il y a trois temps d'écho. La réception de plusieurs échos rallonge le temps d'acquisition, particulièrement en écho de spin (55–57).

La complexité du spectre lipidique fait que la proportion de méthylène dans la graisse étudiée influence particulièrement ces mesures. Cet effet peut être compensé en utilisant le temps τ le plus adapté aux tissus étudiés à l'aide de facteurs de pondération selon les rapports entre les protons du méthylène et ceux des autres groupements chimiques (58).

L'encodage spatial du signal va permettre la formation de l'image par transformée de Fourier. Il est permis par l'application de gradients magnétiques secondaires pendant la séquence d'impulsions d'ondes électromagnétiques. Se succéderont des gradients de sélection de coupe (G_{ss}) (en même temps que les ondes de radiofréquence), un gradient permettant un codage en phase ($G\phi$) et un gradient permettant de codage en fréquence (dit de lecture car il s'applique pendant la réception du signal) ($G\omega$). Un décalage correspondant au temps $\tau/2$ et à ses multiples dans le déroulement de la séquence va permettre d'obtenir des images lorsque les moments magnétiques des protons sont dans les différents états de phase.

B. Séquences Dixon en écho de spin

L'imagerie du déplacement chimique en écho de spin (SE) est composée d'une série de deux séquences au cours d'une même acquisition. La première est une séquence classique dans laquelle les protons de l'eau et de la graisse sont en phase. Pour la deuxième séquence, l'impulsion de 180° et le gradient de lecture sont décalés d'un temps $\tau/2$ de telle sorte que les protons de l'eau et de la graisse soient en opposition de phase lors de la réception du signal. Ce temps dépend de la force du champ magnétique \vec{B}_0 et du déplacement chimique entre l'eau et le méthylène (44,55,56,59–61) (**Figure 17**).

Les acquisitions se font en 2 dimensions et sont utilisées en clinique car elles permettent une suppression du signal de la graisse robuste notamment après utilisation de produit de contraste à base de gadolinium (55,56). Elles ont une meilleure résolution spatiale que les séquences en écho de gradient, mais au prix d'un temps d'acquisition plus long.

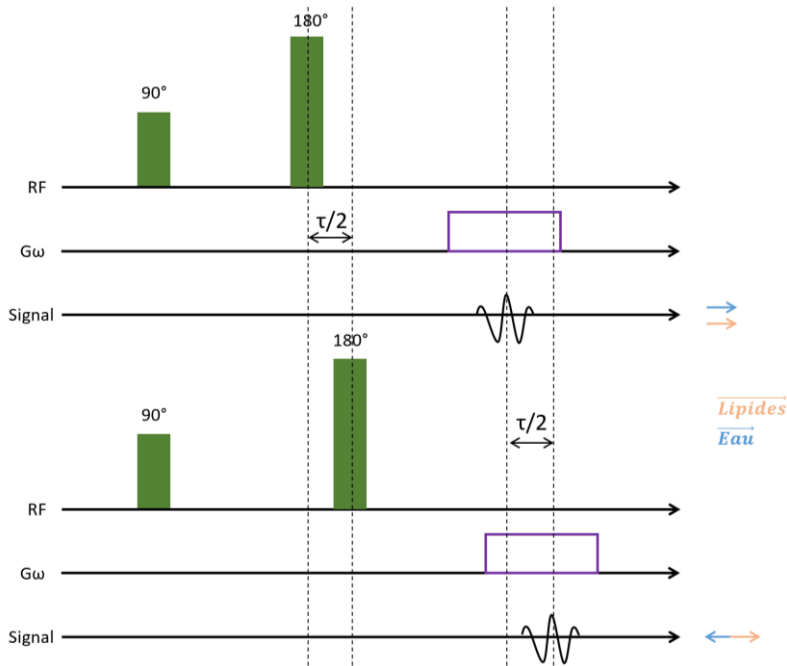


Figure 17 : Chronogramme simplifié d'une séquence Dixon en écho de spin dans laquelle deux impulsions de 180° sont espacées de $\tau/2$ (2,4ms à 1,5T) pour permettre de recueillir un signal lorsque les moments magnétiques des protons de l'eau et de la graisse sont en phase et un suivant lorsqu'ils sont en opposition de phase (44,60,61).

C. Séquences Dixon en écho de gradient (44,61)

Comme énoncé plus haut, le temps de répétition conditionne le retour à l'équilibre de l'aimantation longitudinale. En écho de spin, tant que le temps de répétition est suffisamment long, c'est-à-dire supérieur à la constante de temps T_1 , la valeur de \vec{M}_z est la plus grande et un maximum de signal peut être recueilli une fois que ce vecteur est basculé dans le plan transversal (\vec{M}_{xy}) par l'impulsion radiofréquence de 90° . Dans le but de raccourcir le temps d'acquisition, la réduction du temps de répétition ne permet pas à l'aimantation longitudinale de retourner à son état d'équilibre pour retrouver sa valeur maximale. Pour optimiser la quantité de signal, on peut modifier la valeur de l'angle de l'impulsion radiofréquence, appelé angle de bascule θ (ou flip en anglais) en le rapprochant de la valeur de l'angle de Ernst. On obtient alors le meilleur compromis entre la quantité de signal que l'on peut enregistrer et la diminution du temps de répétition. Un angle bas augmentera le signal des tissus à T_1 long alors qu'un angle élevé favorisera celui des tissus à T_1 court, déterminant la pondération T_1 de la séquence.

En écho de gradient (GE), on applique une impulsion radiofréquence correspondant à un angle de bascule θ ($<90^\circ$) associée à un gradient de lecture bipolaire. La décroissance de l'aimantation transversale est ainsi soumise aux inhomogénéités propres de \vec{B}_0 et s'effectue donc selon le T_2^* . Alors que l'angle de bascule détermine la pondération T_1 , le temps d'écho va déterminer la pondération T_2^* . Le principe du déplacement chimique entre l'eau et la graisse peut s'appliquer en écho de gradient en exerçant des gradients de lectures successifs séparés d'un temps $\tau/2$ (**Figure 18**).

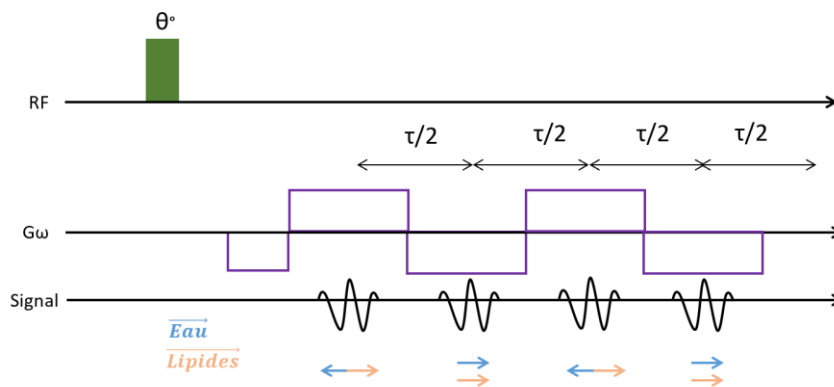


Figure 18 : Chronogramme simplifié d'une séquence Dixon en écho de gradient dans laquelle plusieurs gradients de lecture bipolaires (ici quatre) sont espacées de $\tau/2$ (2,4ms à 1,5T) pour réceptionner le signal entre les différentes phases des protons de l'eau et de la graisse (44,61).

Le premier temps d'écho est le plus court possible puis d'autres signaux sont réceptionnés à des temps spécifiques. L'écho de gradient autorise un temps d'acquisition plus court et la réception d'un nombre d'écho plus élevé que l'écho de spin. A partir de cette séquence, on obtient une image pour chaque temps d'écho pondérée selon la phase dans laquelle se situent les protons de l'eau et de la graisse. Deux images pondérées selon le signal de l'eau et de la graisse sont reconstruites à partir de ces dernières. Le traitement informatique permet ensuite d'obtenir des cartographies en pourcentage de densité protonique de la graisse et de l'eau ainsi qu'une cartographie du $R2^*$ de l'eau ($= 1/T2^*$) (58,62,63). Elles peuvent être améliorées par l'augmentation du nombre d'échos (61,64) ou par l'utilisation d'échos dits asymétriques comme dans les séquences IDEAL (General Electric) (62).

En écho de gradient, un angle de bascule bas permet de diminuer l'effet T1 et doit être proche de l'angle de Ernst pour augmenter le rapport signal sur bruit (dépendant du temps de répétition et des temps de relaxation T1 de la graisse et de l'eau) (65).

Ces séquences sont acquises en trois dimensions de manière suffisamment rapide pour être réalisables au cours d'une apnée (intérêt pour l'imagerie abdomino-pelvienne et pour la réalisation d'acquisitions dynamiques après injection de produit de contraste) (58).

D. Intérêt pratique

Les séquences Dixon sont utilisées en pratique pour leur capacité à supprimer le signal de la graisse de manière robuste. La présence d'interface entre l'air et les tissus biologiques crée des inhomogénéités du champ magnétique principal. Celles-ci ne peuvent être complètement compensées par le système de shim avant la réalisation des examens. Même si elles sont infimes, elles modifient localement la fréquence de résonance des protons. Lorsqu'on souhaite supprimer le signal de la graisse, par exemple en utilisant une impulsion sélective centrée sur la fréquence de résonance des protons de la graisse (Fat Sat), celle-ci s'applique alors de manière inégale sur le champ d'exploration.

Il en résulte la persistance du signal de la graisse notamment aux interfaces tissu/air (imagerie des extrémités) et tissu/métal, ainsi qu'en périphérie des grands champs (rachis). Les séquences Dixon sont plus efficaces dans ces conditions en permettant une suppression homogène du signal de la graisse. Elles sont dites plus robustes. D'autre part, ce sont les seules séquences dont la suppression du signal de l'eau ou de la graisse se fait lors du traitement de l'image et non à l'acquisition (66).

Nous avons également vu que ces séquences sont disponibles en écho de spin et en écho de gradient y compris en écho de gradient rapide avec état d'équilibre (steady state free precession) ou avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle (spoiled gradient echo) (67). Elles permettent d'obtenir des pondérations, T1, T2 et en densité de proton, en faisant varier le temps d'écho et le temps de répétition en écho de spin et l'angle de bascule en écho de gradient.

Les séquences Dixon en écho de spin (Dixon pour Siemens, IDEAL pour General Electric) sont acquises et reconstruites en deux dimensions. L'intérêt de la suppression du signal de la graisse porte sur les séquences en pondération T1 après injection ou en pondération T2 en contraste spontané. Elles disposent d'un excellent rapport signal sur bruit. L'acquisition est plus longue qu'une séquence classique mais du même ordre que deux séquences en écho de spin dont une comporte une suppression du signal de la graisse. La résolution spatiale est élevée. Ces séquences sont adaptées à l'étude du rachis, des membres et des extrémités (55,66) (**Figure 19**).

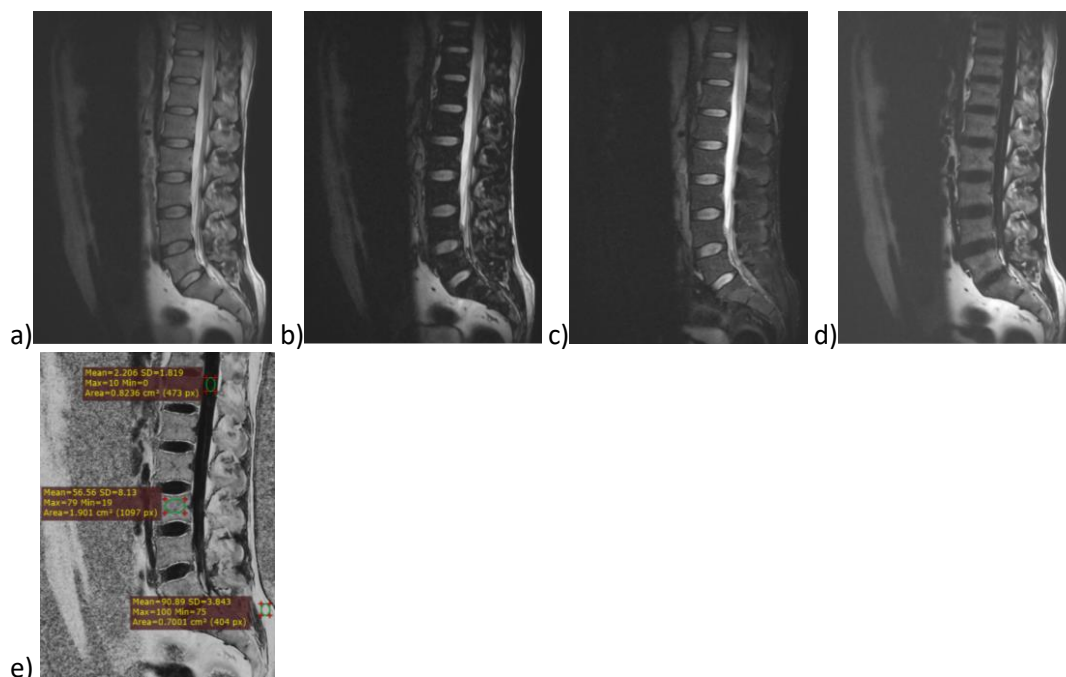


Figure 19 : Exemple d'une séquence Dixon en écho de spin sur un rachis lombaire avec pondération T2 (a) en phase, (b) en opposition de phase, (c) selon de signal de l'eau, (d) selon le signal de la graisse, (e) cartographie reconstruite en pourcentage de densité protonique de la graisse

Les séquences Dixon en écho de gradient (VIBE pour Siemens, LAVA pour General Electric), sont acquises en 3 dimensions, le plus souvent pondérées en T1. Elles ont l'avantage d'être suffisamment courtes pour réaliser l'acquisition lors d'une apnée ce qui en fait des séquences

privilégées pour l'imagerie hépatique. Elles peuvent se succéder sur un mode dynamique pour lors des différentes phases de rehaussement d'un organe après une injection de produit de contraste. L'inconvénient est que le contraste et la résolution spatiale sont inférieurs aux des séquences en écho de spin (**Figure 20**).

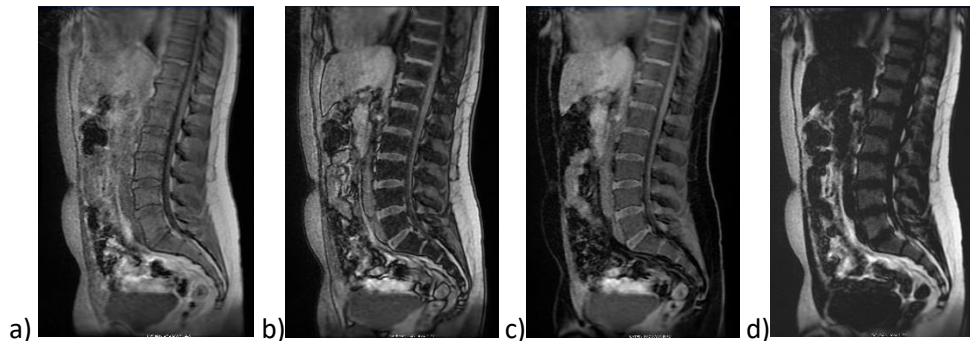


Figure 20 : Exemple d'une séquences Dixon en écho de gradient sur un rachis lombaire en pondération T1 (a) en phase, (b) en opposition de phase, (c) selon de signal de l'eau, (d) selon le signal de la graisse.

Un artefact appelé couramment « swapping » est spécifique des séquences Dixon. Le signal étant reçu en valeur absolu, il peut y avoir des erreurs de calcul sur le composant dominant ($|S_{IP} - S_{OP}| = |S_{OP} - S_{IP}|$). Sur les reconstructions, les signaux de l'eau et de la graisse peuvent être inversés sur tout ou partie de l'image. Ce phénomène est très fréquent en écho de spin malgré la correction par des algorithmes basés sur le codage de la phase, l'utilisation de plusieurs échos ou d'échos asymétriques.

IV. Produits de contraste à l'IRM

A. Classification

30% des examens par IRM font recours à une injection de produit de contraste pour les sensibiliser et participer à la caractérisation des lésions. Ces substances peuvent être classifiés selon (68):

- La présence et la nature de l'ion métallique leur conférant les propriétés magnétiques (Mn^{2+} , Gd^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} ...)
- Leurs propriétés magnétiques (paramagnétique, superparamagnétique)
- Leurs effets sur l'image (contraste positif pour la pondération T1 et contraste négatif pour la pondération T2)
- Leurs structures chimiques (complexe chélateur, polymère macromoléculaire, micelles ou liposomes, particules...) et la présence de ligand
- Leurs biodistributions (liquide extracellulaire, agents vasculaires, agents oraux...) et spécificités d'organe (excrétion biliaire, système lymphatique, système réticulo-endothélial...)

Les produits de contraste les plus répandus pour leur effet paramagnétique sont des chélates de gadolinium. Toxique à l'état ionique, le gadolinium est complexé au sein de molécules qui déterminent les propriétés pharmacocinétiques du produit de contraste. Les plus classiques ont une distribution extracellulaire et une élimination rénale. Leur intérêt repose sur leur contraste positif sur les images en pondération en T1.

B. Notion de relaxivité

L'efficacité des agents de contraste est déterminée à la fois par leurs propriétés pharmacocinétiques dans le tissu d'intérêt (distribution et concentration) mais aussi par leurs propriétés magnétiques. Les atomes des agents paramagnétiques ont pour caractéristique de disposer d'un moment magnétique électronique en rapport avec des électrons périphériques non appariés. Ces derniers interagissent avec les moments magnétiques nucléaires des protons de l'eau avoisinante dans les tissus. Ils diminuent ainsi les temps de relaxation longitudinale (T1) et transversale (T2) des tissus (68). On parle de relaxivité r1 pour caractériser ces propriétés magnétiques sur la relaxation longitudinale et r2 sur la relaxation transversale. Le gadolinium est un métal de la famille des lanthanides qui comporte 7 électrons périphériques non appariés. Il s'agit de l'élément ayant les propriétés de relaxivité les plus élevées. Cette grandeur s'exprime en L.mmol⁻¹.s⁻¹ et est définie par l'expression suivante (69,70):

$$\frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_{i(0)}} + r_i[\text{Gd}^{3+}] \quad \text{et} \quad r_i = \frac{\left(\frac{1}{T_i} - \frac{1}{T_{i(0)}}\right)}{[\text{Gd}^{3+}]}$$

où T_i=Temps de relaxation (T1/T2) d'une solution contenant une concentration [Gd³⁺] de produit de contraste, et T_{i(0)} = temps de relaxation (T1/T2) d'une solution sans produit de contraste

La relaxivité va donc dépendre de plusieurs paramètres tels que (68,69):

- Le type de tissu concerné et ses propres constantes de relaxation (dépendant également de l'intensité du champ magnétique).
- La structure de la molécule de produit de contraste pour laquelle on distingue la relaxivité intra-sphère (liée aux interactions directes entre les protons de l'eau et le gadolinium) et la relaxivité extra-sphère (liée aux interactions avec les protons de l'eau transmises par le gadolinium au travers de la molécule porteuse).

Le produit de contraste n'est donc pas visualisé directement. Ce sont les modifications des propriétés magnétiques des protons induites par le chélate de gadolinium en diminuant les temps de relaxation T1 et T2 des tissus qui sont observées sur les images (68).

C. Conséquences sur l'image

Le contraste de l'image entre un organe et une lésion va apparaître s'ils ont une affinité particulière pour l'agent de contraste ou si leur vascularisation (concentration locale) est différente. On distingue les agents à effet T1 qui diminuent le temps de relaxation longitudinale (T1) des tissus, ce qui augmente leur signal sur les images pondérées en T1 (68). Ils s'agit d'agents de contraste « positifs » dont font partie les chélates de gadolinium (44). A l'opposé, les agents à effet T2 raccourcissent le temps de relaxation transversale (T2) des tissus et diminuent leur signal sur les images pondérées en T2 (68). On parle dans ce cas d'agents de contraste « négatifs », qui représentent la plupart des substances superparamagnétiques (à base d'oxydes de fer) (44).

Les chélates de gadolinium ont un effet positif (T1) à basse concentration et un effet négatif (T2) à haute concentration. Ce phénomène a été étudié par Elster et al. qui l'ont observé dans la vessie lors d'exams réalisés après injection intra-veineuse de produit de contraste (acide de diéthylène-triamine-penta acétique de gadolinium, Gd-DTPA) (**Figure 21**) (71). Trois pseudo-couches se délimitent dans la vessie et résultent de l'apparition d'un gradient de concentration antéro-postérieur dans l'urine secondaire à l'excrétion rénale du gadolinium. Elles sont visibles aussi bien en pondération T1 que T2. On individualise ainsi :

- La couche antérieure correspondant à l'urine pure, de signal normal, c'est à dire bas en T1 et élevé en T2.
- La couche intermédiaire de signal très intense dans les deux pondérations (concentration en gadolinium estimée entre 0,5 et 5,0 mmol/L dans l'urine).
- La couche la plus déclive, en bas signal T1 mais surtout T2 dans laquelle la concentration en gadolinium dans l'urine est la plus élevée.

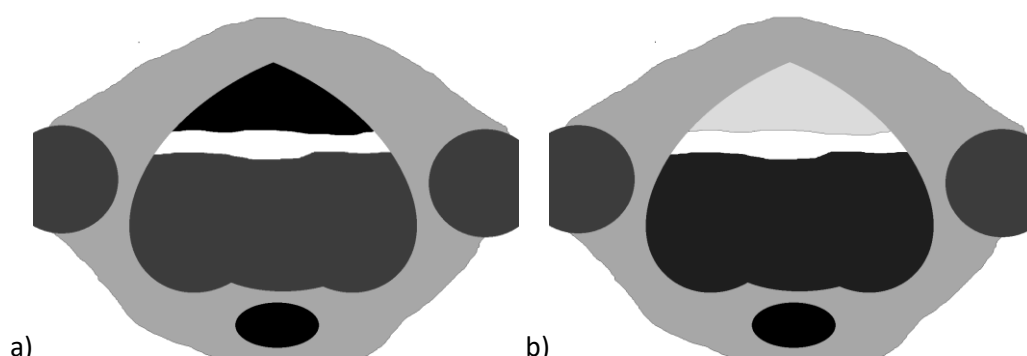


Figure 21 : Schémas inspirés des travaux de Elster et al. (71) représentant des coupes axiales centrées sur la vessie après injection de produit de contraste à base de gadolinium en pondération T1 (a) et T2 (b). On retrouve les trois niveaux d'intensité de signal de l'urine avec les deux pondérations, ceux-ci étant dépendants du gradient antéro-postérieur de concentration en gadolinium résultant de l'excrétion rénale.

Dans leur étude, Elster et al. démontrent que l'intensité du signal dépend à la fois de la concentration en produit de contraste et des paramètres de la séquence (en écho de spin à 1,5T). Le maximum de signal correspondant au contraste positif du gadolinium apparaît sur une échelle de concentration allant de 0,5mmol/L en pondération T2 (avec TR/TE : 2000/60 ms) à 5mmol/L en pondération T1 (avec TR/TE : 600/16 ms) (71). L'intensité du signal varie de manière non linéaire avec la concentration expliquant les délimitations nettes de ces trois bandes dans la vessie.

Davis et al. ont étudié plus précisément l'influence de la concentration du Gd-DTPA sur l'intensité du signal de différents tissus mettant en évidence (70) :

- Une évolution du signal en trois phases avec l'augmentation de la concentration en pondération T1 (TR/TE : 300/10 ms) pour tous les tissus (**Figure 22**).
- Une évolution du signal en trois phases avec l'augmentation de la concentration en pondération T2 (TR/TE : 3000/60 ms) pour l'eau et le liquide céphalo-rachidien (pour les autres tissus le signal ne fait que décroître avec la concentration) (**Figure 22**).

Ces trois phases pour l'eau correspondent à une augmentation progressive de l'intensité du signal avec la concentration jusqu'à atteindre un pic (contraste positif), suivi d'une décroissance de l'intensité du signal qui devient inférieure à l'intensité du signal de base (apparition d'un contraste négatif). Ces éléments concordent avec l'étude de Elster et al.

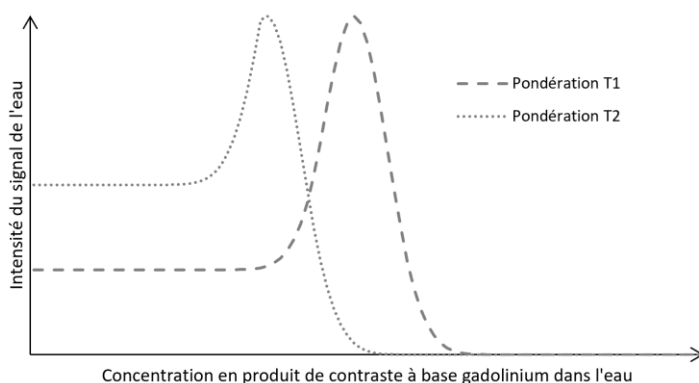


Figure 22 : Graphique schématisant les résultats des travaux de Davis et al. (70) représentant l'intensité du signal IRM en pondération T1 (tirets) et en pondération T2 (pointillés) dans des solutions aqueuses contenant des concentrations croissantes de gadolinium. Avec l'augmentation de la concentration, on observe une augmentation de l'intensité du signal de l'eau jusqu'à atteindre un pic (correspondant à une concentration plus basse en pondération T2 que T1), suivi d'une chute du signal jusqu'à ce que son intensité devienne inférieure à celle de la solution sans gadolinium.

Davis et al. ont déterminé dans leur étude que la concentration correspondant à l'intensité maximale du signal était d'autant plus élevée que le temps de répétition et/ou le temps d'écho étaient courts. Ainsi, pour chaque paramètre définissant la pondération, il existe une concentration pour laquelle l'intensité du signal est maximale avant de décroître. Celle-ci est plus élevée pour les images pondérées en T1 que pour celles pondérées en T2. Les chélates de gadolinium peuvent avoir un effet négatif en T1 comme en T2 à concentration élevée.

Chapitre 3 : Etude sur fantômes avec comparaison des performances des séquences Dixon d'imagerie en coupe et de la spectroscopie, et évaluation de l'influence du gadolinium

I. Construction de fantômes adaptés à la quantification de la graisse

A. Contraintes imposées par le modèle de fantômes

Pour permettre des mesures adaptées des pourcentages de graisse en densité protonique, le modèle de fantômes doit répondre à un certain nombre de critères préétablis :

- Être homogène entre 0% et 100% de graisse.
- Être stable, c'est à dire sans séparation des constituants que ce soit à l'échelle macroscopique ou microscopique, les molécules ne doivent pas être mises en mouvement lors des acquisitions.
- Pouvoir être étudié à température ambiante pour se rapprocher des conditions physiologiques et de pas modifier le déplacement chimique entre l'eau et les lipides (dépendant de la température).
- Ne doit pas contenir d'air car l'oxydation des lipides modifie leur composition et car les microbulles d'air génèrent des artefacts lors des acquisitions et des mesures.

Nous choisirons de ne pas contrôler la viscosité des mélanges. Ce paramètre intervient dans les mouvements moléculaires des tissus et conditionne une partie de leurs propriétés de relaxation. Elle n'est pas constante dans le corps humain en fonction des tissus considérés, et du pourcentage de graisse qu'ils contiennent. D'autre part, les tissus biologiques peuvent contenir des éléments paramagnétiques tels que le fer, le calcium, dont les effets sur la relaxation transversale ne sont pas négligeables et influencent la quantification de la graisse. Ces effets ne seront pas explorés dans cette étude car nous avons choisi de nous concentrer sur l'évaluation de l'effet du produit de contraste à base de gadolinium.

Différents modèles de fantômes sont proposés dans la littérature (72–77). Les principaux constituants sont :

- Une phase aqueuse à base d'eau pure (distillée) dans laquelle sont additionnés les divers composants hydrosolubles.
- Une phase lipidique dont le spectre de résonance magnétique doit se rapprocher le plus possible de celui de la graisse humaine : huile d'arachide, huile de soja, huile de tournesol...
- Des additifs dont le but est :
 - 1. De faciliter la miscibilité des composants avec un effet tensio-actif : dodécylsulfate de sodium (SDS, également appelé laurylsulfate de sodium), lécithine de soja...

- 2. D'homogénéiser et de figer le mélange en le solidifiant avec un produit gélifiant hydrosoluble d'origine animale (gélatine), ou végétale (agar-agar, carraghénane).
- 3. Si besoin d'ajuster la relaxivité du mélange : avec du gadolinium (74–76) ou du sulfate de cuivre (CuSO₄) (73).

Certains auteurs utilisent des constituants d'origine animale tels que la graisse d'oie et le muscle de veau (78). Ceux-ci ont des temps de relaxation propres et ont des compositions chimiques ne permettant pas de contrôler précisément les pourcentages d'eau et de graisse.

B. Protocole de construction des fantômes

Trois séries de 11 fantômes ont été construites selon le même protocole avec des concentrations de graisse allant de 0% à 100%, tous les 10% (**Figure 23**). La première série ne contenait pas produit de contraste à base de gadolinium (ØGD). La deuxième contenait du produit de contraste dilué dans l'eau à une basse concentration (BGDC) équivalente à celle que l'on retrouve dans les tissus du corps humain une fois qu'il est dilué dans le liquide extracellulaire à l'état stable (0,4 mmol/L). La troisième série en contenait une concentration élevée (HGDC) équivalente à celle que l'on retrouve lorsque le produit est dilué uniquement dans le secteur vasculaire après l'injection (1 mmol/L) (voir annexe pour les détails sur les estimations des concentrations).

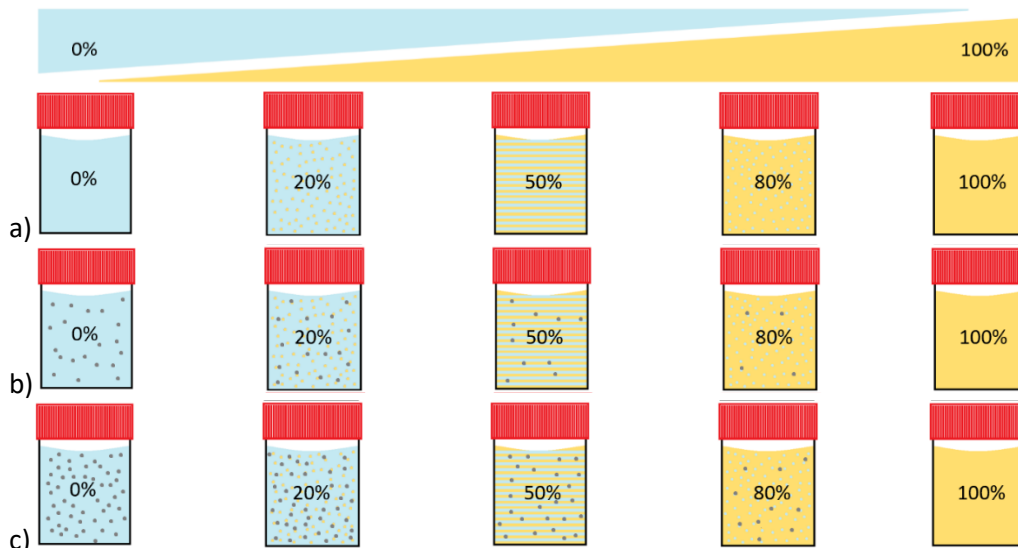


Figure 23 : Schéma de cinq des onze fantômes de chacune des trois séries : (a) sans gadolinium, (b) contenant du gadolinium à basse concentration, (c) contenant du gadolinium à haute concentration. L'eau est représentée en bleu, la graisse en jaune, et le produit de contraste par les points gris.

Les composants étaient de l'eau distillée, du laurylsulfate de sodium comme agent ionique et de l'agar-agar comme gélifiant. La graisse a été représentée par de l'huile d'arachide pour la similarité de son spectre avec celui de la graisse humaine (79). Le produit de contraste à base de gadolinium était de l'acide gadotérique (Dotarem, Gerbet, Villepinte, France).

Le protocole de fabrication des fantômes a été modifié et inspiré par (75,77). Premièrement, l'eau distillée était versée dans un bécher sur une plaque chauffante avec agitateur magnétique. Puis les quantités nécessaires d'agar-agar et de laurylsulfate de sodium ont été ajoutées pour atteindre des concentrations de respectivement 2,5 g/L et 43 mmol/L (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO). La solution a été mélangée et chauffée jusqu'à dissolution complète des produits (homogénéité à l'œil nu témoignant de la solution de l'agar-agar dans l'eau). Pour prévenir la concentration de la solution due à l'évaporation lors du chauffage, le volume d'eau distillée a été ajusté en dernier. Au dernier moment, le volume de produit de contraste a été ajouté dans le bécher avec une micropipette pour obtenir la concentration nécessaire. Pendant ce temps, l'huile d'arachide a été chauffée dans un autre bécher. Enfin, chaque solution a été versée dans différents flacons pour obtenir les proportions en volume définies entre l'eau et la graisse. Il s'agissait de flacons en plastique de 140 mL de contenance dans lesquels les volumes de mélange étaient de 100 mL. Les flacons ont été doucement agités pendant leur refroidissement pour qu'ils soient homogènes tout en prévenant la formation de bulles d'air. Ils ont ensuite été conservés à température ambiante. La conservation avant les acquisitions était limitée à 24 heures pour garantir la stabilité des fantômes. Avant les acquisitions, une agitation mécanique des fantômes était pratiquée afin d'assurer leur homogénéité, en prenant soin de ne pas incorporer d'air.

Dans chacune des trois séries, un 12^{ème} flacon d'eau distillée a servi de témoin par rapport à celui de la solution aqueuse.

C. Difficultés rencontrées

La principale contrainte à la réalisation des fantômes a été de les maintenir stables à température ambiante. Ce paramètre était principalement dépendant de la concentration en gélifiant avec des effets différents entre faible et haute concentration de graisse.

Des concentrations élevées d'agar-agar (>5g/L) produisaient des fantômes stables mais non homogènes car la phase aqueuse était solide. A faible taux de graisse, elle surnageait sur la phase aqueuse (**Figure 24-a**). A l'opposé, lorsqu'ils contenaient peu d'eau, la phase aqueuse formait des amas qui avaient tendance à sédimenter (**Figure 24-b**).

Des concentrations faibles en agar-agar (<2g/L) produisaient des fantômes homogènes et stables lorsque le taux de graisse était élevé. En revanche, lorsque les fantômes contenaient peu de graisse, les deux phases se séparaient (**Figure 24-c**). Ce phénomène pouvait apparaître lors les acquisitions et les mouvements moléculaires associés généraient des artéfacts sur les spectres en les rendant inexploitable (pics amples).

Le risque de pratiquer une agitation mécanique était d'incorporer des bulles d'air aux mélanges (**Figure 24-d**). Lorsqu'elles étaient présentes et visibles, elles diminuaient les mesures des pourcentages

de graisse en densité protonique sur les séquences IRM et elles élargissaient les pics des lipides en spectroscopie.

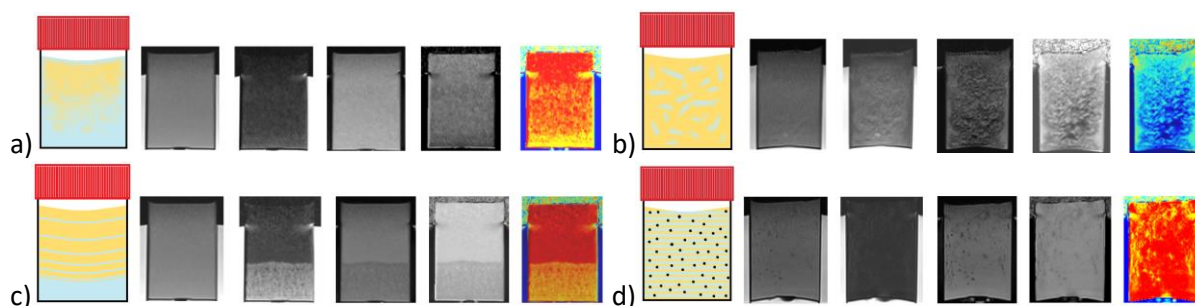


Figure 24 : Exemples de fantômes résumant les difficultés rencontrées : (a) phase aqueuse solide au-dessus de laquelle la graisse surnage, (b) des amas d'eau gélifiée sédimentés au fond du fantôme, (c) séparation des phases aqueuse et grasseuse à faible concentration en agar-agar, (d) fantôme contenant de l'air.

De gauche à droite : schémas dans lesquels la graisse est représentée en jaune, l'eau en bleu et l'air en noir. Séquences en écho de spin T2 pondérées en phase, en eau, en graisse, cartographie en densité protonique de graisse en noir et blanc puis en couleur.

La solution envisagée a été d'utiliser une concentration intermédiaire en agar-agar. Au dernier moment avant acquisition, les fantômes étaient homogénéisés mécaniquement, notamment ceux à faible taux de graisse dont les phases avaient tendance à se séparer. On s'assurait de l'absence de séparation de ces deux phases en réalisant des séquences IRM dans l'axe de la gravité en début et fin d'acquisition. L'absence d'artefact dus aux mouvements moléculaires permettait de confirmer la stabilité des mélanges par le contrôle en temps réel de la qualité des spectres. Les fantômes ne pouvaient servir qu'à une seule série de mesures car leur conservation ne permettait pas de garantir leur composition pour des acquisitions ultérieures.

II. Acquisition des images et traitement des données

A. Généralités

Les images ont été acquises sur un appareil 1,5 Tesla (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Allemagne) avec une antenne corps pour la réception du signal. Pendant les acquisitions, les fantômes de chaque série ont été disposés dans un bac d'eau à température ambiante pour favoriser l'homogénéité du champ magnétique.

Les images en coupes ont été reconstruites dans le plan coronal. Au début et à la fin des acquisitions, des plans sagittaux dans l'axe de la gravité confirmait la stabilité et l'homogénéité des fantômes (absence de sédimentation de la phase aqueuse ni de séparation des deux phases). Les images en format DICOM ont été extraites puis traitées pour obtenir des cartographies des pourcentages de graisse en densité protonique. Elles ont été lues avec le logiciel RadiAnt DICOM Viewer 4.6.9 pour réaliser les mesures au sein des régions d'intérêt tracées dans les fantômes. Les

coupes coronales à mi-hauteur des flacons ont été sélectionnées. Au sein de chaque fantôme, une région d'intérêt de même taille et de forme circulaire ($10 \pm 1 \text{ cm}^2$) a été tracée. Le pourcentage de graisse en densité protonique correspondait à la valeur moyenne des pixels de cette région d'intérêt. Ce procédé a été répété pour chaque séquence dans chacun des fantômes de chaque série.

Les séquences de spectroscopie ont consisté en des acquisitions individuelles au sein de chacun des fantômes. Les données de la spectroscopie ont été extraites en format DICOM puis traitées dans le domaine fréquentiel avec le logiciel jMRUI (version 5.2) (80) et son algorithme AMARES (81).

B. Imagerie en coupe du déplacement chimique

1. Séquences Dixon en écho de gradient

Une séquence 3D VIBE Dixon a été mise en place avec trois angles de bascule de 4° , 10° et 15° . Le temps de répétition était de 15,69 ms et six échos ont été réceptionnés aux temps suivants : 2,38 ms, 4,76 ms, 7,14 ms, 9,52 ms, 11,9 ms et 14,28 ms. Les paramètres de la séquence sont résumés dans le **Tableau 3**.

Type d'acquisition (plan de reconstruction)	3 dimensions (coronal)
Nombre de coupes	60
Épaisseur de coupe (mm)	4
Dimensions de la matrice	224 x 224
Angle de bascule ($^\circ$)	4, 10, 15
Temps de répétition (ms)	15,69
Temps d'écho (ms)	2,38 (TE1); 4,76 (TE2); 7,14 (TE3), 9,52 (TE4); 11,9 (TE5); 14,28 (TE6)
Facteur turbo	6
Moyennage	1
Suréchantillonnage	0,80
Bande passante (Hz/pixel)	1175
Résolution spatiale (mm)	1,5x1,5
Temps d'acquisition (min:sec)	0:53
Images reconstruites	Graisse Eau Pourcentage de graisse en densité protonique Pourcentage d'eau en densité protonique Cartographie du $T2^*/R2^*$

Le constructeur génère une image pour chacun des différents temps d'écho avec une pondération selon la phase dans laquelle se situaient les protons de la graisse et de l'eau. A partir de celles-ci, il construisait deux autres images pondérées selon le signal de l'eau et de celui de la graisse. Il calculait ensuite deux cartographies des pourcentages de signaux de l'eau et de la graisse en densité

protonique, et une autre pour le $R2^*$ de l'eau dans un algorithme intégrant la décroissance en $T2^*$ (58,62) (Figure 25).

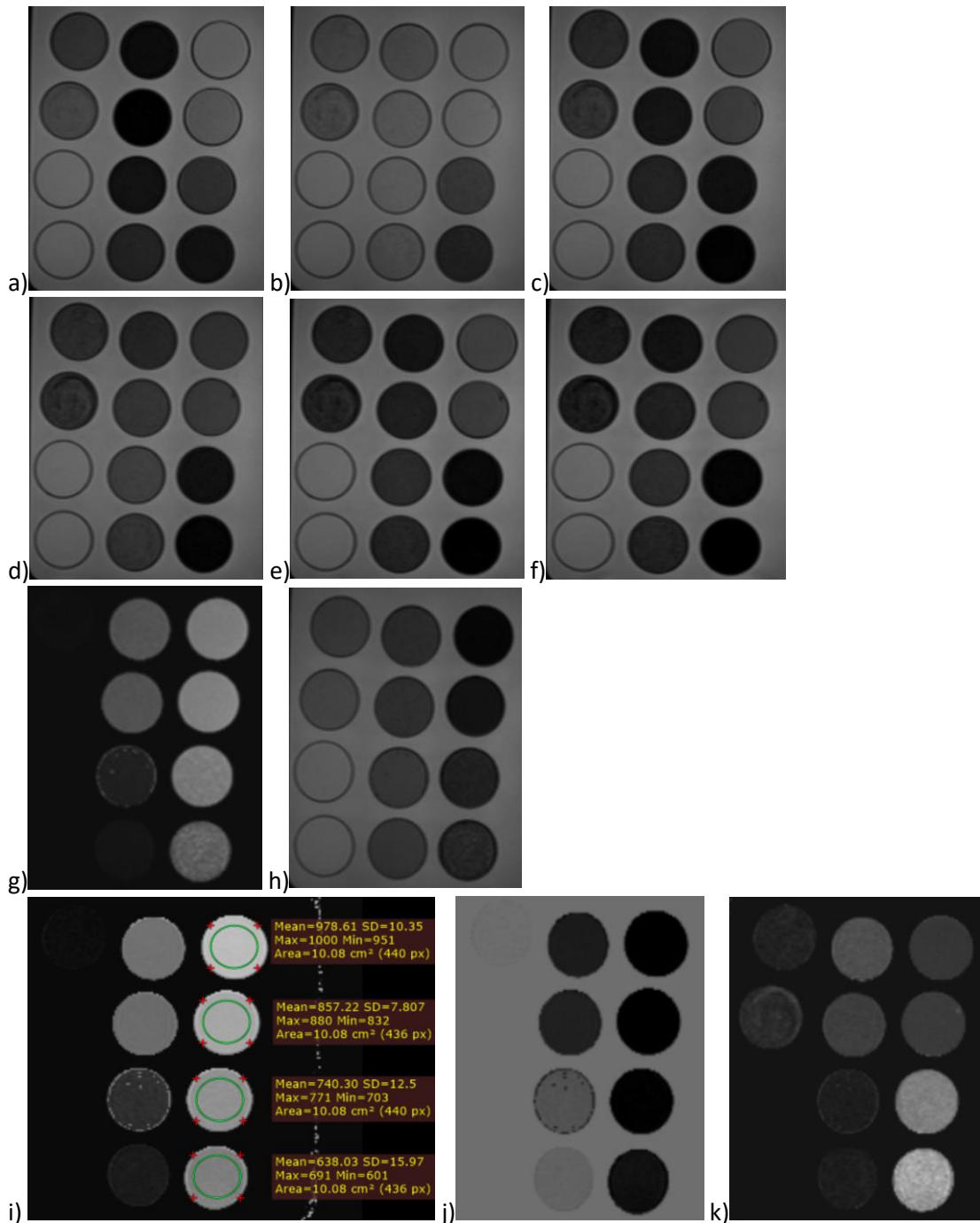


Figure 25 : Images des fantômes obtenues à partir de la séquence Dixon en écho de gradient selon les différents temps d'écho (a) 2,38 ms, (b) 4,76 ms, (c) 7,14 ms, (d) 9,52 ms, (e) 11,9 ms, (f) 14,28 ms, images reconstruites pondérées selon le signal (g) de la graisse (h) et de l'eau, cartographies des pourcentages en densité protonique (i) de la graisse avec exemple de mesures et (j) de l'eau, (k) cartographie du $R2^*$ de l'eau.

2. Séquences Dixon en écho de spin

La séquence 2D Turbo Spin Echo Dixon a été mise en place avec des pondérations T1 et T2, avec des temps de répétition variables selon les paramètres résumés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Protocole des séquences Dixon en écho de spin		
Séquence	Pondération T1	Pondération T2
Type d'acquisition (plan de reconstruction)	2 dimensions (coronal)	2 dimensions (coronal)
Nombre de coupe	8	8
Épaisseur de coupe (mm)	5	5
Dimensions de la matrice	384 x 384	384 x 384
Temps de répétition (ms)	300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650	2050, 2250, 2450, 2650, 2700, 2850, 3050, 3250, 3450, 4000
Temps d'écho (ms)	11	88
Angle de bascule (°)	150	150
Facteur turbo	3	19
Moyennage	3	3
Suréchantillonnage	0,85	0.85
Bande passante (Hz/pixel)	565	500
Résolution spatiale (mm)	0,4 x 0,4	0,4 x 0,4
Temps d'acquisitions (min:sec)	0:54 - 1:58	1:04 - 2:04
Images reconstruites	"phase" "opposition de phase" Graisse Eau	

Pour chaque séquence, le constructeur génère deux cartographies représentant le signal des protons de l'eau et de la graisse en situation de phase ($S_{IP} = S_W + S_F$) et d'opposition de phase ($S_{OP} = S_W - S_F$). A partir de ces deux cartes, deux autres images pondérées selon le signal des protons de l'eau ($S_W = (S_{IP} + S_{OP})/2$) et de ceux de la graisse ($S_F = (S_{IP} - S_{OP})/2$) étaient construites (**Figure 26**).

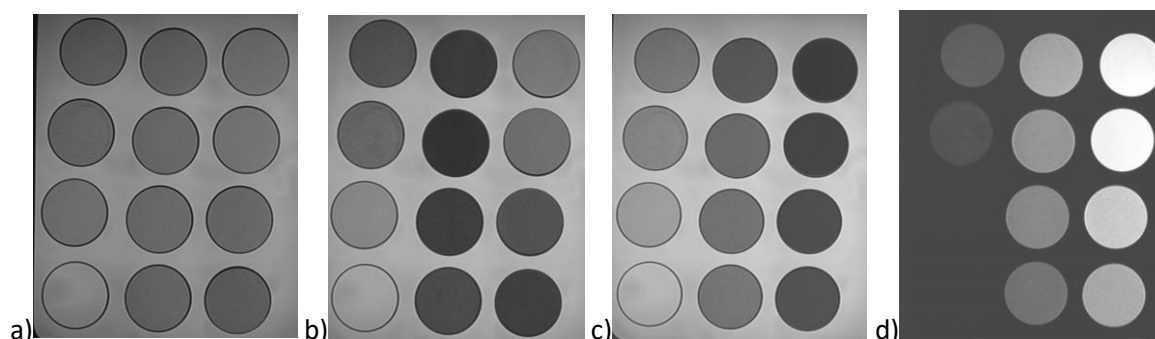
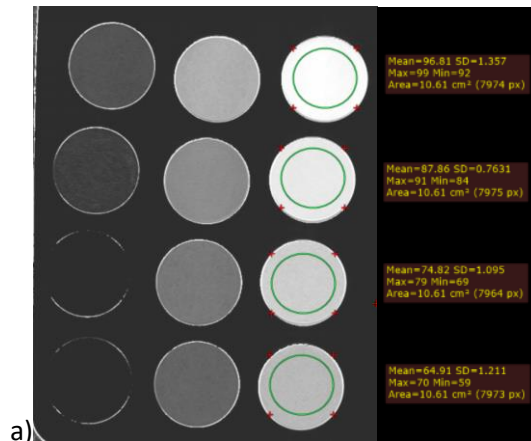


Figure 26 : Images obtenues à partir de la séquence Dixon en écho de spin : (a) « en phase » et (b) en « opposition de phase » et images reconstruites selon le signal (c) de l'eau et (d) de la graisse.

Les cartographies des pourcentages de graisse en densité protonique ont été conçues avec un programme développé en langage Matlab 2015a (MathWorks) en rapportant pixel par pixel le signal de l'image pondérée selon le signal de la graisse par rapport à celui de l'image pondérée selon le signal de l'eau (pourcentage du signal de la graisse = $100 \times (S_F / (S_W + S_F)) = 100 \times S_F / S_{IP}$). Les mesures ont été déterminées comme décrit plus haut (**Figure 24**).



a)

Figure 27 : Cartographie du pourcentage de graisse en densité protonique obtenu à partir de la séquence en écho de spin en pondération T2 avec exemple de mesures.

C. Spectroscopie par résonance magnétique protonique

1. Séquences PRESS avec temps d'écho fixe de 30 ms

La séquences monovoxel PRESS a été mise en place avec un temps d'écho de 30 ms, un temps de répétition de 5000 ms, avec 16 excitations, sans technique de suppression de l'eau ni de la graisse. Après homogénéisation du champ magnétique, les spectres ont été acquis séparément dans des voxels de 12x12x12 mm placés au centre de chaque fantôme. Le temps d'acquisition était de 1 minute et 40 secondes par voxel.

Les spectres permettaient de reconnaître un pic pour l'eau à 4,7 ppm, et entre un et quatre pics pour la graisse dans notre cas (le principal étant toujours celui du méthylène à 1,3 ppm). En les identifiant et en rapportant les amplitudes des pics de la graisse à celle du pic de l'eau, les pourcentages de graisse en densité protonique ont été calculés (**Figure 28**). Dans les fantômes à faible concentration de graisse, seul le pic du méthylène était présent en plus du pic de l'eau, alors que jusqu'à quatre pics des lipides étaient identifiables pour les concentrations plus élevées.

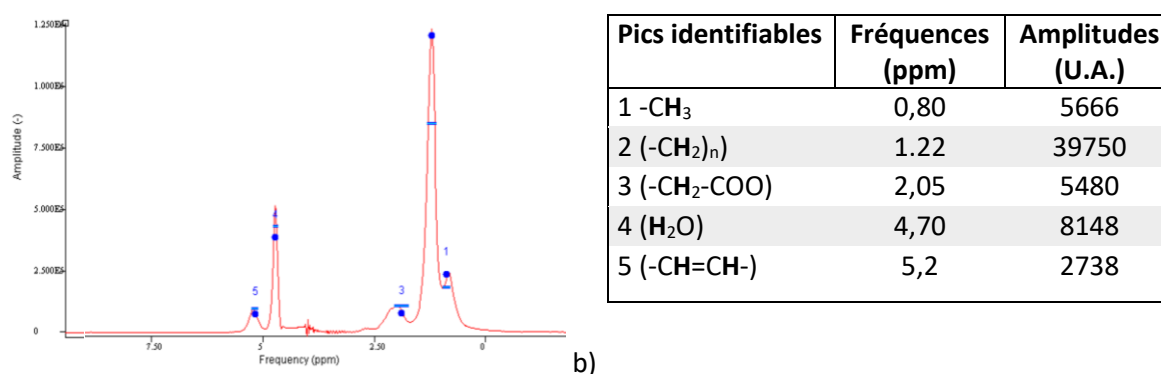


Figure 28 : Mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec la séquence PRESS à temps d'écho unique de 30 ms : (a) Spectre d'un fantôme contenant 90% de graisse sans gadolinium dans lequel on identifie le pic de l'eau à 4,7 ppm et quatre pics pour la graisse. (b) Tableau rapportant les fréquences de chaque pic en ppm et leurs amplitudes. La mesure du pourcentage de graisse en densité protonique dans ce fantôme était de 86,8%.

2. Séquences STEAM multi-écho avec correction par les T2 de l'eau et de la graisse

Les spectres ont été acquis séparément dans des voxels de 30x30x30 mm placés au centre de chaque fantôme pour un temps d'acquisition total de 15 secondes par séquence HISTO (5 échos à partir de séquences STEAM aux temps d'écho suivants : 12, 24, 36, 48 et 72 ms). Les mesures issues de la séquence HISTO avec traitement automatisé par le constructeur n'ont pas pu être utilisées car le spectre correspondant au temps d'écho le plus court était sujet à des artefacts. Les gradients d'encodages plus puissants nécessaires aux temps d'écho courts entraînent des vibrations des flacons lors des acquisitions à l'origine d'artefacts. Les pics de l'eau sur les spectres à 12 ms étaient

d'amplitudes inférieures à celles des autres spectres plus tardifs. Cela se traduisait par une majoration du calcul des pourcentages de graisse en densité protonique (**Figure 29**).

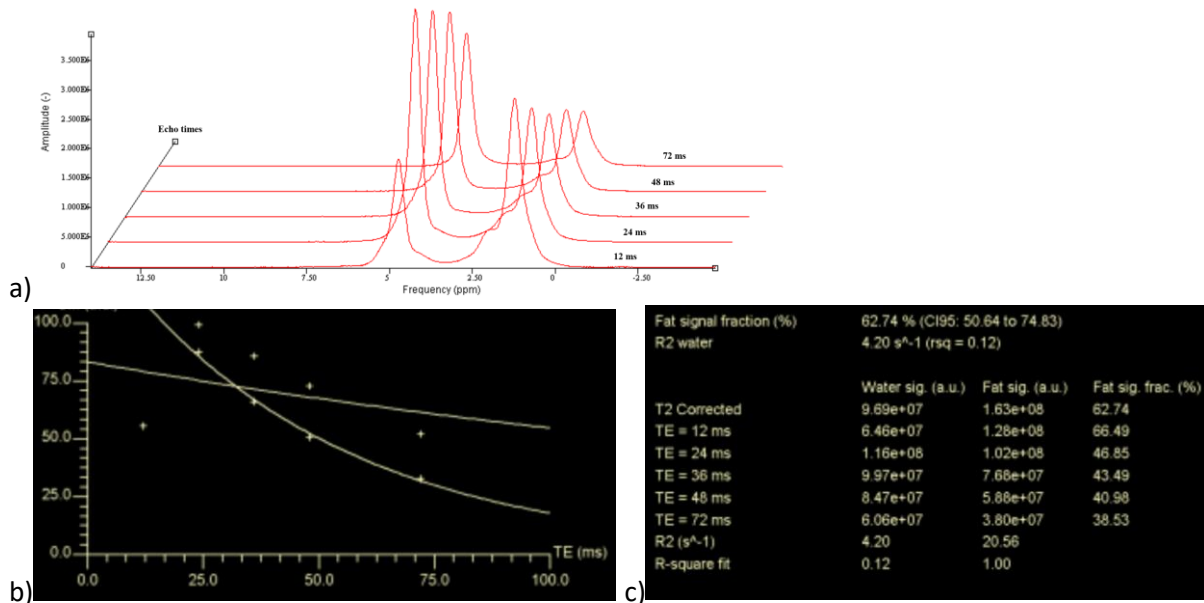


Figure 29 : Exemple des artefacts sur les temps d'écho courts de la mesure automatisée avec correction selon les T2 de l'eau et du méthylène (a) Spectres obtenus à partir d'un fantôme contenant 50 % de graisse dans lequel l'amplitude du pic de l'eau à 12 ms est plus basse que sur les temps d'écho suivants. (b) Graphique et (c) tableau des mesures automatisées du constructeur dans lesquels le pourcentage de graisse en densité protonique corrigé est surestimé à 62,7% car la courbe de décroissance du signal de l'eau est biaisée par le pic de l'eau de 12 ms.

Pour réaliser les mesures corrigées selon les T2 de l'eau et de la graisse, les spectres de 24, 36, 48 et 72 ms de temps d'écho ont été traités avec jMRUI. Les amplitudes des pics de l'eau et du méthylène ont été relevées pour chaque temps d'écho d'une séquence réalisée au sein d'un même fantôme. Leurs décroissances ont été modélisées par une équation mono-exponentiel de type :

$$S_{TE} = S_0 e^{-R_2 TE}$$

A partir de ce modèle, les amplitudes à TE = 0 ms du signal de l'eau (S_{0-W}) et du méthylène (S_{0-F}) ont été calculées. Le pourcentage de graisse en densité protonique corrigé par les T2 de l'eau et de la graisse correspondait à (**Figure 30**) :

$$PGDP(\%) = 100 \frac{S_{0-F}}{S_{0-F} + S_{0-W}}$$

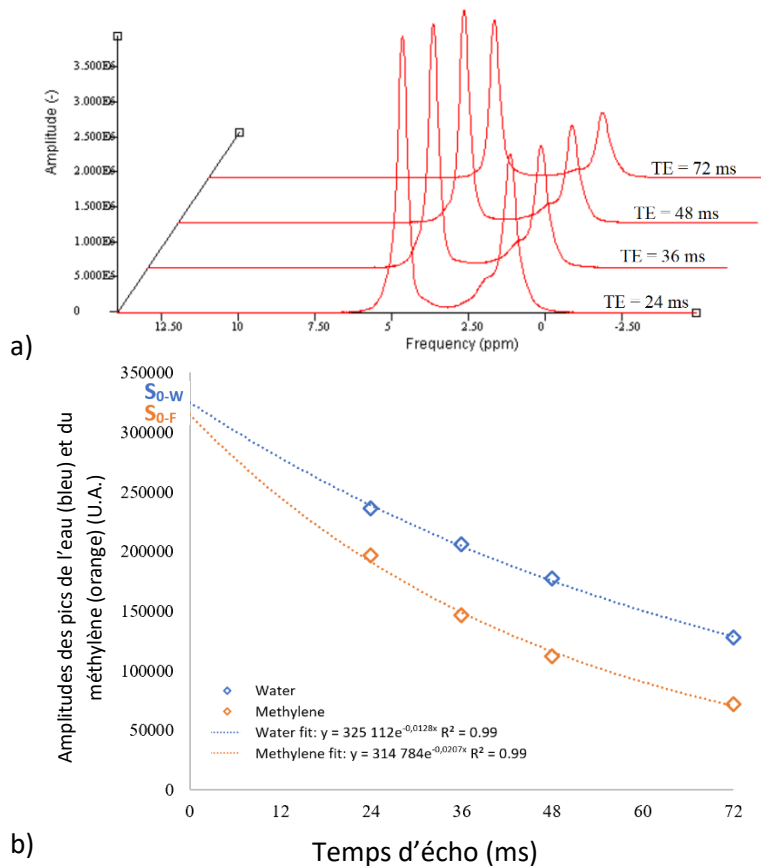


Figure 30 : Mesure du pourcentage de graisse en densité protonique en spectroscopie avec correction selon les T2 de l'eau et du méthylène : (a) Spectres obtenus à partir d'un fantôme contenant 50 % de graisse dont les amplitudes ont été reportées dans (b) un graphique permettant de modéliser les décroissances en T2 de l'eau et du méthylène (courbes en pointillés) et d'effectuer la correction du pourcentage de graisse en densité protonique qui est calculé à 49,2%.

III. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec XLSTAT (version 2019.3.1, Addinsoft, Paris, France). Les concentrations volumiques en graisse ont été considérées comme le gold standard pour les mesures et ont servi de références pour les pourcentages de graisse en densité protonique.

Les corrélations entre les mesures et les références ont été évaluées par régression linéaire simple avec calcul des coefficients de Pearson. Elles ont été considérées comme fortes pour $r > 0,80$, modérées entre 0,8 et 0,5 et faibles en dessous de $r < 0,5$ (82). La significativité a été retenue pour des valeurs de $p < 0,05$.

Les biais moyens et leurs écarts types ont été calculés par la méthode de Bland-Altman (83).

IV. Résultats

À partir de toutes les séquences réalisées, les pourcentages de graisse en densité protonique mesurée étaient fortement et significativement corrélés aux valeurs de références ($r \geq 0,89$, $p < 0,001$).

A. Imagerie en coupe du déplacement chimique

1. Séquences Dixon en écho de gradient

En l'absence de gadolinium, les références ont été surestimées par les mesures avec un biais moyen de $+8,7 \pm 6,5\%$. Elles étaient sous-estimées dans les séries de fantômes contenant du gadolinium à basse ($-8,6 \pm 7,8\%$) et à haute concentration ($-10,8 \pm 10,0\%$) (**Figure 31-a**).

La relation entre les mesures et les valeurs de référence ne répondait pas à une relation linéaire ni à une loi polynomiale car les elles étaient d'autant plus proches que la concentration volumique en graisse des fantômes se rapprochait de 50%.

L'augmentation des mesures était corrélée à celle de l'angle de bascule ($r \geq 0,89$) mais l'étude avec uniquement trois angles n'a pas permis d'atteindre le seuil de significativité ($p > 0,05$). Dans la série de fantômes sans gadolinium, l'effet de l'angle de bascule était majeur, avec des biais moyens passant de $-8,3 \pm 8,1\%$ à $+20,9 \pm 12,4\%$ entre 4° et 15° d'angle de bascule, et une valeur intermédiaire de $+13,4 \pm 7,8\%$ à 10° . Entre 4° et 15° , la différence entre les biais moyens était moins importante dans la série de fantômes contenant du gadolinium à basse concentration (de $-10,3 \pm 9,9\%$ à $-6,6 \pm 6,2\%$ respectivement). Elle était presque négligeable en présence de gadolinium à haute concentration (de $-10,9 \pm 9,7\%$ à $-10,7 \pm 10,2\%$ respectivement) (**Figure 31-b**). Ainsi, les mesures étaient d'une part majorées par l'augmentation de l'angle de bascule, et d'autre part diminuées par la présence de gadolinium. L'influence de l'angle de bascule était minimisée en présence de gadolinium et ce d'autant plus que la concentration était élevée.

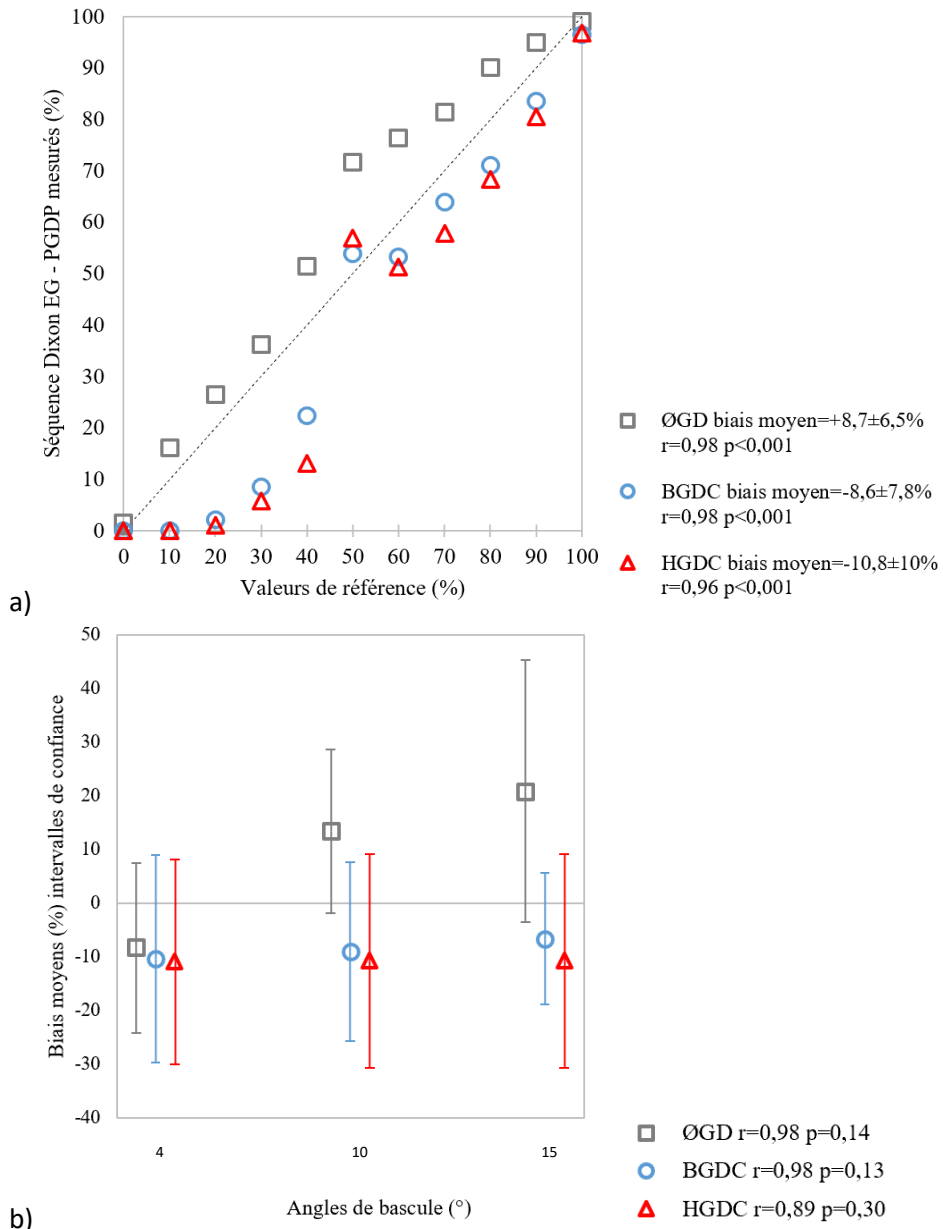


Figure 31 : Pourcentages de graisse en densité protoniques obtenus à partir de la séquence Dixon en écho de gradient et effet de l'angle de bascule. **(a)** Moyennes des mesures déterminées par les trois angles de bascule pour chaque série de fantômes. **(b)** Biais moyens et intervalles de confiance à 95% entre les mesures obtenues pour chaque angle de bascule dans chaque série et les valeurs de référence.

2. Séquences Dixon en écho de spin

En pondération T1, les références ont été surestimées en l'absence de gadolinium avec un biais moyen de $+16,3 \pm 14,7\%$. Les mesures les plus proches des références étaient obtenues en présence de gadolinium à basse concentration ($-1,3 \pm 2,5\%$). En présence de gadolinium à haute concentration, les pourcentages de graisses en densité protonique sous-estimaient les valeurs ($-8,0 \pm 3,2\%$) (**Figure 32-a**).

En pondération T2, les mesures des pourcentages de graisse en densité protoniques se rapprochaient le plus des valeurs de référence en l'absence de gadolinium avec un biais moyen de $-1,7 \pm 1,9\%$. Elles étaient sous-estimées en présence de gadolinium que la concentration soit basse ou élevée ($-9,9 \pm 5,2\%$ et $-8,9 \pm 4,2\%$ respectivement) (**Figure 32-b**).

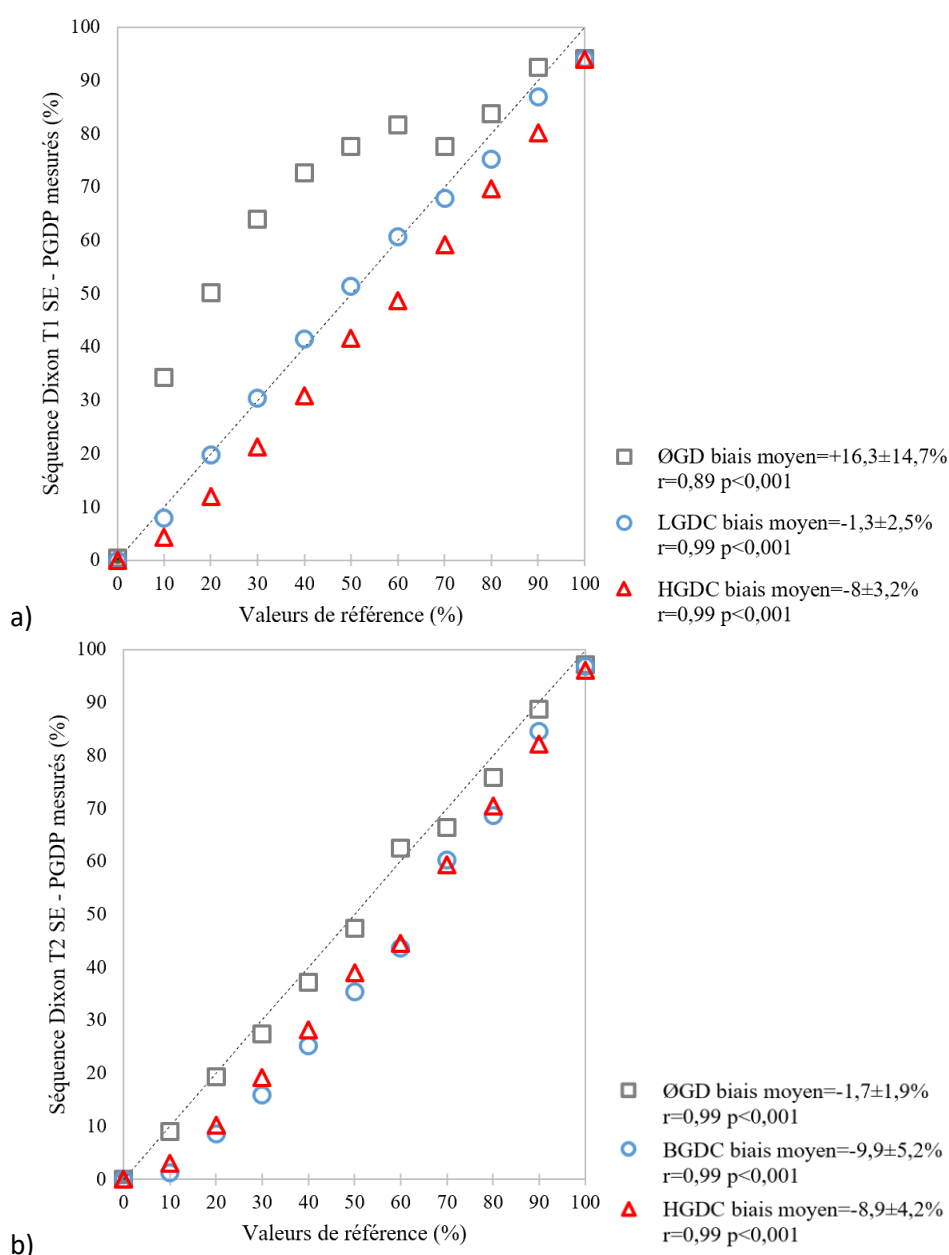


Figure 32 : Pourcentages de graisse en densité protoniques obtenus à partir de la séquence Dixon en écho de spin. Moyennes des mesures déterminées pour chaque série de fantômes par (a) les sept temps de répétition de la pondération T1 et (b) et les dix temps de répétition pour la pondération T2.

Mise à part lorsqu'elles étaient effectuées à partir d'une pondération T2 en présence de gadolinium à haute concentration, les mesures étaient fortement, et négativement corrélées au temps de répétition de manière significative ($r \leq -0,85$, $p < 0,05$). En d'autres termes, l'allongement du temps de répétition induisait une diminution des mesures. Cet effet de prédominait dans les fantômes ne contenant pas de gadolinium (**Figures 33a-33b**). La variation en rapport avec le temps de répétition était peu marquée, de l'ordre 6% des biais moyens au maximum entre durées testées au sein d'une séquence pour une même série de fantômes.

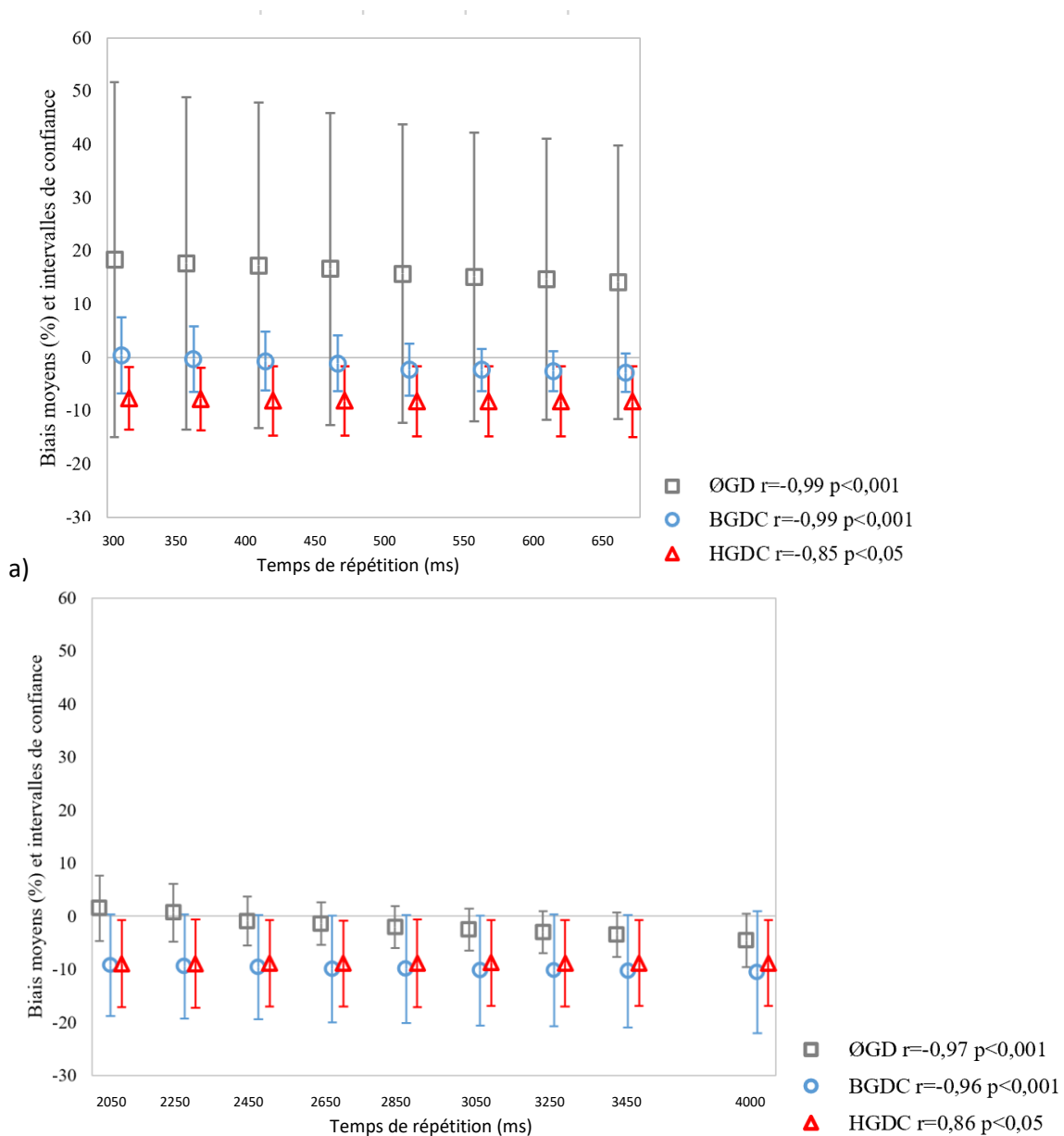


Figure 33 : Effet du temps de répétition sur les séquences en écho de spin : Biais moyens des mesures de pourcentages de graisse en densité protonique obtenus à partir des différents temps de répétition de la séquence Dixon en écho de spin **(a)** pour la pondération T1 et **(b)** pour la pondération T2.

B. Spectroscopie par résonance magnétique protonique

1. Séquences PRESS avec temps d'écho fixe de 30 ms

Les pourcentages de graisse en densité protoniques obtenus à partir de la séquence PRESS étaient proches des références avec des biais moyens de $-6.8 \pm 2.1\%$ dans la série de fantômes sans gadolinium, $-8,7 \pm 3,5\%$ en présence de gadolinium à faible concentration, et $-7,4 \pm 2,1\%$ à haute concentration (**Figure 34**).

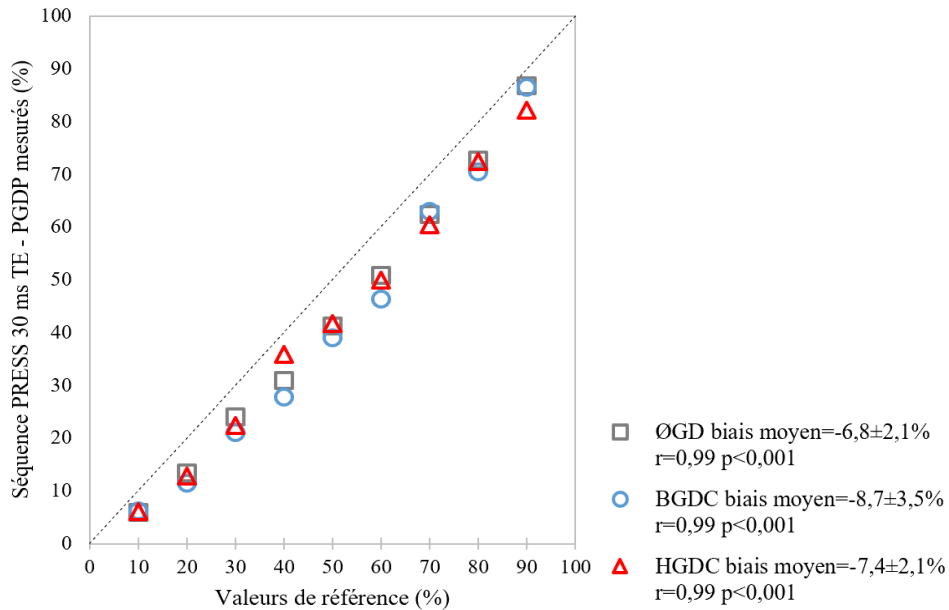


Figure 34 : Pourcentages de graisse en densité protoniques mesurés à partir de la séquence PRESS avec un temps d'écho de 30 ms dans chacune des séries de fantômes.

2. Séquences STEAM multi-écho avec correction par les T2 de l'eau et de la graisse

Les mesures les plus justes ont été obtenues dans la série sans gadolinium avec un biais moyen de $-2,1 \pm 1,9\%$. Elles sous estimaient les références en présence de gadolinium dans les séries avec basse haute concentrations avec des biais moyens de $-7,8\%$ (respectivement $\pm 2,6\%$ et $\pm 2,3\%$) (**Figure 35**).

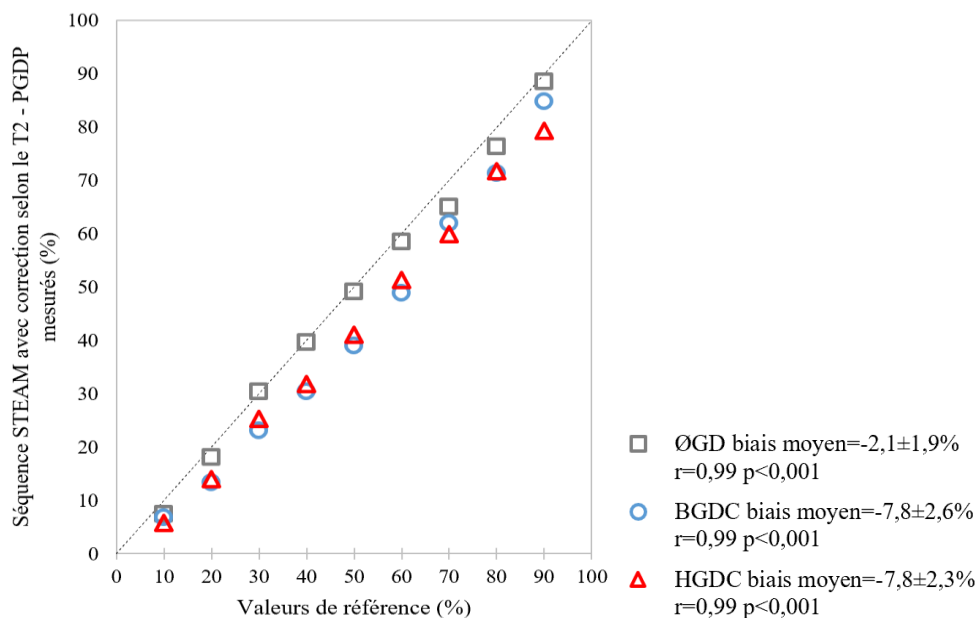


Figure 35 : Pourcentages de graisse en densité protonique mesurés à partir des séquences STEAM avec correction selon les T2 de la graisse et de l'eau, dans chacune des séries de fantômes.

3. Influence du temps d'écho

Les pourcentages de graisse en densité protonique étaient fortement, significativement et négativement corrélés au temps d'écho ($r = -0,96$, $p < 0,05$). Les mesures se rapprochaient des valeurs de référence avec le raccourcissement du temps d'écho (**Figure 36**).

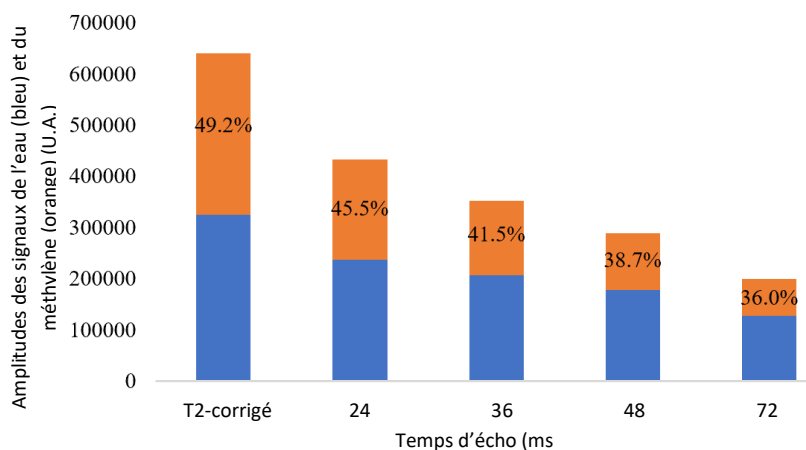


Figure 36 : Influence du temps d'écho sur les pourcentages de graisse en densité protonique mesurés pour chaque spectre des séquences STEAM et avec correction du T2, dans un fantôme contenant 50% de graisse sans produit de contraste gadoliné. Avec le raccourcissement du temps d'écho les mesures se rapprochent de la valeur de référence de 50% du fantôme.

V. Discussion

La résonance magnétique nucléaire du proton est la méthode non invasive la plus adaptée à la quantification de la graisse des tissus biologiques. Cependant, le pourcentage de graisse en densité protonique obtenu, dépend du type d'acquisition du signal, et est influencé à la fois par les paramètres des séquences et par l'utilisation de produit de contraste à base de gadolinium.

A partir des séquences Dixon en écho de gradient en IRM, nous avons observé d'importantes variations avec des biais moyens allant de +21% à -11% entre les mesures et les valeurs de référence. La diminution de l'angle de bascule abaissait les mesures du pourcentage de graisse en densité protonique, de même que la présence de gadolinium. La réduction des mesures avec celle de l'angle de bascule était prépondérante en l'absence de gadolinium alors que les mesures réalisées sur les fantômes contenant du gadolinium à basse et haute concentrations étaient peu affectées. Ces phénomènes sont bien connus en imagerie hépatique car le biais T1 qui apparaît avec les angles de bascule élevés surestime la stéatose (84–86). Pour la quantification de la graisse intramusculaire, Noble et al. recommandent d'utiliser des angles de bascule bas pour les mêmes raisons (87).

Les pourcentages de graisse en densité protonique obtenus par les séquences Dixon en écho de spin étaient les plus proches des références dans la série de fantômes contenant du gadolinium à faible concentration pour la pondération T1 et dans celle sans gadolinium pour la pondération T2. Cet aspect est intéressant car ces séquences correspondent aux situations les plus répandues en pratique pour leur capacité à supprimer de manière robuste le signal de la graisse. Elles permettent de mettre en évidence le rehaussement pour la première et les phénomènes œdémateux ou inflammatoires pour la seconde. Ces séquences peuvent ainsi être retraitées à posteriori pour permettre la quantification de la graisse dans les organes d'intérêt notamment dans le cadre de l'étude de la moelle osseuse et du myélome (88).

L'effet du raccourcissement du temps de répétition en écho de spin au même titre que celui de l'augmentation de l'angle de bascule en écho de gradient favorise le signal de la graisse par l'effet T1. Le temps de répétition et le temps d'écho sont les paramètres qui définissent la pondération d'une séquence en écho de spin. En raccourcissant le temps de répétition, le signal des substances à T1 courts comme la graisse est favorisé, ce qui majore les mesures des pourcentages de graisse en densité protonique (84,87). Cela s'observe pour les deux pondérations notamment en l'absence de gadolinium.

La spectroscopie par résonance magnétique est considérée comme la référence pour la quantification de la graisse, et sert souvent de gold standard dans les études sur le sujet. Elle est la seule à permettre de manière non invasive une appréciation du contenu en lipide d'un point de vue qualitatif, dont l'intérêt a été démontré dans l'ostéoporose (48,89,90) ou en imagerie cardiaque (7,91). En revanche, cette technique ne s'applique qu'au volume d'étude et n'est pas adaptée aux pathologies

dans lesquelles la répartition de la graisse est hétérogène. D'après notre étude, la séquence la plus adaptée pour la mesure du pourcentage de graisse en densité protonique est celle qui effectue une correction selon le T2 avec un biais moyen de -1.9%. Avec la séquence PRESS et un temps d'écho de 30 ms, les valeurs de références étaient sous estimées avec des biais moyens proches entre les séries compris entre -7% à -9%. Les mesures étaient d'autant plus proches des références que le temps d'écho était court. Cela s'explique par le fait que les paramètres des séquences utilisées recueillent un signal dépendant des T2 des éléments étudiés (temps de répétition >> 2000ms). Le temps de relaxation T2 de la graisse étant plus court que celui de l'eau, l'amplitude de son signal décroît plus rapidement que celle de l'eau. Les pourcentages de graisse en densité protonique sont donc diminués par l'allongement du temps d'écho et cette observation justifie l'utilisation d'une correction selon la décroissance en T2 de l'eau et de la graisse. Cette correction est d'autant plus nécessaire dans les tissus comme le foie et l'os dans lesquels la présence de fer et de calcium diminuent leurs T2 (51,89), mais elle reste influencée par la présence de gadolinium. Il est possible de la mettre en place avec des spectres issus de séquences STEAM ou PRESS, bien que la séquence PRESS donne des mesures plus élevées du pourcentage de graisse en densité protonique (92). La séquence STEAM est à privilégier car elle est moins susceptible aux effets de couplage J qui affectent les pics de la graisse et qui peuvent être à l'origine d'erreurs de mesure (92,93). Elle autorise des temps d'échos plus courts ce qui est intéressant lorsque le T2 de l'eau est réduit comme dans l'os ou le foie (93). Nous avons également observé que les mesures corrigées automatisées pouvaient être biaisées par des artéfacts que l'on peut identifier en vérifiant la qualité des spectres.

La réduction des temps de relaxation T1 et T2 par les chélates de gadolinium influence l'intensité du signal selon une relation non linéaire qui dépend de leur concentration. Nous avons vu que l'intensité du signal de l'eau croît dans un premier temps avec la concentration en produit de contraste, pour atteindre un pic, puis diminue jusqu'à des valeurs inférieures au seuil initial (cette observation n'est pas valable pour tous les tissus). La concentration correspondant à ce pic dépend de la molécule en question, de l'intensité du champ magnétique, et est d'autant plus élevée que les temps d'écho et/ou de répétition sont courts (69,70). Pour les séquences en écho de gradient et en écho de spin pondérées T1, l'augmentation relative du signal de l'eau par rapport à celui de la graisse explique la diminution des mesures de pourcentages de graisse en densité protonique avec l'augmentation de la concentration en gadolinium entre les trois séries de fantômes. En revanche, en écho de spin avec la pondération T2, nous avons obtenu les mesures les plus basses dans la série contenant du gadolinium à faible concentration. Cela peut s'expliquer par l'apparition de l'effet négatif du gadolinium qui fait décroître l'intensité du signal de l'eau au-delà d'un certain seuil (situé entre 0,4 et 1 mmol/L) et induit une ascension des mesures dans la série de fantômes à haute concentration.

Les études en imagerie hépatique *in vivo* avec des séquences Dixon en écho de gradient sont concordantes avec nos résultats. Elles mettent en évidence une surestimation de la stéatose avec

l'utilisation d'angles de bascule élevés, cette dernière étant compensée par l'effet du gadolinium (84,85). Cependant, l'influence du gadolinium semble dépendre de l'intensité du champ magnétique. En effet, si avec l'utilisation de faibles angles de bascule, la mesure de la stéatose n'est pas modifiée par le gadolinium à 1,5T (84,86), les pourcentages de graisse en densité protonique de fantômes sont abaissés à 3T (76).

Notre modèle de fantômes représente la principale limite à cette étude car ceux-ci ne reflètent pas les conditions *in vivo*. Chaque tissu ayant des temps de relaxation longitudinale et transversale propres ainsi qu'une différente réponse au gadolinium, un modèle devrait être développé pour étudier la quantification de la graisse dans chacun d'entre eux (70). Nous n'avons pas pu contrôler la viscosité des mélanges eau/graisse même si ce paramètre conditionne les propriétés magnétiques des milieux. De même, ce modèle n'intègre pas les phénomènes de susceptibilité magnétique que l'on retrouve dans le foie avec le fer, ou dans l'os avec le calcium. Ces derniers accélèrent la chute du signal en T2/T2* qui est corrélée à la densité minérale osseuse (89), et à la surcharge hépatique en fer (51). La comparaison des performances de quantification de la graisse par résonance magnétique pourrait être appréciée avec des modèles de fantômes reproduisant ces conditions tels que ceux développés dans l'étude de Hines et al. qui contiennent du fer (77), ceux utilisant une structure porteuse d'os trabéculaire dans l'étude de Gee et al. (94), ou ceux composés de fragments d'os dans un mélange d'eau et de graisse dans l'étude de Bray et al. (88).

Dans cette étude, les mesures ont été pratiquées sur une échelle de concentrations allant de 0% à 100%. La plupart des études de la littérature réalisent les mesures des pourcentages de graisse dans la fourchette de concentrations qui concerne l'organe auquel elles s'intéressent et cet élément est à prendre en compte car cela modifie la valeur de l'erreur systématique. D'autre part, la spectroscopie sert souvent de référence avec des séquences dont les paramètres et les modalités de traitement des spectres sont variables. Ces éléments limitent les comparaisons entre les études notamment en cas d'utilisation de temps d'écho uniques différents, et est une des raisons pour laquelle peut recommander de pratiquer une correction par les T2 de l'eau et de la graisse pour s'en affranchir.

THESE SOUTENUE PAR Mr ATTANE Grégoire

CONCLUSIONS

Nous avons mené une étude sur des fantômes avec comme objectif principal de comparer les performances de la résonance magnétique nucléaire pour la mesure du pourcentage de graisse en densité protonique à partir des séquences disponibles d'imagerie en coupe et de spectroscopie. L'objectif secondaire était d'évaluer l'effet des paramètres modifiables en routine sur ces séquences et l'influence du produit de contraste à base de gadolinium.

Nous avons observé d'importantes variations entre les mesures issues des différentes séquences pratiquées pour un même pourcentage de graisse volumique. Celles-ci étaient toujours fortement corrélées avec les valeurs de référence pour une même séquence. Ces éléments indiquent que pour pouvoir comparer des pourcentages de graisse en densité protonique issus de différents examens, le type de séquence utilisé et ses paramètres doivent être constants.

En imagerie en coupe, les séquences Dixon réalisées en routine présentent l'avantage de pouvoir être traitées à posteriori pour quantifier la graisse. En écho de gradient, l'angle de bascule doit être le plus bas possible pour minimiser le biais T1 qui peut surestimer les pourcentages de graisse de manière importante. En écho de spin, les mesures ont montré les biais moyens les plus faibles dans les séries de fantômes à concentration basse en gadolinium pour la pondération T1 et sans gadolinium pour la pondération T2. La variation en rapport avec le temps de répétition était peu marquée et prédominait en l'absence de gadolinium.

En spectroscopie, les mesures étaient plus proches des références avec correction par les T2 de l'eau et de la graisse. Cette méthode paraît plus reproductible que les séquences à temps d'écho unique dans lesquelles l'allongement du temps d'écho diminuait les mesures.

Les produits de contraste à base de gadolinium entraînaient de manière générale une diminution des mesures des pourcentages de graisse en densité protonique aux concentrations physiologiques. Quelle que soit la technique de résonance magnétique utilisée, la concentration en gadolinium d'un tissu et donc son influence sur les mesures dans les pixels/voxels d'intérêts ne peut être évaluée. En écho de gradient et en écho de spin pondérée T1 en présence de gadolinium, les mesures étaient plus proches des valeurs de référence, cependant l'absence de contrôle de la concentration du produit de contraste pose la question de la reproductibilité des mesures dans ces conditions.

Le Président du jury,



Pr. F. ROUFF

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 17 Aout 2020

Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

1. Fahy E, Subramaniam S, Murphy RC, Nishijima M, Raetz CRH, Shimizu T, et al. Update of the lipid map comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* 2009;50(Supplement):9-14.
2. Morris EV, Edwards CM. Bone marrow adipose tissue: a new player in cancer metastasis to bone. *Front Endocrinol.* 2016;7(90).
3. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan M. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments : Understanding the pathogenesis of multiple myeloma. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1364(1):32-51.
4. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue : an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191-200.
5. Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y, Czernik PJ, Lecka-Czernik B. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone.* 2012;50(2):546-52.
6. Jos F. Structure and function of bone marrow adipocytes. *Compr Physiol.* 2018;8:35.
7. Meisamy S, Hines C, Hamilton G, Sirlin C, McKenzie C, Yu H, et al. Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2*-corrected MR Imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR Spectroscopy. *Radiology.* 2011;258(3):767-75.
8. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. 2001;165–171:2.
9. Latifoltojar A, Hall-Craggs M, Rabin N, Popat R, Bainbridge A, Dikaios N, et al. Whole body magnetic resonance imaging in newly diagnosed multiple myeloma: early changes in lesional signal fat fraction predict disease response. *Br J Haematol.* 2017;176(2):222-33.
10. Yoo H, Hong S, Kim D, Choi J, Chae H, Jeong BM, et al. Measurement of fat content in vertebral marrow using a modified dixon sequence to differentiate benign from malignant processes: Measuring Fat Content in Vertebral Marrow. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(5):1534-44.
11. Liu C, Redheuil A, Ouwerkerk R, Lima JAC, Bluemke DA. Myocardial fat quantification in humans: evaluation by two-point water-fat imaging and localized proton spectroscopy. *Magn Reson Med.* 2010;63(4):892-901.
12. Hamrick MW, McGee-Lawrence ME, Frechette DM. Fatty infiltration of skeletal muscle: mechanisms and comparisons with bone marrow adiposity. *Front Endocrinol.* 2016;7(69).
13. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Pedersen SJ. Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000399.
14. Tolan DJM, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR Enterographic Manifestations of small bowel crohn disease. *RadioGraphics.* 2010;30(2):367-84.
15. Drevelegas A, Pilavaki M, Chourmouzi D. Lipomatous tumors of soft tissue: MR appearance with histological correlation. *Eur J Radiol.* 2004;50(3):257-67.
16. Chung L, Lagman C, Duong C, Nagasawa D, Tucker A, Yong W, et al. Dermoid cyst of the prepontine cistern and Meckel's cave: illustrative case and systematic review. *J Neurol Surg Part B Skull Base.* 2018;79(02):139-50.
17. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *RadioGraphics.* 2001;21(2):475-90.
18. Vos N, Oyen R. Renal angiomyolipoma: the good, the bad, and the ugly. *J Belg Soc Radiol.* 2018;102(1):41.
19. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, Lewis JS, Shirkhoda A, Farooki A, et al. Adrenal masses: MR Imaging features with pathologic porrelation. *RadioGraphics.* 2004;24(supplement):S73-86.

20. Legman P, Bonnin-Fayet P, Convard JP, Seguin G. Echographie. 4ème édition. Elsevier Masson; 2009. 334 p. (Imagerie médicale Formation).
21. Boynard M. Bases physiques et technologiques de l'échographie ultrasonore. EMC - Radiol Imag Médicale - Principes Tech - Radioprot. 2006;1(1):1-22.
22. Smereczyński A, Kołaczyk K. Intra-abdominal fat. Part I. The images of the adipose tissue localized beyond organs. J Ultrason. 2015;15(62):318-25.
23. Wagner DR. Ultrasound as a tool to assess body fat. J Obes. 2013;2013:1-9.
24. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol. 2009;51(3):433-45.
25. Wall LB, Teefey SA, Middleton WD, Dahiya N, Steger-May K, Kim HM, et al. Diagnostic performance and reliability of ultrasonography for fatty degeneration of the rotator cuff muscles. J Bone Jt Surg- Am Vol. 2012;94(12):e83(1-9).
26. Régent D, Lisbona A, Masson F, Noël A. Scanner et rayons X. Elsevier Masson. 2013. 178 p. (Imagerie médicale Formation).
27. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. Am J Physiol-Endocrinol Metab. 1996;271(6):E941-51.
28. Wang Z, Heymsfield SB, Chen Z, Zhu S, Pierson R. Estimation of percentage body fat by dual-energy x-ray absorptiometry: evaluation by in vivo human elemental composition. Phys Med Biol. 2010;55(9):2619-35.
29. Hans D, Slosman D. Absorptiométrie biphotonique à rayons X et composition corporelle : mise au point. Rev Med Suisse. 2002;2:22530.
30. Ryckman EM, Summers RM, Liu J, Del Rio AM, Pickhardt PJ. Visceral fat quantification in asymptomatic adults using abdominal CT: is it predictive of future cardiac events? Abdom Imaging. 2015;40(1):222-6.
31. Kramer H, Pickhardt PJ, Kliewer MA, Hernando D, Chen GH, Zagzebski JA, et al. Accuracy of liver fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: prospective comparison with MR spectroscopy. Am J Roentgenol. 2017;208(1):92-100.
32. Bley TA, Wieben O, François CJ, Brittain JH, Reeder SB. Fat and water magnetic resonance imaging: Fat and Water MRI. J Magn Reson Imaging. 2010;31(1):4-18.
33. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
34. Reagan MR, Rosen CJ. Navigating the bone marrow niche: translational insights and cancer-driven dysfunction. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(3):154-68.
35. Falank C, Fairfield H, Reagan MR. Signaling interplay between bone marrow adipose tissue and multiple myeloma cells. Front Endocrinol. 2016;7(67).
36. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: an update. World J Radiol. 2015;7(8):202-11.
37. Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. Am J Roentgenol. 1996;167(4):1029-36.
38. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR, Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. Eur J Radiol. 2005;55(1):56-63.
39. Durie BGM. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. Eur J Cancer. 2006;42(11):1539-43.

40. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging*. 2016;7(4):553-69.
41. Bray TJP, Singh S, Latifoltojar A, Rajesparan K, Rahman F, Narayanan P, et al. Diagnostic utility of whole body Dixon MRI in multiple myeloma: A multi-reader study. *Jiang Q, éditeur. PLoS One*. 2017;12(7):e0180562.
42. Danner A, Brumpt E, Alilet M, Tio G, Omoumi P, Aubry S. Improved contrast for myeloma focal lesions with T2-weighted Dixon images compared to T1-weighted images. *Diagn Interv Imaging*. 2019;100(9):513-9.
43. Latifoltojar A, Hall-Craggs M, Bainbridge A, Rabin N, Popat R, Rismani A, et al. Whole-body MRI quantitative biomarkers are associated significantly with treatment response in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma following bortezomib induction. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5325-36.
44. Kastler B, Vetter D, Patay Z, Germain P. *Comprendre l'IRM: manuel d'auto-apprentissage*. 7ème édition. Elsevier Masson; 2011. 389 p.
45. Kastler B, Pousse A, Parmentier M, Vetter D, Patay Z. Images T1, T2 et densité protonique. *EMC - Radiol Imag Médicale - Principes Tech - Radioprot*. 2006;1(1):1-9.
46. Tognarelli JM, Adams MF, Shariff M, Grover VPB, Crossey MME, Cox I, et al. Magnetic resonance spectroscopy: principles and techniques: lessons for clinicians. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(4):320-8.
47. Klose U. Measurement sequences for single voxel proton MR spectroscopy. *Eur J Radiol*. 2008;67(2):194-201.
48. Di Pietro G, Capuani S, Manenti G, Vinicola V, Fusco A, Baldi J, et al. Bone marrow lipid profiles from peripheral skeleton as potential biomarkers for osteoporosis: a 1H-MR spectroscopy study. *Acad Radiol*. 2016;23(3):273-83.
49. Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, Cruite I, Schroeder ME, Sirlin CB, et al. In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR Biomed*. 2011;24(7):784-90.
50. Brix G, Heiland S, Bellemann ME, Koch T, Lorenz WJ. MR imaging of fat-containing tissues: Valuation of two quantitative imaging techniques in comparison with localized proton spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 1993;11(7):977-91.
51. Sharma P, Altbach M, Galons JP, Kalb B, Martin DR. Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy techniques. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20:17-26.
52. Pineda N, Sharma P, Xu Q, Hu X, Vos M, Martin DR. Measurement of hepatic lipid: high-speed T2-corrected multiecho acquisition at 1H MR spectroscopy - a rapid and accurate technique. *Radiology*. 2009;252(2):568-76.
53. Pineda N, Xu Q, Sharma P, Martin D, Hu X. High speed multiple echo acquisition (HISTO): a rapid and simultaneous assessment of fat and iron content in liver by 1H MRS. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2008;16(3699):1553-6.
54. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*. 1984;153(1):189-194.
55. Maas M, Dijkstra PF, Akkerman EM. Uniform fat suppression in hands and feet through the use of two-point dixon chemical shift MR Imaging. *Radiology*. 1999;210(1):189-93.
56. Low RN, Austin MJ, Ma J. Fast spin-echo triple echo dixon: Initial clinical experience with a novel pulse sequence for simultaneous fat-suppressed and non fat-suppressed T2-weighted spine magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(2):390-400.
57. Ma J. Dixon techniques for water and fat imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(3):543-58.
58. Zhong X, Nickel MD, Kannengiesser SAR, Dale BM, Kiefer B, Bashir MR. Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE imaging. *Magn Reson Med*. 2014;72(5):1353-65.

59. Ma J, Son JB, Bankson JA, Stafford RJ, Choi H, Ragan D. A fast spin echo two-point Dixon technique and its combination with sensitivity encoding for efficient T2-weighted imaging. *Magn Reson Imaging*. 2005;23(10):977-82.
60. Ma J, Singh SK, Kumar AJ, Leeds NE, Broemeling LD. Method for efficient fast spin echo Dixon imaging. *Magn Reson Med*. 2002;48(6):1021-7.
61. Glover GH. Multipoint Dixon technique for water and fat proton and susceptibility imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1991;1(5):521-530.
62. Bray TJP, Chouhan MD, Punwani S, Bainbridge A, Hall-Craggs MA. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology. *Br J Radiol*. 2018;90:20170344.
63. Chavhan GB, Babyn PS, Benjoy T, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *RadioGraphics*. 2009;29(5):1433-49.
64. Grimm A, Meyer H, Nickel MD, Nittka M, Raithel E, Chaudry O, et al. Evaluation of 2-point, 3-point, and 6-point Dixon magnetic resonance imaging with flexible echo timing for muscle fat quantification. *Eur J Radiol*. 2018;103:57-64.
65. Le Ster C, Gambarota G, Lasbleiz J, Guillin R, Decaux O, Saint-Jalmes H. Breath-hold MR measurements of fat fraction, T1, and T2* of water and fat in vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(3):549-55.
66. Guerini H, Omoumi P, Guichoux F, Vuillemin V, Morvan G, Zins M, et al. Fat Suppression with Dixon Techniques in Musculoskeletal Magnetic Resonance Imaging: A Pictorial Review. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2015;19(04):335-47.
67. Lins CF, Salmon CEG, Nogueira-Barbosa MH. Applications of the Dixon technique in the evaluation of the musculoskeletal system. *Radiol Bras*. 2020.
68. Geraldes CFGC, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol Imaging*. 2009;4(1):1-23.
69. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol*. 2005;40(11):715-24.
70. Davis PL, Parker DL, Nelson JA, Gillen JS, Runge VM. Interactions of paramagnetic contrast agents and the spin echo pulse sequence. *Invest Radiol*. 1988;23(5):381-8.
71. Elster AD, Sobol WT, Hinson WH. Pseudolayering of Gd-DTPA in the urinary bladder. 1990;174(2):379-81.
72. Bernard CP, Liney GP, Manton DJ, Turnbull LW, Langton CM. Comparison of fat quantification methods: a phantom study at 3.0T. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(1):192-7.
73. Hernando D, Liang ZP, Kellman P. Chemical shift-based water/fat separation: a comparison of signal models. *Magn Reson Med*. 2010;64(3):811-22.
74. Lee SH, Lee YH, Hahn S, Suh JS. Fat fraction estimation of morphologically normal lumbar vertebrae using the two-point mDixon turbo spin-echo MRI with flexible echo times and multiphase spectral model of fat: comparison between cancer and non-cancer patients. *Magn Reson Imaging*. 2016;34(8):1114-20.
75. Bush EC, Gifford A, Coolbaugh CL, Towse TF, Damon BM, Welch EB. Fat-water phantoms for magnetic resonance imaging validation: a flexible and scalable protocol. *J Vis Exp*. 2018;(139):e57704.
76. Hayashi T, Fukuzawa K, Kondo H, Onodera H, Toyotaka S, Tojo R, et al. Influence of Gd-EOB-DTPA on proton density fat fraction using the six-echo Dixon method in 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Radiol Phys Technol*. 2017;10(4):483-8.
77. Hines CDG, Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA, Brittain JH, Reeder SB. T1 independent, T2* corrected MRI with accurate spectral modeling for quantification of fat: Validation in a fat-water-SPIO phantom. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(5):1215-22.

78. Fischer MA, Pfirrmann CWA, Espinosa N, Raptis D i A, Buck FIM. Dixon-based MRI for assessment of muscle-fat content in phantoms, healthy volunteers and patients with achillodynia: comparison to visual assessment of calf muscle quality. *Eur Radiol.* 2014;24(6):1366-75.
79. Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA, Brodsky E, Brittain JH, Reeder SB. Multiecho water-fat separation and simultaneous R2* estimation with multifrequency fat spectrum modeling. *Magn Reson Med.* 2008;60(5):1122-34.
80. Naressi A, Couturier C, Castang I, de Beer R, Graveron-Demilly D. Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Comput Biol Med.* 2001;31(4):269-86.
81. Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson.* 1997;129(1):35-43.
82. Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. Correlation and simple linear regression. *Radiology.* 2003;227(3):617-28.
83. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Medica.* 2015;25(2):141-51.
84. Yokoo T, Collins JM, Hanna RF, Bydder M, Middleton MS, Sirlin CB. Effects of intravenous gadolinium administration and flip angle on the assessment of liver fat signal fraction with opposed-phase and in-phase imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(1):246-51.
85. Park CC, Hamilton G, Desai A, Zand KA, Wolfson T, Hooker JC, et al. Effect of intravenous gadoxetate disodium and flip angle on hepatic proton density fat fraction estimation with six-echo, gradient-recalled-echo, magnitude-based MR imaging at 3T. *Abdom Radiol.* 2017;42(4):1189-98.
86. Hernando D, Wells SA, Vigen KK, Reeder SB. Effect of hepatocyte-specific gadolinium-based contrast agents on hepatic fat-fraction and R2*. *Magn Reson Imaging.* 2015;33(1):43-50.
87. Noble JJ, Keevil SF, Totman J, Charles-Edwards GD. In vitro and in vivo comparison of two-, three- and four-point Dixon techniques for clinical intramuscular fat quantification at 3 T. *Br J Radiol.* 2014;87(1036):20130761.
88. Bray TJP, Karsa A, Bainbridge A, Sakai N, Punwani S, Hall-Craggs MA, et al. Association of bone mineral density and fat fraction with magnetic susceptibility in inflamed trabecular bone. *Magn Reson Med.* 2019;81(5):3094-107.
89. Dieckmeyer M, Ruschke S, Cordes C, Yap SP, Kooijman H, Hauner H, et al. The need for T2 correction on MRS-based vertebral bone marrow fat quantification: implications for bone marrow fat fraction age dependence. *NMR Biomed.* 2015;28(4):432-9.
90. Yeung DKW, Griffith JF, Antonio GE, Lee FKH, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: A proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22(2):279-85.
91. Karampinos DC, Melkus G, Baum T, Bauer JS, Rummeny EJ, Krug R. Bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone: Initial comparison between water-fat imaging and single-voxel MRS. *Magn Reson Med.* 2014;71(3):1158-65.
92. Hamilton G, Middleton MS, Bydder M, Yokoo T, Schwimmer JB, Kono Y, et al. Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(1):145-52.
93. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow: Quantitative MR of bone marrow. *J Magn Reson Imaging.* 2018;47(2):332-53.
94. Gee CS, Nguyen JTK, Marquez CJ, Heunis J, Lai A, Wyatt C, et al. Validation of bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone using MRI: validation of bone marrow fat content. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(2):539-44.
95. Hill LL. Body Composition, Normal Electrolyte Concentrations, and the Maintenance of Normal Volume, Tonicity, and Acid-Base Metabolism. *Pediatr Clin North Am.* avr 1990;37(2):241-56.

Annexe : détermination des concentrations en produit de contraste gadoliné

Le corps humain est composé de 60% d'eau dont les deux tiers appartiennent au compartiment intracellulaire. Le compartiment extra-cellulaire représente ainsi 20% du poids du corps humain (95).

Le plasma compte pour 5% du poids du corps humain. En partant du postulat que l'hématocrite correspond à 50% du volume sanguin, le compartiment vasculaire est évalué à 10% du poids du corps humain avec 5% relevant du plasma et 5% des éléments figurés (95). Le compartiment extra-cellulaire et le compartiment sanguin sont évalués à eux deux à 25% du poids corporel (20% compris dans le liquide extra-cellulaire incluant le plasma et 5% pour les éléments figurés du sang) (schéma ci-dessous). Le produit de contraste a un volume de distribution équivalent à celui du volume extracellulaire. La dose habituellement injectée est de 0,1 mmol/kg. Ainsi sa concentration varie entre 1 mmol/L (= 0,1 mmol/kg/10% du poids du corps) dans le compartiment vasculaire et 0,4 mmol/L (= 0,1mmol/kg/25% du poids du corps) dans les tissus à l'état stable.

A travers cet approche, l'élimination (rénale) du produit de contraste est négligée.

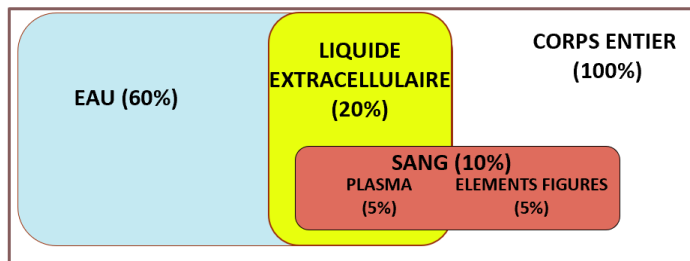


Schéma représentant la répartition des liquides corporels.

1. Hill LL. Body composition, normal electrolyte concentrations, and the maintenance of normal volume, tonicity, and acid-base metabolism. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37(2): 241-56.

TITRE DE LA THESE : Quantification de la graisse par résonance magnétique nucléaire : étude sur fantômes avec comparaison des performances des séquences Dixon d'imagerie en coupe et de la spectroscopie, et évaluation de l'influence du gadolinium

AUTEUR : ATTANE GREGOIRE

RESUME :

Introduction

La résonance magnétique nucléaire est la modalité d'imagerie de référence pour la quantification de la graisse mais la diversité des séquences et la présence de produit de contraste à base de gadolinium influencent les mesures.

Objectifs

L'objectif était de comparer les mesures des pourcentages de graisse en densité protonique à partir des différentes séquences disponibles d'imagerie et de spectroscopie, et d'évaluer l'influence du gadolinium.

Matériels et méthodes

Des fantômes eau-graisse sans et avec gadolinium ont servi de référence. En imagerie, les mesures provenaient de séquences Dixon en écho de gradient en faisant varier les angles de bascule, et en écho de spin pondérées en T1 et T2 en faisant varier les temps de répétition. Deux séquences de spectroscopie comportaient soit un seul temps d'écho de 30 ms, soit plusieurs échos avec correction selon les T2 de l'eau et de la graisse.

Résultats

Pour toutes les séquences les corrélations étaient fortes entre les mesures et les références ($r \geq 0,89$, $p < 0,001$).

En écho de gradient, les mesures étaient dépendantes de l'angle de bascule avec des biais moyens de -8,3% à +20,9% entre 4° et 15°. En écho de spin, les mesures surestimaient les références en pondération T1 (+16,3%), étaient plus proches en pondération T2 (-1,7%), et l'allongement du temps de répétition les faisait baisser ($r \leq -0,84$, $p < 0,001$). En spectroscopie, les mesures étaient plus justes avec correction du T2 (-1,9%). Pour chaque séquence, la présence de gadolinium diminuait les mesures.

Conclusion

La quantification de la graisse par résonance magnétique est influencée par le type de séquence et ses paramètres, et par la présence de gadolinium.

MOTS-CLES :

Dixon – Echo de gradient – Echo de spin – Gadolinium – Imagerie par résonance magnétique nucléaire – Produit de contraste – Quantification de la graisse – Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire