

Université de Montréal

Recherche de marqueurs de l'hépatite C en imagerie et  
spectroscopie par résonance magnétique

par

Mourad Amara

Département de radiologie, Hôpital Saint-Luc du CHUM

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
maîtrise en génie biomédical

Janvier 2004

© Mourad Amara, 2004



W

4

U58

2004

v.139

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Recherche de marqueurs de l'hépatite C en imagerie et  
spectroscopie par résonance magnétique

présenté par:

Mourad Amara

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jean Meunier, Ph.D., président du jury

Robert Ouellette, M.Sc.Ing., membre du jury

Yvan Boulanger, Ph.D., directeur de mémoire

Mémoire accepté le: 23 décembre 2003

## Sommaire

La biopsie hépatique est une technique invasive souvent nécessaire pour le suivi de la réponse au traitement médical. Dans cette étude, nous avons tenté de remplacer la biopsie par des méthodes non invasives, à savoir l'imagerie (IRM) et la spectroscopie (SRM) par résonance magnétique. Plusieurs études indiquent une modification du coefficient de diffusion obtenu par IRM dans les tissus, qui sont atteints de fibrose ou de lésions focales. Dans le cas d'une inflammation, certains groupes de recherche ont suggéré que l'analyse du spectre de résonance magnétique du phosphore-31 permettrait d'évaluer la fonction des hépatocytes en évaluant le niveau de molécules énergétiques intracellulaires. L'hypothèse de ce travail était que la résonance magnétique, grâce à des techniques d'imagerie pondérée par la diffusion (IPD) et la spectroscopie du  $^1\text{H}$  et du  $^{31}\text{P}$ , pourrait permettre de grader l'inflammation, la nécrose et la fibrose chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C. Vingt-cinq patients porteurs de l'hépatite C (anti HCV positif et HCV RNA positif) et dix sujets contrôles ont été recrutés. Les patients participant à cette étude ont été évalués par différentes méthodes : analyse pathologique des prélèvements par biopsie, IRM pondérée par diffusion (IPD) et spectroscopie (SRM) du proton et du phosphore. Après l'analyse des résultats, nous avons conclu à l'impossibilité d'utiliser la résonance magnétique pour remplacer la biopsie dans l'évaluation des différents stades et nature de l'atteinte hépatique par le virus du HCV.

Mots clefs : imagerie par résonance magnétique, spectroscopie, diffusion, hépatite C.

## Abstract

Hepatic biopsy is an invasive technique, it is necessary for the follow-up of the response to medical treatment. In this study, we attempted to replace the biopsy by noninvasive methods, like imaging and spectroscopic techniques based on nuclear magnetic resonance (NMR). Several studies indicate a modification of the apparent diffusion coefficient obtained by MRI in liver tissue in the presence of fibrosis or focal hepatic lesions. This coefficient is a measurement of the motion of water molecules in their environment. Moreover, in the case of liver inflammation, some research groups suggested that phosphorus-31 magnetic resonance spectra would allow the quantitative evaluation of the function as well as the level of intracellular metabolites. Our hypothesis was that diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) along with proton  $^1\text{H}$  and phosphorus  $^{31}\text{P}$  spectroscopy could allow a noninvasive and accurate diagnosis of inflammation and fibrosis in the patient carrying the hepatitis C virus. These noninvasive methods could, once optimised, facilitate the follow-up of the patients during and after the medical treatment. Twenty-five carriers of hepatitis C and ten control subjects were recruited. The patients participating in this study were evaluated by different methods: pathologic analysis of biopsy samples, diffusion-weighted imaging (DWI), proton and phosphorus spectroscopy (MRS). After the analysis of experimental findings, we concluded that magnetic resonance is unable to replace the power that biopsy has in differentiating the natures and the stages of the hepatic infection caused by hepatitis C virus.

Keywords : Radiology, magnetic resonance imaging, hepatitis C, liver biopsy.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRES .....</b>	<b>iii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>viii</b>
<b>ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>x</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>xi</b>
<b>CHAPITRE I : INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1.1 Historique de la résonance magnétique nucléaire .....	4
1.2 Phénoménologie de la résonance magnétique nucléaire.....	7
1.3 Notions de champ magnétique .....	10
1.4 Notion de moment magnétique .....	10
1.5 Comportement de la matière dans un champ magnétique .....	12
1.5.1 Aspect macroscopique.....	12
1.5.2 Magnétisme atomique .....	14
1.6 Effet d'un champ magnétique statique $\vec{B}_0$ sur un moment magnétique.....	16
1.6.1 Modèle classique .....	16
1.6.2 Action d'un champ fixe $\vec{B}_0$ sur une population d'atomes.....	18
1.6.3 Modèle classique .....	20
1.7 Effet d'un champ magnétique tournant .....	22
1.8 Spectroscopie par RMN .....	28
1.8.1 Effet d'écran.....	28
1.8.2 Contraintes de la spectroscopie par RMN .....	34
1.8.3 Bio-spectroscopie .....	36
1.9 Imagerie par résonance magnétique .....	38
1.9.1 Contraste dans la séquence d'écho de spins .....	43
1.9.2 Écho de spins Turbo.....	47
1.9.3 Séquence écho planaire .....	47
1.10 Imagerie de diffusion.....	49
1.10.1 Sensibilisation des séquences à la diffusion .....	51
1.10.2 Cartes de coefficients de diffusion apparents .....	59
<b>CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>62</b>
2.1 Développement des séquences d'excitation .....	62

2.1.1 Environnement de programmation des séquences EPIC .....	62
2.1.2 Séquenceurs et gestion de mémoire.....	65
2.2 Reconstruction des images .....	68
2.3 Gradients et impulsions RF dans EPIC .....	69
2.3.1 Optimisation de la méthode IPD .....	72
2.4 Régression linéaire .....	79
2.5 Calibration.....	81
2.6 Patients et sujets contrôles.....	82
2.7 Protocole de recherche .....	82
2.8 Analyse des images d'IPD .....	84
2.9 Analyse des spectres de proton et de phosphore .....	85
2.10 Biopsie et histologie.....	85
2.11 Analyses statistiques .....	86
<b>CHAPITRE III : RÉSULTATS .....</b>	<b>87</b>
3.1 Imagerie pondérée par diffusion.....	87
3.1.1 Corrélation des valeurs d'ADC avec les résultats de la biopsie .....	93
3.2 Spectroscopie du phosphore-31.....	95
3.3 Spectroscopie du proton .....	98
<b>CHAPITRE IV : DISCUSSION .....</b>	<b>99</b>
4.1 Imagerie pondérée par diffusion.....	99
4.2 Spectroscopie du proton .....	103
4.3 Spectroscopie du phosphore-31.....	105
<b>CHAPITRE V : CONCLUSION .....</b>	<b>109</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>111</b>
<b>ANNEXE I : ÉQUATION DE BLOCH .....</b>	<b>119</b>

## Liste des tableaux

TABLEAU I.	PROPRIÉTÉS DES ÉLÉMENTS CHIMIQUES OBSERVABLES EN RMN .....	16
TABLEAU II.	INTENSITÉS $S_i$ MOYENNES DES IMAGES D'IPD AUX DIFFÉRENTES VALEURS DE B POUR LES TROIS DIRECTIONS ORTHOGONALES DANS LE CAS D'UN PATIENT .....	89
TABLEAU III.	VALEURS D'ADC ( $mm^2/s$ ) CALCULÉES CHEZ (A) 19 PATIENTS ATTEINTS DE L'HÉPATITE C (HCV) ) ET (B) 10 SUJETS CONTRÔLES.....	91
TABLEAU IV.	VALEURS D'ADCMOY ( $\times 10^{-3} mm^2/s$ ) CALCULÉES POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE L'HÉPATITE C ET LES SUJETS CONTRÔLES .....	92
TABLEAU V.	SCORES DE FIBROSE ET D'INFLAMMATION CHEZ 19 PATIENTS ATTEINTS DE L'HÉPATITE C.....	93
TABLEAU VI.	RAPPORTS DES MÉTABOLITES SUR LE PHOSPHORE TOTAL CHEZ LES PATIENTS ET CHEZ LES SUJETS CONTRÔLES .....	97
TABLEAU VII.	TEST DE LEVENE POUR L'ÉGALITÉ DE VARIANCE DES RAPPORTS DES MÉTABOLITES ENTRE LES PATIENTS ET LES SUJETS CONTRÔLES.....	97
TABLEAU VIII.	COMPARAISON ENTRE LES VALEURS D'ADC POUR DES LÉSIONS FOCALES ET DES MÉTASTASES SELON TOMOAKI <i>ET AL.</i> , 1998 .....	99
TABLEAU IX.	COMPARAISON ENTRE LES VALEURS D'ADC POUR DES LÉSIONS MALIGNES ET BÉNIGNES SELON TOMOHIRO <i>ET AL.</i> , 1998 .....	101
TABLEAU X.	COMPARAISON ENTRE LES VALEURS D'ADC CALCULÉES CHEZ UN GROUPE DE PATIENTS ET UN GROUPE DE SUJETS CONTRÔLES SELON AMANO <i>ET AL.</i> , 1998 .....	102

## Liste des figures

FIGURE 1.1 ÉQUIVALENCE ENTRE LE COMPORTEMENT D'UN NUCLÉON (E.G. PROTON) ET CELUI D'UNE BARRE MAGNÉTISÉE EN PRÉSENCE D'UN CHAMP MAGNÉTIQUE EXTERNE.....	8
FIGURE 1.2 EFFET ZEEMAN ET LEVÉE DE LA DÉGÉNÉRESCENCE (SÉPARATION DES DEUX POPULATIONS DANS UN CHAMP MAGNÉTIQUE). COMPARAISON ENTRE LE MODÈLE CLASSIQUE ET LE MODÈLE QUANTIQUÉ.....	19
FIGURE 1.3 EFFET D'UNE IMPULSION ÉLECTROMAGNÉTIQUE DE 90° SUR LA MAGNÉTISATION.....	24
FIGURE 1.4 ACQUISITION DU SIGNAL RMN PAR INDUCTION MAGNÉTIQUE.....	25
FIGURE 1.5 ÉVOLUTION TEMPORELLE DU SIGNAL DE PRÉCESSION LIBRE FID.....	25
FIGURE 1.6 FORME LORENTZIENNE DE LA TRANSFORMATION DE FOURIER DU SIGNAL DE PRÉCESSION LIBRE EN SPECTRE DE FRÉQUENCES. $\Delta\omega_{1/2}$ EST LA LARGEUR À MI-HAUTEUR INVERSEMENT PROPORTIONNELLE À $T_2$ .....	26
FIGURE 1.7 SPECTRE DE PHOSPHORE-31 MONTRANT SEPT PICS PRINCIPAUX.....	36
FIGURE 1.8 CYCLE MÉTABOLIQUE, OÙ L'ATP CÈDE DE L'ÉNERGIE POUR FACILITER LES RÉACTIONS CELLULAIRES.....	37
FIGURE 1.9 PRESCRIPTION DES PARAMÈTRES GÉOMÉTRIQUES DE LA TRANCHE D'INTÉRÊT $\Delta z$ ET CALCUL DE LA FENÊTRE FRÉQUENTIELLE $\Delta\Omega$ , SON CENTRE REPRÉSENTANT LA FRÉQUENCE PORTEUSE.....	40
FIGURE 1.10 TRANCHE $\Delta z$ SÉLECTIONNÉE AVEC LE GRADIENT DE SÉLECTION DE TRANCHE. ENCODAGE DE PHASE ET ENCODAGE DE FRÉQUENCE POUR LA LECTURE.....	41
FIGURE 1.11 GRADIENT DE SENSIBILISATION À LA DIFFUSION UTILISANT DEUX LOBES DE SIGNE OPPOSÉ.....	54
FIGURE 1.12 SÉQUENCE D'ÉCHO DE SPINS SENSIBLE À LA DIFFUSION UTILISANT UN GRADIENT BIPOLAIRE.....	57
FIGURE 1.13 SÉQUENCE D'IMAGERIE RAPIDE EPI SENSIBLE À LA DIFFUSION.....	58
FIGURE 2.1 CONTENU DE LA MÉMOIRE DE FORMES D'ONDES ET D'INSTRUCTIONS DANS UNE SITUATION DONNÉE. (EOS = END OF SEQUENCE).....	66
FIGURE 2.2 FORME D'UN GRADIENT INCLUANT LES RAMPES DE MONTÉE ET DE DESCENTE.....	71
FIGURE 2.3 INTÉGRALE DE TEMPS DE LA COURBE DU GRADIENT DE DIFFUSION QUI DEMEURE CONSTANTE APRÈS L'OPTIMISATION.....	72
FIGURE 3.1 IMAGE DE LA RÉGION HÉPATIQUE EN PONDÉRATION T2 (TE = 30 MS ET TR = 1500 MS) OBTENUE COMME LOCALISATEUR ET IMAGE D'IPD DE LA MÊME RÉGION (TE = 52 MS, TR = 1500 MS, B = 250 S/MM <sup>2</sup> ) POUR UN SUJET CONTRÔLE SAIN.....	87

FIGURE 3.2 SIX IMAGES D'IPD DE LA RÉGION HÉPATIQUE: IMAGE EN PONDÉRATION T2 ( $B = 0$ ) ET CINQ IMAGES IPD DE LA MÊME RÉGION AVEC DES VALEURS DE $B$ DE 50 À 250 $S/MM^2$ ACQUISES DANS LA DIRECTION SPATIALE ( $Ox$ ) .....	88
FIGURE 3.3 GRAPHE DE LA VARIATION DE L'INTENSITÉ IPD ( $\ln S/S_0$ ) DANS LE LOBE DROIT EN FONCTION DE LA VALEUR DE $B$ DANS UNE SEULE DIRECTION POUR UN SUJET SAIN ET UN PATIENT ATTEINT D'HÉPATITE C.....	90
FIGURE 3.4 GRAPHES DES VALEURS D'ADC ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ ) EN FONCTION DU: (A) GRADE DE L'INFLAMMATION ET (B) GRADE DE LA FIBROSE.....	94
FIGURE 3.5 SPECTRES DE $^{31}P$ DU FOIE POUR (A) UN SUJET CONTRÔLE SAIN ET (B) UN PATIENT ATTEINT DE L'HÉPATITE C .....	96
FIGURE 3.6 SPECTRE DE PROTON DANS LE FOIE MONTRANT UNIQUEMENT UN PIC INTENSE DE LIPIDES .....	98

## Abréviations

- ADC: (*apparent diffusion coefficient*), coefficient apparent de diffusion
- ARN: acide ribonucléique
- BW : (*bandwidth*), fenêtre d'acquisition
- CBP : cirrhose primaire binaire
- CNR : (*contrast to noise ratio*), rapport contraste sur bruit
- CSA: (*chemical shift artefact*) artefact dû à la différence entre les fréquences de résonance de l'eau et du gras
- CV : (*control variable*), variable de contrôle
- CW : (*continuous wave*), méthode de balayage spectral à champ constant et fréquence variable, ou, à fréquence constante et champ variable (balayage adiabatique)
- IPD : (*diffusion-weighted imaging*), imagerie pondérée par diffusion
- EPI : (*echo planar imaging*), imagerie écho planaire
- FID: (*free induction decay*), signal de précession libre
- Fib : fibrose
- FSE : (*fast spin echo*), spin écho rapide
- Gd-DTPA: gadopentétate de diméglumine, (agent de contraste paramagnétique)
- Hz : Hertz, (unité de fréquence équivalente à un cycle par seconde)
- HCC: carcinome hépatocellulaire
- HCV : hépatite C virale
- IVDA : (*intravenous drug abuse*), abus de drogues par voie intraveineuse
- IRM: imagerie par résonance magnétique
- Inf : inflammation
- IVIMI : (*intra voxel incoherent motion imaging*), imagerie de perfusion
- LB : (*line broadening*), élargissement du signal en (Hz)
- M : magnétisation macroscopique
- MB : matière blanche
- PFS :(*pulsed Fourier spectroscopy*), spectroscopie par transformée de Fourier pulsée
- RMN: résonance magnétique nucléaire
- ROI : (*region of interest*), zone d'intérêt
- RPE: résonance paramagnétique électronique
- SAR : (*signal absorption ratio*), rapport d'absorption du signal
- SRM: spectroscopie par résonance magnétique
- T : Tesla, unité de mesure de l'intensité du champ magnétique
- TMRI : (*tomographic magnetic resonance imaging*), imagerie tomographique par résonance magnétique
- TE: temps d'écho
- T1 : temps de relaxation longitudinal
- T2 : temps de relaxation transversal
- TR : temps de répétition

## Remerciements

*Je remercie le Québec de m'avoir accueilli, et je remercie en particulier, mon directeur de recherche, Monsieur Yvan Boulanger, Ph.D., pour son assistance et ses conseils de valeur inestimable. Merci à Monsieur Louis Lauzon, Ph.D., pour m'avoir initié à l'art de l'écriture des séquences. Merci aussi à Monsieur Gilles Beaudoin, Ph.D., et également à Monsieur Abdesslem Khat, Ph.D., assistant de recherche, pour ses conseils et son support. Merci à Madame Viviane Nicolet, M.D. pour son implication dans le développement du projet de l'hépatite C. Je remercie aussi le Département de radiologie du CHUM pour le support financier, sans oublier de mentionner les technologues de recherche pour leurs précieux apports.*

## Chapitre I

### Introduction

L'infection par l'hépatite C virale (HCV) est une maladie extrêmement problématique qui provoque le décès de 1% de la population nord-américaine et constitue la cause majeure de l'insuffisance hépatique et du carcinome hépatocellulaire (Sharara *et al.*, 1998; Heitkemper *et al.*, 2001). L'infection par le virus du HCV se manifeste par une inflammation des cellules du foie. Cette inflammation peut être de courte durée (hépatite aiguë) ou prolongée (par définition, une durée supérieure à six mois définit une hépatite chronique). Les patients ayant atteint la phase chronique en souffrent intensément, même s'ils ne développent pas de cirrhose (Foster *et al.*, 1998; Heitkemper *et al.*, 2001). La phase initiale est souvent invisible et ne provoque que rarement une jaunisse, souvent précédée d'une "pseudo-grippe", autrement dit, la majorité des patients ne manifeste aucun signe symptomatique après la contamination (Merican *et al.*, 1993; Shakil *et al.*, 1995). D'autre part, les tests de l'alanine transaminase (Alt) ne se montrent révélateurs de la maladie que dans 30 % des cas et l'activité des Alt ne peut être corrélée à l'histologie que d'une façon statistiquement faible (Haber *et al.*, 1995; Mc Cormick *et al.*, 1996). La guérison peut se produire spontanément dans un cas sur quatre environ. Chez les porteurs, le virus persiste dans les cellules du foie. Les lymphocytes (outils du système immunitaire) s'engagent dans une réaction coûteuse et qui consiste à neutraliser la prolifération et l'activité du virus de l'hépatite C en le détruisant. Cette

réaction est naturelle mais pas très intelligente car elle provoque des blessures dans le tissu hépatique qui finissent par s'agglomérer en formant des lésions hépatiques: ce sont des lésions d'hépatites chroniques, qui, cumulativement confèrent à l'hépatite C le profil d'une maladie grave du fait que 85% des patients infectés évoluent vers la phase chronique (Foster *et al.*, 1998 ; Heitkemper *et al.*, 2001). Cette inflammation chronique est responsable du dépôt progressif de fibrose (tissu cicatriciel à base de la protéine nommée collagène) dans le foie, qui peut aboutir à l'émergence d'une cirrhose du foie. Celle-ci est définie comme étant le bouleversement de l'apparence du foie et de l'architecture des hépatocytes d'une façon catégoriquement diffuse dans la totalité de cet organe, un bouleversement causé par une fibrose entourant des nodules de régénération. Environ 50% du nombre de cas ayant atteint la phase chronique vont développer la cirrhose sur une période d'environ 20 ans. La cirrhose conduit au développement des complications plus graves telles l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire. Elle peut ensuite se compliquer pour donner un cancer du foie. Le risque individuel et le temps nécessaire pour développer ces complications sont très variables d'un malade à l'autre. Parmi les facteurs qui favorisent l'aggravation des lésions, le principal est la consommation d'alcool. D'autre part, le fait d'être de sexe masculin, d'être plus âgé au moment de l'infection et le fait d'associer au virus du HCV une autre infection, comme celle du virus l'immunodéficience humaine (VIH), de même que le fait d'être sous un traitement par des médicaments immunosuppresseurs jouent également un rôle dans l'aggravation des cas. Le diagnostic d'hépatite C se base sur la recherche dans le sang (sérologie) des anticorps développés par l'organisme après l'exposition au virus et le

dosage des transaminases. Les transaminases sont des enzymes contenues dans les cellules du foie. Leur taux augmente dans le sang lorsque les cellules du foie souffrent ou sont détruites. La détection directe du virus dans le sang peut se faire en recherchant la présence d'acide ribonucléique (ARN) à partir du support des gènes du virus (virémie qualitative et quantitative), et permettre ainsi de définir l'état du patient. Mais du fait que le corps garde très longtemps les anticorps dans le sang, il devient difficile de juger l'état du patient si la virémie détecte le virus à transaminases normales (dans ce cas l'état du foie correspond habituellement à de légères lésions hépatiques). Mais si le patient est prouvé porteur du virus à transaminases élevées, ceci ne correspond pas forcément à de graves lésions hépatiques. Seulement dans ce dernier cas, on propose au patient une biopsie du foie. La biopsie dans le foie avec l'estimation des grades de la fibrose et de l'inflammation constitue la meilleure indication pronostique (Yano *et al.*, 1996; Perillo *et al.*, 1997). Mais la biopsie a un prix. Elle entraîne des effets secondaires sévères, à titre d'exemple la douleur intense, l'hémorragie, la péritonite et dans de rares cas la mort du patient. Les pourcentages de décès rapportés fluctuent entre 0,009% et 0,12% (Tobkes *et al.*, 1995).

Il serait souhaitable de pouvoir remplacer la biopsie par des méthodes non invasives, à savoir, l'IRM et la SRM pour les raisons suivantes :

Plusieurs études indiquent une modification du coefficient de diffusion obtenu par IRM dans les tissus qui sont atteints de fibrose. Ce coefficient est un reflet du mouvement des molécules d'eau dans leur environnement. D'autre part, dans le cas d'une inflammation, l'analyse du spectre de RMN du phosphore permet d'évaluer

certaines molécules énergétiques intracellulaires et par conséquent la fonction des hépatocytes.

Cette étude vise à déterminer si l'imagerie par résonance magnétique, grâce à des techniques pondérées par la diffusion, et la spectroscopie du  $^1\text{H}$  et du  $^{31}\text{P}$  peuvent permettre de grader l'inflammation, la nécrose et la fibrose, chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C. Cette méthode non invasive pourrait faciliter le suivi des patients pendant et après le traitement médical.

### **1.1 Historique de la résonance magnétique nucléaire**

Après avoir validé l'efficacité des outils mathématiques - générés par la vision classique à caractère réductionniste des lois de la dynamique - dans une variété de domaines de la physique, les phénomènes atomiques et subatomiques viennent jeter la confusion dans les concepts de la mécanique classique. Le développement d'une nouvelle théorie capable de sonder l'atome était de rigueur. Les vingt premières années du 20<sup>ième</sup> siècle ont vu le développement d'un des outils mathématiques les plus fabuleux jamais produits au service de la physique : la mécanique quantique. Des équations tenant compte à la fois de la mécanique quantique et de la relativité restreinte ont jeté de la lumière sur l'existence d'une entité physique appelée spin. Ce dernier nous permettra de porter notre laboratoire de mesure à l'intérieur des cellules de tissus humains pour évaluer leurs états structuraux ainsi que leur rendement énergétique d'une manière non-invasive. Entre 1946 et 1952, Bloch et Purcell décrivent pour la première fois le phénomène de la résonance magnétique nucléaire

(RMN) – phénomène d'échange énergétique faisant appel à la notion de spin - et obtenaient un prix Nobel (Bloch *et al.*, 1946; Purcell *et al.*, 1946). Cette technique, encore à son état embryonnaire, eut des impacts de grande ampleur et fut utilisée dans le domaine de la physique (mesures de susceptibilité magnétique, par exemple). Une fois rodée, la RMN, dont les perspectives spectroscopiques s'ébauchaient, fut appliquée dans les domaines de la chimie puis de la biochimie comme un puissant outil d'investigation des structures moléculaires : des renseignements très précis étaient alors obtenus sur la structure ou la dynamique d'édifices moléculaires (Ernst *et al.*, 1987; Bax *et al.*, 1982; Attur *et al.*, 1986; Chandrakumar *et al.*, 1987; Friebolin *et al.*, 1991; Martin *et al.*, 1988; Schrami *et al.*, 1988). Entre 1960 et 1970, la RMN demeura un outil de spectroscopie seulement, mais s'améliora en termes d'efficacité et de précision. Avec l'apparition des aimants supraconducteurs, des technologies pouvant générer des champs magnétiques de plus en plus intenses ont été développées. La résolution spatiale y gagna beaucoup et les spectres s'affinèrent. Une contrainte temporelle a ensuite poussé les recherches vers un point de changement radical dans les concepts fondamentaux de la RMN. À cette époque, seule la technique dite d'onde continue (*CW*) était disponible comme outil d'investigation des molécules chimiques et biochimiques. Cette méthode était basée sur le fait que, pour obtenir un spectre d'intensité de bonne qualité spectroscopique (absence de discontinuité dans les courbes des raies d'absorption par exemple) il faudra que la vitesse de balayage de fréquence (dans ce cas à champ magnétique constant) soit lente. La lenteur du processus de balayage (permettant un passage adiabatique) représentait par la suite un handicap plutôt qu'un avantage pour les

chercheurs voulant scruter des phénomènes dynamiques tels que les réactions chimiques. Le développement de spectromètres à canaux multiples (un nombre d'antennes émettant simultanément à des fenêtres fréquentielles différentes) était donc nécessaire pour réduire le temps.

La tâche d'analyse devient exorbitante lorsque le nombre de raies dans le spectre devient élevé. Des limitations spatiales font en sorte qu'il n'est pas possible d'utiliser un nombre élevé d'antennes à la proximité de l'échantillon sous étude. L'arrivée sur le marché des circuits capables d'implanter l'algorithme de la transformation de Fourier rapide a permis de surmonter les limitations spatiales de la méthode d'onde continue et de lancer une technique révolutionnaire, celle dite PFS (*Pulse Fourier Spectroscopy*, spectroscopie à impulsions et transformation de Fourier). Ainsi, des études de plus en plus précises sur des échantillons de plus en plus petits et mieux encore, dans des délais suffisamment courts, sont devenues des tâches de routine. Ceci permet de faire plusieurs acquisitions d'un spectre donné, qui, après addition (le bruit étant de nature aléatoire s'élimine) génère un spectre final de meilleure qualité (meilleur rapport signal sur bruit ou SNR). Les protéines et les biomolécules ont pu à leur tour être étudiées par le biais de la RMN (Ikura *et al.*, 1990). Avec ces développements, les premiers échantillons de tissus biologiques ont été étudiés. Il a été démontré que les temps de relaxation pour des tissus différents n'étaient guère égaux. Faisant une entrée spectaculaire dans le domaine de la médecine, Lauterbur construisit le premier appareil d'imagerie médicale à base de RMN aux États-Unis (Lauterbur *et al.*, 1973; Prix Nobel 2003). La qualité diagnostique des premières images n'était pas satisfaisante. Il s'agissait de l'image

d'une coupe de deux tubes capillaires remplis d'eau acquise par la méthode des projections (TMRI). L'essai fut retenté, avec succès, sur un poivron. Ces dernières images annonçaient l'émergence d'une nouvelle et spectaculaire technique d'imagerie non-invasive contrairement aux techniques d'imagerie par transmission des rayons X qui sont de nature ionisante. D'autre part, l'élargissement des tunnels des aimants supraconducteurs a permis la réalisation des systèmes d'imagerie par résonance magnétique focalisée (TMRI) qui produisent des spectres de tissus *in vivo* ainsi que des images anatomiques de haute résolution. En 1976, la première image d'un sujet humain fut acquise. L'IRM sortit des laboratoires de physique et les prototypes des imageurs pénétrèrent rapidement les milieux hospitaliers. En 1980, les premières images pour la tête et l'abdomen furent publiées. Mais l'IRM peut apporter beaucoup plus que de simples images anatomiques, du fait que la RMN (base de l'IRM) était dès le départ un outil spectroscopique. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire peut donc être plus qu'une simple imagerie anatomique même si sa qualité reste inégalée dans certains domaines. Les mesures spectroscopiques fournissent des données précieuses sur la composition des tissus. L'IRM est donc par excellence une imagerie métabolique et fonctionnelle à support anatomique.

## **1.2 Phénoménologie de la résonance magnétique nucléaire**

En 1922, Stern et Gerlach mirent en évidence une curieuse propriété atomique d'origine magnétique. Cette propriété est due à un de ces concepts

mathématiques, le spin, qui découle d'une façon naturelle des équations tenant compte à la fois de la mécanique quantique et de la relativité restreinte (formalisme de Dirac). Nous verrons que le spin est à l'origine du signal de la résonance magnétique nucléaire (RMN). Contrairement à l'imagerie par rayons X qui s'intéresse principalement aux interactions des photons X avec les électrons périphériques d'un élément chimique, la résonance magnétique nucléaire est comparable à la tomographie par émission de positons dans le sens où les deux techniques s'intéressent au noyau qui constitue le cœur de l'atome. Le noyau est constitué de nucléons, protons et neutrons (Figure 1.1). La masse d'un proton est environ 2000 fois plus élevée que celle d'un électron. De plus, un proton porte une quantité élémentaire de charge électrique positive, alors que celle de l'électron est négative. Il est pertinent de mentionner que le proton possède une stabilité (durée de vie) quasi éternelle alors qu'un neutron isolé ne vit que pour une durée de 17 minutes. Et enfin, disons que le proton tout comme le neutron possède un moment de spin.

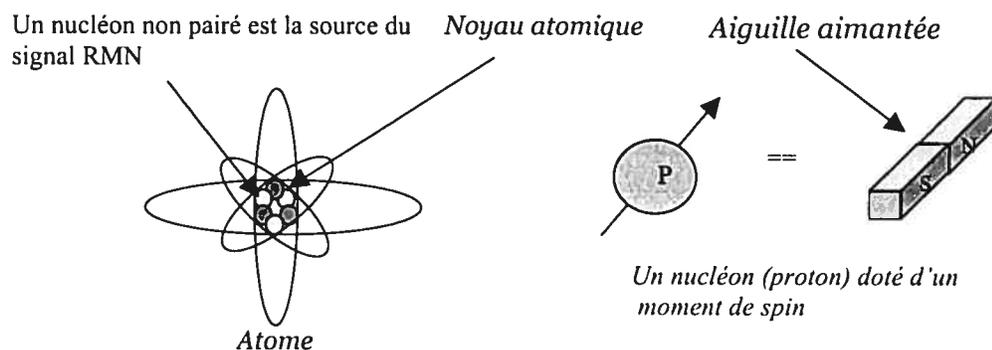


FIGURE 1.1 Équivalence entre le comportement d'un nucléon (e.g. proton) et celui d'une barre magnétisée en présence d'un champ magnétique externe.

La RMN s'intéresse donc aux propriétés magnétiques des noyaux atomiques, car la plupart des noyaux atomiques (agrégat de plusieurs nucléons) peuvent être considérés comme de petites aiguilles aimantées susceptibles de se mouvoir sous l'effet d'un champ magnétique.

Il est possible de forcer des noyaux atomiques logés dans un champ magnétique à changer l'orientation de leurs spins individuels. Ceci se fait par interaction entre les noyaux et une onde électromagnétique. L'effet est très faible sauf pour une valeur bien précise de la quantité d'énergie échangée (effet de résonance). Les noyaux étudiés sont placés dans un puissant aimant qui va orienter les spins nucléaires. On excite ensuite ces spins par une onde radio à la fréquence de résonance. Certains spins basculent alors en recevant cette énergie. À l'arrêt de l'excitation, les spins tendent à revenir à leur état initial. Cette désexcitation n'est pas instantanée, mais s'étale dans le temps. C'est le phénomène de relaxation dont on distingue deux modes nommés  $T_1$  et  $T_2$ . Le mode  $T_1$  appelé spin-réseau, est provoqué par l'interaction des spins avec l'environnement (autres atomes). Ce mode de relaxation est accompagné d'une perte d'énergie cédée par le système de spins sous forme d'énergie thermique et détermine le temps de retour des spins vers leur état fondamental. Le mode  $T_2$ , appelé relaxation spin-spin, est dû aux interactions entre les spins sans échange énergétique avec le milieu environnant. Ceci dit, ce mode de relaxation se manifeste sous forme d'une perte de cohérence entre les phases de différentes parties d'un système de spins qui sont sensées rester en phase durant leur évolution vers l'équilibre. Il a été démontré que la détermination précise de la fréquence exacte de résonance et des temps de relaxation permet d'identifier le

noyau étudié et de préciser son environnement électronique, donc chimique (Bloch *et al.*, 1946).

### 1.3 Notions de champ magnétique

Par convention, on dit qu'un champ magnétique irrigue une région donnée de l'espace si la matière, placée dans cet espace, peut être soumise à une force d'origine magnétique. Par exemple, une boussole placée à la proximité d'un fil conducteur se désoriente sous l'effet d'une action à distance – force - générée par le flux électrique parcourant le fil. Dans le cas évident du champ magnétique terrestre, la boussole se trouve soumise à une force qui l'oriente vers le pôle nord. Donc, un champ est une « grandeur vectorielle » du fait que l'influence du champ magnétique a tendance à orienter les objets qui subissent son influence. Ainsi un champ magnétique  $\vec{B}$ , est un vecteur caractérisé par son intensité, sa direction et son sens. L'intensité (la force) du champ magnétique terrestre varie dans l'espace. À Paris elle vaut à peu près 0,5 Gauss (0,00005 Tesla). Sa direction est grossièrement celle d'un méridien et son sens est dirigé du sud vers le nord.

### 1.4 Notion de moment magnétique

La boussole s'oriente dans le champ magnétique car elle est dotée de propriétés magnétiques : il s'agit d'un petit barreau aimanté avec un pôle nord et un pôle sud. Là encore, il est possible de représenter cette grandeur magnétique par un vecteur  $\vec{M}$

appelé moment magnétique. Son intensité mesure l'aimantation du barreau, sa direction est l'axe central du barreau et son sens est dirigé du sud au nord.

Un moment magnétique  $\vec{M}$  placé dans un champ magnétique  $\vec{B}$  peut s'orienter sous l'influence de ce dernier. Si nous voulons remettre le moment  $\vec{M}$  à la position d'origine qu'il occupait en l'absence du champ, il nous faudra fournir un travail. En d'autres termes, un moment magnétique dans un champ possède une énergie potentielle  $V$ . Ce potentiel est proportionnel aux valeurs des intensités  $M$  et  $B$ , mais dépend aussi de l'angle entre leurs directions de façon qu'elle devient minimale si  $\vec{M}$  et  $\vec{B}$  ont la même direction et sont dans le même sens :

$$V = \vec{M} \cdot \vec{B} = -M \times B \times \cos(\theta) \quad (1.1)$$

Dans (1.1),  $\theta$  est l'angle que fait le vecteur  $\vec{M}$  avec  $\vec{B}$ . Le signe  $(-)$  reflète le fait qu'il faut fournir de l'énergie pour déplacer le moment de sa position d'équilibre. Le « point » définit un produit scalaire.  $V$  n'a pas d'orientation dans l'espace, c'est donc un scalaire lui aussi. La force est plus difficile à définir; il s'agit d'un couple, c'est-à-dire un effort de torsion appliquée sur le moment pour l'orienter dans le sens de  $\vec{B}$ . Ce couple  $\Pi$  est maximal quand  $\vec{M}$  et  $\vec{B}$  sont perpendiculaires et nuls quand ils sont alignés.

$$\Pi = \vec{M} \otimes \vec{B} = M \times B \times \sin(\theta) \quad (1.2)$$

$\Pi$  est orienté dans l'espace : c'est un pseudo-vecteur. Le signe  $\otimes$  définit l'opérateur produit vectoriel.

## 1.5 Comportement de la matière dans un champ magnétique

### 1.5.1 Aspect macroscopique

Un moment magnétique produit lui-même un champ magnétique. De même, un champ magnétique peut induire l'apparition d'un moment magnétique dans un objet. Cette symbiose peut être exprimée par l'équation (1.3) selon laquelle le champ  $\vec{B}$  s'écrit comme la somme des effets du champ d'excitation  $\vec{I}$  et du champ produit par le moment  $\vec{M}$ .

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{I} + \vec{M}) \quad (1.3)$$

La constante  $\mu_0$  est un paramètre exprimant la réponse du vide au champ d'induction. C'est en fait la susceptibilité magnétique du vide. D'autre part, le vecteur moment magnétique  $\vec{M}$  est proportionnel au champ magnétique d'excitation  $\vec{I}$ . Si  $\aleph$  est la susceptibilité magnétique du matériau, nous obtenons l'expression suivante :

$$\vec{M} = \aleph \times \vec{I} \quad (1.4)$$

et l'équation (1.3) peut donc s'écrire de la manière suivante :

$$\vec{B} = \mu_0(1 + \aleph)\vec{I} \quad (1.5)$$

Ainsi la valeur de  $\aleph$  définit trois types de comportements :

- **Les corps diamagnétiques**

Dans les substances diamagnétiques, le moment induit  $\vec{M}$  s'oppose à l'excitation  $\vec{I}$ , il est donc négatif. Cet effet diamagnétique est présent pour tous les corps mais reste très faible.

$\chi = -1$  millionième

- **Les corps paramagnétiques**

Il s'agit de corps ne présentant pas de moment magnétique en l'absence de champ magnétique externe. En sa présence, un moment induit apparaît, de même sens que l'excitation. Ce moment reste en général assez faible. Si la température décroît, le moment des substances paramagnétiques décroît aussi.

$\chi = 1$  cent millionième à 1 millième

C'est le paramagnétisme qui est exploité en résonance magnétique. Nous reverrons que les noyaux atomiques de certains éléments chimiques possèdent un moment  $\bar{M}$  qui apparaît en présence d'un champ magnétique  $\bar{B}$ . Ce sont aussi les corps paramagnétiques qui servent comme agents de contraste en imagerie par résonance magnétique nucléaire comme le Gd-DTPA ou gadopentétate de diméglumine.

- **Les corps ferromagnétiques**

Ce sont les plus connus. Ces corps présentent un moment magnétique en l'absence de champs excitateurs. Ce sont les aimants naturels.

$\chi = 1$  à 1 million

La présence de ces substances dans la salle d'examen de l'IRM est contre-indiqué. Notons que tous les métaux ne sont pas ferromagnétiques. Les matériaux prothétiques chirurgicaux sont d'ailleurs souvent des alliages dont il conviendra de préciser le pourcentage des composants ferromagnétiques entrant dans leur composition.

### 1.5.2 Magnétisme atomique

Ayant survolé les propriétés macroscopiques du magnétisme dans la matière, examinons les propriétés microscopiques à l'échelle atomique. L'atome est constitué d'un noyau entouré d'un nuage d'électrons. Rappelons que toute charge électrique en mouvement non uniforme produit un champ magnétique. Cette propriété classique est rencontrée en mécanique quantique. Les mouvements des électrons de charge négative et des protons chargés positivement sont à l'origine de moments magnétiques dits orbitaux dénotés par  $\vec{L}$  (en considérant que les électrons tournent autour du noyau). Mais il existe d'autres moments dans l'atome appelés moments de spins. Le spin est une curieuse propriété de l'atome qui ne peut s'expliquer que par l'attribution de moment magnétique intrinsèque à chaque particule subatomique. On attribua cette propriété au fait que la particule devait tourner sur elle-même (d'où le nom anglais de spin). Cette rotation se fait dans l'espace des phases et n'a pas d'équivalent classique. Nous retiendrons toutefois que chaque particule élémentaire peut être considérée comme un petit barreau aimanté, donc porteuse d'un moment magnétique intrinsèque. Ainsi peut-on définir :

1. La résonance paramagnétique électronique (RPE) d'intensité relativement importante, mais possible uniquement pour certains corps dits « paramagnétiques ».
2. La résonance magnétique nucléaire (RMN) beaucoup plus faible, mais possible pour la quasi-totalité des substances.

En présence d'un champ magnétique  $\vec{B}$ , beaucoup d'atomes (ou au moins un de leurs isotopes) voient apparaître un moment magnétique dénoté par le vecteur  $\vec{\mu}$  :

c'est le paramagnétisme. La résultante macroscopique sur un grand nombre d'atomes est appelée magnétisation macroscopique  $\vec{M}$ . Dans les conditions courantes, seul le paramagnétisme nucléaire apparaît, bien qu'il soit très faible. Il est dû au fait que chaque composant du noyau (proton, neutron) possède un petit moment magnétique intrinsèque qui va s'orienter dans le champ  $\vec{B}$ . Ce moment magnétique élémentaire  $\vec{\mu}$  est directement lié au moment de spin  $\vec{S}$  par la relation (1.6) où  $\gamma$  est un facteur de proportionnalité :

$$\vec{\mu} = \gamma \times \vec{S} \quad (1.6)$$

Selon l'équation (1.6), seuls les noyaux possédant un spin non nul possèdent donc un moment magnétique et seront par conséquent susceptibles de résonner. Le spin  $\vec{S}$  a comme unité de mesure la constante de Planck  $h$  divisée par 2. L'hydrogène avec un seul proton dans le noyau possède un spin de  $\frac{1}{2}$  (Tableau I). D'autre part, tous les noyaux constitués d'un nombre pair de protons et d'un nombre pair de neutrons auront un spin nul et seront impropres à la RMN. C'est le cas du carbone-12 (6 protons, 6 neutrons). Le carbone est très répandu dans les organismes vivants, il est donc intéressant à étudier. Une façon de remédier à ce handicap consiste en l'utilisation de la forme isotopique du carbone n'ayant pas un nombre pair de nucléons, le carbone-13 (6 protons, 7 neutrons), qui malheureusement ne représente que 1,1% du carbone total. L'oxygène-16 (8 protons, 8 neutrons) ne résonne pas non plus. Son isotope, l'oxygène-17, est observable mais son spin de  $\frac{5}{2}$  le rend difficile à étudier. Le rapport de proportionnalité  $\gamma$ , appelé rapport gyromagnétique, est caractéristique d'un noyau donné.

$$\gamma = \left| \frac{\vec{\mu}}{\vec{S}} \right| \quad (1.7)$$

$\gamma$  est exprimé en Hertz par Tesla qui sont respectivement les unités de fréquence et d'intensité du champ magnétique. Nous comprendrons mieux ce choix quand nous aurons vu la relation fondamentale de la résonance magnétique dite équation de Larmor. Chaque noyau a donc un rapport gyromagnétique  $\gamma$  qui lui est intrinsèque.

Tableau I. Propriétés des éléments chimiques observables en RMN

Noyau	Spin	Fréquence de résonance en MHz à 0,15T	Abondance naturelle (%)	Sensibilité
$^1\text{H}$	1/2	6,3866	99,98	1,00
$^{13}\text{C}$	1/2	1,6058	1,108	0,00017
$^{17}\text{O}$	5/2	0,8658	0,037	0,00001
$^{19}\text{F}$	1/2	6,0079	100	0,83
$^{31}\text{P}$	1/2	2,5852	100	0,0663

## 1.6 Effet d'un champ magnétique statique $\vec{B}_0$ sur un moment magnétique

### 1.6.1 Modèle classique

Rappelons que l'interprétation classique du moment magnétique d'un proton dû au spin est un mouvement de rotation du proton sur lui-même. C'est le modèle gyroscopique.

$$\overline{\Pi} = \overline{\mu} \otimes \overline{B}_0 \quad (1.8)$$

L'effet du couple  $\overline{\Pi}$  est de faire tourner le moment autour de l'axe défini par  $\overline{B}_0$  à une vitesse constante. C'est le mouvement de précession. La situation est identique à celle d'une toupie qui a été déplacée de son axe d'équilibre. Cette dernière entame un mouvement de rotation autour de l'axe vertical. On montre que la « vitesse de rotation » du moment autour du champ (la fréquence  $\omega$  en tours par seconde) est liée au champ  $\overline{B}_0$  par une constante de proportionnalité.

Désignons l'impulsion de ce mouvement de précession dans le champ  $\overline{B}_0$  par  $\omega_0$  :

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

d'où :

$$\nu_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} = \frac{\gamma \times B_0}{2\pi} \quad (1.9)$$

$\nu_0$  est la fréquence de Larmor exprimée en Hz. Elle est directement proportionnelle à  $\overline{B}_0$  et dépend du noyau car elle s'exprime en fonction du rapport gyromagnétique  $\gamma$ .

Il est clair que ce formalisme classique est complètement inadéquat pour décrire le comportement d'un seul atome. Pour tenir compte de la quantification de la projection du moment  $\overline{\mu}$  sur l'axe de  $\overline{B}_0$ , il faut utiliser le fait que seuls deux angles sont permis entre  $\overline{\mu}$  et  $\overline{B}_0$ . Il s'ensuit qu'à l'échelle d'un atome individuel, les positions possibles de  $\overline{\mu}$  décrivent deux cônes symétriques. Les positions intermédiaires sont interdites. Les deux positions permises correspondent aux

orientations parallèles ou antiparallèles du moment  $\vec{\mu}$  par rapport au champ  $\vec{B}_0$ . Remarquons qu'en aucun cas le moment magnétique n'est aligné avec  $\vec{B}_0$ , du fait de la quantification. Cette dernière considération (discrétisation des états du moment magnétique) est en fait étrangère au modèle classique, ce qui représente la faiblesse qu'éprouve ce dernier face à la complexité de l'étude du comportement individuel des atomes. Le modèle quantique correspond bien à la réalité. Il a l'avantage d'être pédagogiquement simple et clair et d'être valable aussi bien à l'échelle de l'atome que pour les larges populations d'atomes. Le modèle classique est faux à l'échelle de l'atome car on est obligé de recourir à des hypothèses qui lui sont étrangères, pour tenir compte des effets de la quantification. Mais nous l'utilisons pour décrire précisément les phénomènes à notre échelle puisque les calculs sont plus simples avec ce modèle.

### 1.6.2 Action d'un champ fixe $\vec{B}_0$ sur une population d'atomes

Nous avons vu que la quantification favorise deux orientations correspondant à deux niveaux d'énergie  $E_1$  et  $E_2$  (FIGURE 1.2). Les spins, selon qu'ils sont dirigés parallèlement ou antiparallèlement au champ magnétique  $\vec{B}_0$  se disposent, respectivement, sur le niveau  $E_1$  ou le niveau  $E_2$ . La distribution sur les deux niveaux n'est en fait pas égale. À une température ( $\tau$ ) donnée, les spins échangent de l'énergie avec le milieu qui héberge les noyaux. Nous préciserons les répercussions de cet échange quand nous traiterons de relaxation. La position

parallèle au champ est préférentielle, car les spins requièrent moins d'énergie pour s'orienter dans ce sens que dans le sens contraire. Il y a donc plus de spins sur le niveau  $E_1$  que sur le niveau  $E_2$ . Le rapport entre ces deux sous-populations est donné en première approximation par les statistiques de Boltzmann.

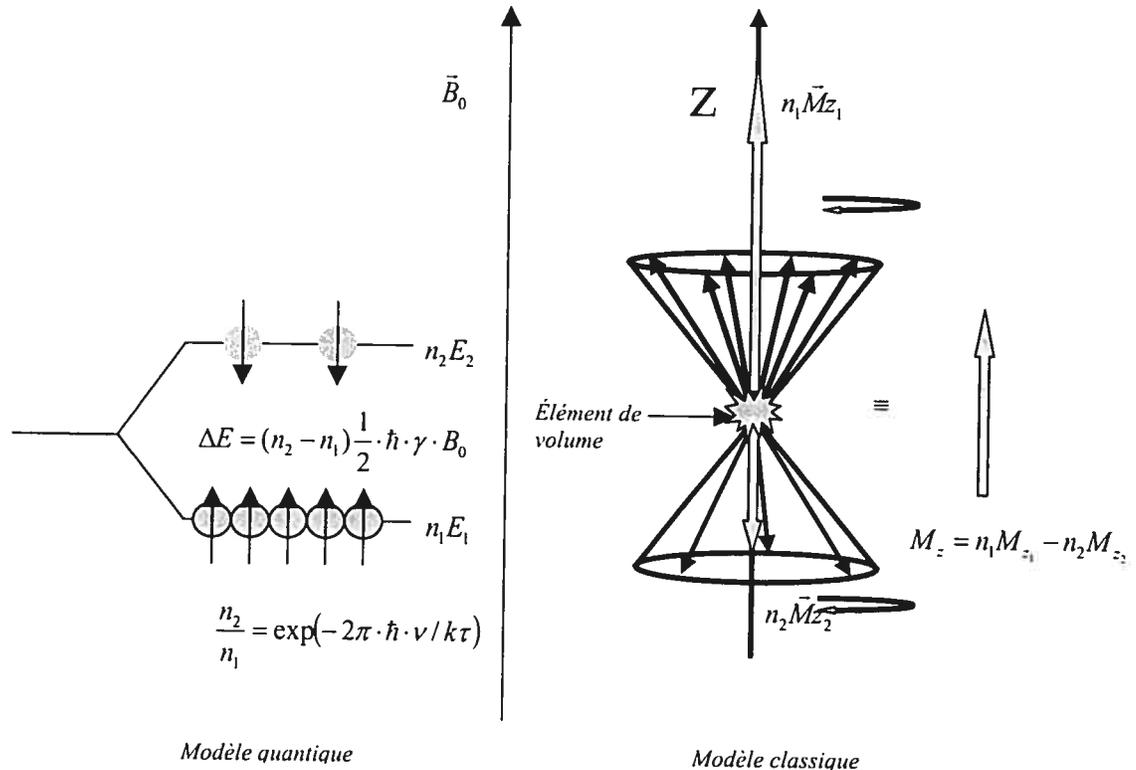


FIGURE 1.2 Effet Zeeman et levée de la dégénérescence (séparation des deux populations dans un champ magnétique). Comparaison entre le modèle classique et le modèle quantique.

$n_1$  et  $n_2$  sont les populations des niveaux  $E_1$  et  $E_2$ , respectivement. La projection  $M_z$  du moment magnétique global  $\vec{M}$ , sur l'axe du champ  $\vec{B}_0$ , est la somme algébrique des  $n_1$  moments alignés parallèlement à  $\vec{B}_0$  et des  $n_2$  moments pointant dans le sens contraire.

$$M_z = n_1 \gamma \frac{\hbar}{2} - n_2 \gamma \frac{\hbar}{2} = (n_1 - n_2) \gamma \frac{\hbar}{2} \quad (1.18)$$

Mentionnons que la direction de  $\vec{B}_0$  a été choisie parallèle à l'axe  $\vec{z}$  et que ce choix sera maintenu jusqu'à la fin. À l'état d'équilibre thermique, la statistique de Boltzmann nous dit que  $n_1 > n_2$  et dans ce cas  $M_z$  est positif, orienté donc dans le même sens que  $\vec{B}_0$ . Cette valeur à l'équilibre est notée  $M_{z_0}$  et nommée magnétisation longitudinale. La différence entre les populations des niveaux  $n_1$  et  $n_2$  est d'environ 1 pour 1 million. Si les populations des deux niveaux sont égales ( $n_1 = n_2$ ),  $M_z$  devient nul. On parle alors de saturation, le système devient insensible à l'excitation car, dans ce dernier cas, la magnétisation longitudinale devient nulle. Enfin, l'inversion des populations  $n_1$  et  $n_2$  donne une magnétisation longitudinale négative et dans ce cas,  $M_z$  est négatif du fait que  $\vec{M}$  s'oriente antiparallèlement à  $\vec{B}_0$  (Cohen Tannoudji, 1977).

### 1.6.3 Modèle classique

Le moment magnétique  $\vec{\mu}$  du noyau est décomposé en une composante longitudinale sur l'axe de rotation  $\vec{z}$  du mouvement de précession et en une composante transversale dans un plan perpendiculaire euclidien (xoy). La composante longitudinale reste constante au cours de la rotation et peut avoir deux valeurs possibles, une positive et une négative, sans valeur intermédiaire. La projection transversale entame un mouvement circulaire dans le plan (xoy) avec

l'impulsion  $\omega_0$ . L'observateur voit la « pointe » de cette composante transversale osciller à la fréquence  $\omega_0$ . Pour une population de  $n$  spins,  $n_1$  spins sont situés sur le cône du côté parallèle à  $\vec{B}_0$  alors que  $n_2$  spins occupent le cône opposé (FIGURE 1.2). Le rapport de  $n_1$  à  $n_2$  ( $n_2/n_1$ ) dépend de la température et de la différence d'énergie entre les deux niveaux. Chaque moment élémentaire  $\vec{\mu}$  contribue au moment global  $\vec{M}$ . Sur l'axe des  $z$ , la magnétisation longitudinale est la somme algébrique des  $n_1$  moments pointant dans le sens de  $\vec{B}_0$  et des  $n_2$  pointant dans le sens opposé.

$$M_z = (n_1 - n_2)\mu \quad (1.19)$$

où  $\mu = \frac{\hbar}{2} \cdot \gamma$ . À l'équilibre thermique,  $M_z = M_{z0}(n_1/n_2)$ . Pour  $n_1 = n_2$  nous obtenons l'état de saturation  $M_z = 0$ . Et finalement pour une inversion de population ( $n_1 \xrightarrow{\text{inversion}} n_2$ ) nous obtenons  $M_z = -M_{z0}$ . Il est clair que nous avons retrouvé les résultats dérivés à partir du modèle quantique. Quant à la magnétisation transversale, elle est obtenue par le calcul de la somme vectorielle des projections des moments transversaux individuels. Ces moments tournent avec la même fréquence s'ils subissent la même influence de l'environnement externe, chose réalisable sous certaines conditions. Ces conditions rassemblées, les moments n'ont aucune raison d'être tous dans la même orientation. Autrement dit, toutes les orientations sont équiprobables et l'ensemble des moments transversaux se répartit sur un cercle à un instant arbitraire  $t$ . L'observateur dans le plan euclidien ne voit rien évoluer dans le temps. On peut comparer cette situation à un ensemble

d'horloges dont toutes les pendules fonctionnent correctement. Ceci dit, la fréquence des aiguilles est d'un tour par heure, mais chaque aiguille indique l'heure d'une ville particulière du globe, différente des autres. Si le nombre de pendules est très grand, on peut, et ceci en projetant toutes les aiguilles sur un seul cadran, couvrir toute la surface de ce dernier, c'est le phénomène de décohérence de phase. La position sur le cercle, c'est-à-dire la phase de chaque moment transversal élémentaire est indépendante des autres moments élémentaires.

### 1.7 Effet d'un champ magnétique tournant

Considérons le cas où la fréquence de rotation d'un champ  $\vec{B}_1$  induit par une onde électromagnétique est la fréquence de résonance du système de spins. Le champ  $\vec{B}_1$  tourne dans un plan perpendiculaire au champ statique  $\vec{B}_0$ . L'apport d'énergie, exercé par le champ  $\vec{B}_1$  de l'onde électromagnétique est  $h\nu$  où  $\nu$  est sa fréquence d'oscillation choisie de façon qu'elle soit égale à la fréquence de résonance du système de spins comme postulé. Cette énergie est donc exactement égale à la différence d'énergie entre les deux niveaux d'énergie. Le champ  $\vec{B}_1$ , ou perturbation, induit donc des transitions de noyaux entre les deux niveaux de populations de spins d'énergies  $E_1$  et  $E_2$ . La migration des spins entre les deux états d'énergie est due à l'échange d'énergie entre le champ  $\vec{B}_1$  et l'échantillon. Mentionnons le fait que le gain en énergie qu'acquiert l'échantillon n'est pas de 100%, du fait qu'une partie de l'énergie électromagnétique, est cédée à l'environnement sous forme d'énergie

thermique (à prendre en considération dans les études *in vivo*). Il est classique de résoudre le problème en se plaçant dans un référentiel tournant à la fréquence de résonance, autour du champ fixe  $\overline{B}_0$ . L'observateur, placé à l'origine du référentiel tournant constate que la direction de  $\overline{B}_1$  ne change pas puisque celui-ci tourne à la même vitesse angulaire et peut donc considérer  $\overline{B}_1$  comme étant un champ magnétique de direction fixe. Dans le référentiel tournant, les spins se mettent à précesser autour du champ  $\overline{B}_1$ . Ce mouvement de précession est beaucoup plus lent que celui autour de  $\overline{B}_0$ , car  $\omega_1 = \gamma B_1$  et  $B_1 \ll B_0$ . Dans le référentiel du laboratoire, il faut combiner la précession autour de  $\overline{B}_0$  de fréquence  $\omega_0$  et la précession autour de  $\overline{B}_1$  de fréquence  $\omega_1$ , alors que  $\overline{B}_1$  tourne lui-même autour de  $\overline{B}_0$  à la vitesse angulaire  $\omega_0$ . L'extrémité du vecteur de magnétisation macroscopique  $\overline{M}$  se déplace sur une sphère de rayon  $|\overline{M}|$  en décrivant une spirale. Quand on arrête le champ tournant après un temps d'application  $t_{B_1}$ , la magnétisation macroscopique tourne toujours autour de  $\overline{B}_0$  en faisant avec celui-ci un angle  $\theta$  donné par la formule suivante :

$$\theta = \omega_1 \cdot t_{B_1} = \gamma \cdot B_1 \cdot t_{B_1} \quad (1.20)$$

Si  $\overline{B}_1$ , donc la perturbation électromagnétique, est appliqué pendant un temps limité  $t_{B_1}$  (impulsion),  $\overline{M}$  s'écarte proportionnellement à l'énergie absorbée de sa direction originale. Un autre fait qui mérite d'être mentionné est l'effet de l'onde électromagnétique sur la décohérence (déphasage) des spins individuels. L'impulsion

$\vec{B}_1$  rephase les spins. Cette remise en phase se fait sans transfert d'énergie. L'impulsion  $\vec{B}_1$  fait donc apparaître dans le plan (xoy) une composante transversale  $M_{xy}$  (projection du vecteur  $\vec{M}$  sur le plan) tournant à la fréquence de résonance  $\omega_0$ . Un cas intéressant est celui où l'angle de basculement  $\theta$  est égal à  $90^\circ$  (FIGURE 1.3).

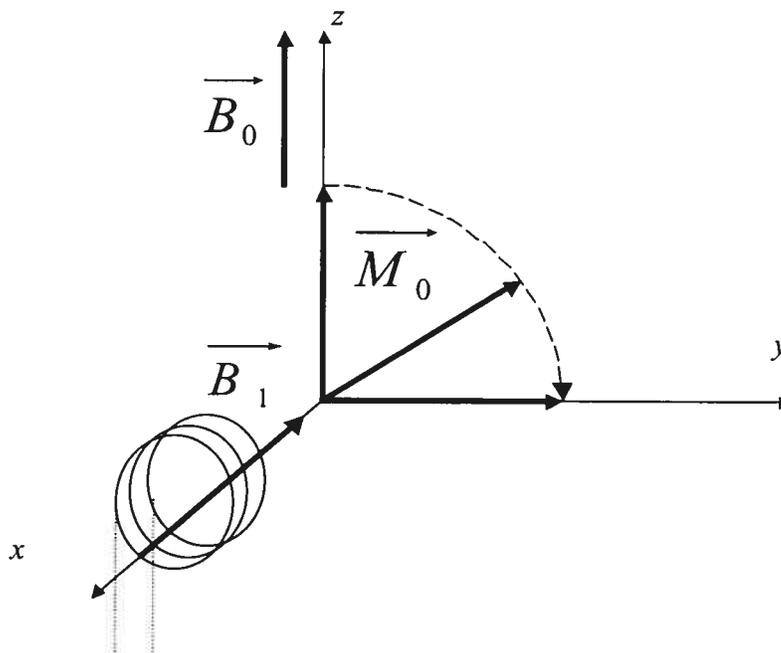


FIGURE 1.3 Effet d'une impulsion électromagnétique de  $90^\circ$  sur la magnétisation.

Après excitation d'un système de spins avec une impulsion de  $90^\circ$ , la magnétisation transversale  $M_{xy}$  induit un courant alternatif dans la bobine de l'antenne émettrice de l'impulsion d'excitation  $\vec{B}_1$  (FIGURE 1.4). Ce courant peut être échantillonné et enregistré pour des traitements ultérieurs. La décroissance du signal enregistré  $V$  (Volt) se fait selon la loi suivante :

$$V(t) = V_0 \exp(-t/T_2^*)$$

où  $V_0$  est l'amplitude à l'instant initial (la fin de l'impulsion RF).

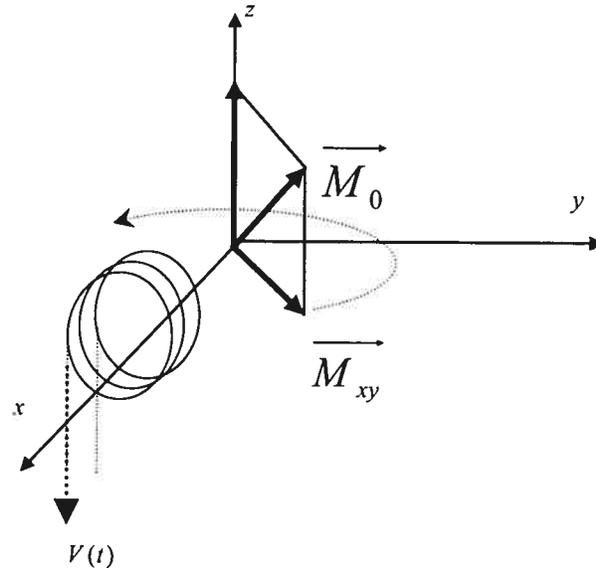


FIGURE 1.4 Acquisition du signal RMN par induction magnétique.

Le signal obtenu porte le nom de signal de précession libre, ou FID (FIGURE 1.5).

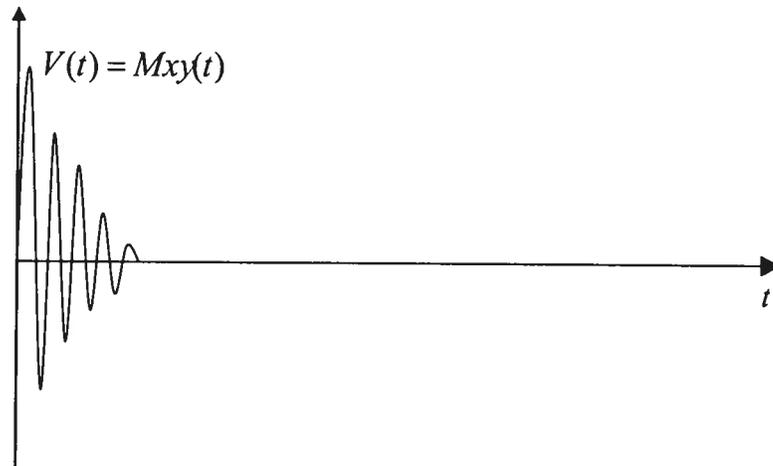


FIGURE 1.5 Évolution temporelle du signal de précession libre FID.

Le signal de précession libre subit une transformation de Fourier qui révèle son contenu spectral présenté comme un graphe de l'intensité du signal versus les fréquences. Un exemple de spectre de fréquences est donné dans la FIGURE 1.6.

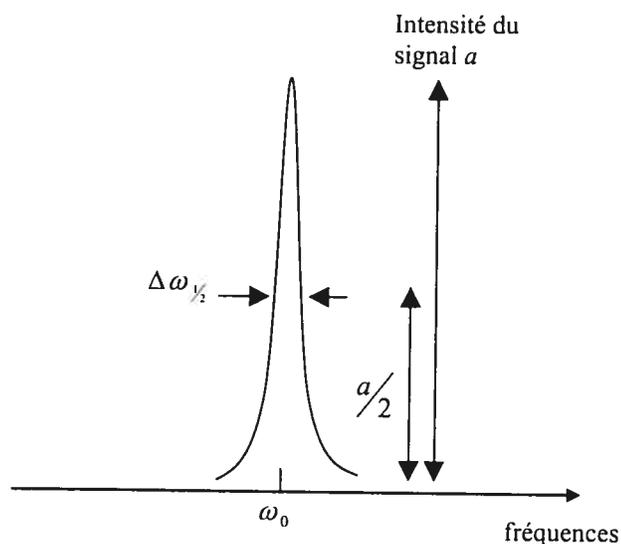


FIGURE 1. 6 Forme lorentzienne de la transformation de Fourier du signal de précession libre en spectre de fréquences.  $\Delta\omega_{1/2}$  est la largeur à mi-hauteur inversement proportionnelle à  $T_2$  .

La largeur à mi-hauteur  $\Delta\omega_{1/2}$  est déterminée en fait par le  $T_2^*$ . La largeur  $\Delta\omega_{1/2}$  observée en pratique est supérieure à celle prédite théoriquement à cause des inhomogénéités du champ magnétique externe  $\vec{B}_0$ . Mais malheureusement le  $T_2^*$  est un paramètre de relaxation (facteur d'atténuation) différent du  $T_2$  propre à l'échantillon sous étude. Il s'avère que le signal mesuré  $V(t)$  s'atténue plus rapidement en  $T_2^*$  que lorsqu'il est sous la seule influence du  $T_2$  intrinsèque du milieu.  $T_2^*$  en fait reflète une atténuation due, non pas à l'interaction spin-spin seulement, mais prend en considération la décohérence des spins individuels causée

par les inhomogénéités du champ magnétique principal. Il est donc naturel d'appeler  $T_2^*$  le coefficient de relaxation transversale apparent. Ceci suggère la nécessité de trouver une méthode de mesure précise du vrai  $T_2$  qui caractérise le milieu scruté. La connaissance du  $T_2^*$  n'a aucune valeur diagnostique mais elle est nécessaire pour le réglage du champ magnétique  $B_0$ . D'autre part, on peut dire que le signal du FID n'est pas idéal pour l'imagerie. La solution est apportée par la séquence d'écho de spins car, grâce à l'enregistrement de l'écho, la mesure du  $T_2$  intrinsèque devient possible. Avec la connaissance du  $T_2^*$  et du  $T_2$  intrinsèque, il devient facile d'estimer l'inhomogénéité du champ magnétique principal en se servant de la formule suivante :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_{2ex}} + \frac{1}{T_{2in}}$$

où  $T_{2ex}$  est le  $T_2$  dû à inhomogénéité du champ  $B_0$  et  $T_{2in} = T_2$ . La séquence d'écho de spins (SE) montre une robustesse inégalée à l'égard des inhomogénéités du champ magnétique principal. Cette séquence SE repose sur le fait que les spins individuels, lors de leurs précessions dans un plan (oxy) qui produit en réalité la tension mesurable, peuvent être rephasés par une impulsion de  $180^\circ$  autour de l'axe  $x'$  de sorte que les spins en retard devancent ceux qui ont pris de l'avance avant l'action de impulsion de  $180^\circ$ . De cette manière, les spins se rejoignent de nouveau pour reformer la magnétisation  $M_T(t)$  et non pas  $M_T(0)$  car durant ce temps  $M_z$  récupère. Une appellation est donnée à cette réapparition du signal, l'écho des spins, qui atteint en fait son maximum après un temps TE égal au double de la différence entre les moments où les impulsions d'excitation de  $90^\circ$  et d'inversion de population de  $180^\circ$

ont eu lieu. Après un temps  $T_R$ , la séquence est répétée jusqu'à destruction et disparition totale du signal sous l'effet de la relaxation  $T_1$  et récupération de la magnétisation longitudinale.

## 1.8 Spectroscopie par RMN

Dès 1946, la résonance magnétique nucléaire a servi comme l'une des modalités de spectrométrie les plus élaborées par rapport à d'autres spectroscopies comme la spectroscopie infrarouge, le RAMAN et de la spectrométrie de masse. Il a été démontré que la fréquence caractéristique  $\nu_0$  d'un noyau donné, placé dans un champ magnétique  $B_0$ , est altérée d'une quantité mesurable si le noyau se trouve à proximité d'un élément chimique différent ou lié à ce dernier pour former une structure moléculaire arbitraire. Il s'avère que cette quantité mesurable est la signature de l'environnement électronique dans lequel le noyau résonnant s'est accommodé. Du moment qu'il y a correspondance directe entre le déplacement de la fréquence de résonance (déplacement chimique) et les environnements électroniques qui la causent, une attribution à un groupe chimique impliquant l'atome du noyau résonnant peut être faite à partir des spectres de résonance.

### 1.8.1 Effet d'écran

Supposons qu'un noyau paramagnétique ayant un rapport gyromagnétique se trouve placé dans un champ magnétique constant  $\vec{B}_0$ , nous avons vu que dans ce cas

la fréquence de précession du moment magnétique de spin  $\nu_0$ , est donnée par la formule suivante :

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0 \quad (1.21)$$

Cette relation n'est valable en fait que si le noyau ressent un champ magnétique effectif égal à  $\overline{B}_0$ . Mais en réalité, si le noyau étudié se trouve dans un environnement électronique différent du sien comme dans le cas du proton lié à une macromolécule (exemple : protéine), alors ce noyau ne verra pas la totalité du champ extérieur appliqué  $\overline{B}_0$ , mais plutôt il verra  $\overline{B}_0$  modifié d'une certaine entité additive  $\overline{B}_e$  créée par l'environnement électronique. Comme une deuxième approximation, réécrivons (1.21) en tenant compte de ce champ additif  $\overline{B}_e$  :

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} (B_0 + B_e) \quad (1.22)$$

$B_e$  étant la projection de  $\overline{B}_e$  parallèlement à  $\overline{B}_0$ .

Dans (1.22), si on substitue par  $\sigma$  l'entité  $-B_e/B_0$ , on aura l'expression suivante :

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 (1 + \sigma) \quad (1.23)$$

Dans (1.23), on appelle  $\sigma$  la constante d'écran ou de blindage. L'effet d'écran nous met face à la situation où, dû au phénomène de blindage, un spectre de fréquences assez large se retrouve tracé sur l'axe des fréquences sans avoir une fréquence stable et connue, pour servir comme l'origine du repère unidimensionnel des fréquences. Cette situation sème la confusion lors de l'assignation des pics de résonance.

Il est donc nécessaire de choisir pour le noyau d'intérêt un environnement électronique chimiquement inerte et dont la constante d'écran est déterminée au préalable. Généralement, on choisit les solvants pour servir d'étalon. Les déplacements chimiques de la fréquence de résonance sont étalonnés de sorte que tout autre pic figurant dans le spectre du noyau étudié sera positionné par rapport à la fréquence de résonance du noyau quand il subit l'influence seule de l'environnement choisi. Par exemple, c'est une convention d'utiliser la tétraméthylsilane comme molécule de référence pour analyser les spectres d'hydrogène. Dans ce cas, on obtient la variation suivante de l'équation (1.23) :

$$\nu_{Et} - \nu_S = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 (\sigma_S - \sigma_{Et}) \quad (1.24)$$

$\nu_S$  et  $\nu_{Et}$  étant les fréquences de résonance de l'échantillon et de la référence respectivement, tandis que  $\sigma_S$  et  $\sigma_{Et}$  sont leurs constantes de blindage respectives. On peut donc réécrire (1.23) de la manière suivante :

$$\frac{\nu_{Et} - \nu_S}{\nu_{Et}} = \sigma_S - \sigma_{Et} \quad (1.25)$$

compte tenu du fait que  $\sigma_{Et} \ll 1$  car  $B_{Et} \ll B_0$ .

Dans (1.25), l'entité  $\sigma_S - \sigma_{Et}$  révèle l'environnement chimique dans lequel s'est engagé le noyau S.

Maintenant passons à la façon avec laquelle on obtient les spectres de RMN. La première méthode utilisée s'appelait CW pour "*continuous wave*" ou onde continue. Dans cette méthode, on gardait l'intensité du champ magnétique principal constante ( $B_0 = \text{Cste}$ ), puis à l'aide d'un générateur de fréquence, on balayait en fréquence autour de  $\nu_0$ . À chaque fois que la fréquence de l'onde électromagnétique

excitatrice est absorbée par l'échantillon, ce dernier la renvoie pour restituer l'énergie absorbée. Le signal émis est par la suite présenté sur l'écran d'un analyseur de fréquences.

De nos jours, on préfère l'utilisation d'impulsions électromagnétiques au lieu de procéder par un balayage dont la durée peut être exorbitante. C'est en fait le développement des microcircuits électroniques qui peuvent implanter l'algorithme de la transformée de Fourier rapide qui a permis l'apparition de cette technique remarquable portant le nom de RMN à impulsions.

L'astuce réside dans le fait qu'une impulsion électromagnétique de très courte durée pourrait être considérée comme étant une source polychromatique de fréquences radio. L'intérêt porté aux sources de cette nature a été suscité par le besoin de raccourcir le temps de balayage dans le CW, car n'oublions pas que le bruit est omniprésent. Le seul moyen de le minimiser est l'acquisition de plusieurs spectres et l'utilisation de la moyenne, ce qui diminuerait le bruit dans le résultat final car le bruit est randomisé et naturellement, il fluctue en amplitude de sorte qu'en moyenne, après un grand nombre d'acquisitions, il s'auto-éliminera en augmentant ainsi le rapport signal sur bruit.

Après l'application d'une impulsion (source polychromatique) les transitions quantiques légitimes dans l'échantillon auront lieu simultanément. La réponse du système à impulsions est donc échantillonnée et stockée dans les mémoires sous forme d'un interférogramme impliquant toutes les fréquences du noyau d'intérêt par les différents environnements électroniques caractérisés par un  $\delta$  intrinsèque. Le

spectre est donc une série de raies, c'est-à-dire des courbes se rapprochant généralement de la cloche bien connue sous le nom de Lorentzienne  $\emptyset$  tel que :

$$I = \emptyset(\delta) \quad (1.26)$$

où  $I$  représente l'intensité du signal RMN. À partir des spectres RMN, on peut donc faire un bilan des groupements chimiques dans lesquels un noyau paramagnétique se trouve engagé en localisant les déplacements chimiques des raies de résonance par rapport à un étalon qui est généralement pris comme étant le solvant inerte dans l'échantillon. Puis en se référant aux chartes où sont classés tous les groupements chimiques en fonction de plages de déplacements chimiques, les signaux peuvent être attribués à des protons dans un groupement chimique. En gardant en tête l'importance de l'identification des  $\delta$  sur un spectre donné, nous allons explorer deux autres sortes d'informations nécessaires à l'interprétation des spectres RMN et qui sont, tout comme les déplacements chimiques, tirées des spectres. À ce sujet, disons que la surface sous une raie donnée reflète en fait le nombre de noyaux résonants. Des logiciels spécialisés ont été conçus spécialement pour entreprendre l'opération d'intégration connue souvent sous le nom de "*lissage de courbe*". La majorité des spectromètres sont dotés d'un logiciel d'intégration.

Pour clore la discussion sur l'interprétation des spectres, entamons la troisième catégorie d'informations contenues dans les spectres de résonance. L'interaction entre noyaux paramagnétiques n'est en fait pas absente dans tous les spectres de résonance, c'est-à-dire, qu'on ne peut pas toujours s'attendre à avoir de belles cloches lorentziennes ou gaussiennes comme représentantes des raies de résonance. Via les nuages électroniques, un noyau appartenant à un groupement

chimique peut interagir avec un autre noyau appartenant à un groupement chimique voisin. Ce phénomène s'appelle le couplage spin-spin qui se manifeste dans les spectres de résonance par la décomposition des raies en raies d'apparence complexe où le lobe principal de chaque raie se trouve décomposé en plusieurs lobes selon la nature du couplage. De plus, pour les molécules organiques, la constante de couplage à travers trois liens dépend de l'angle dièdre entre les atomes de carbone auxquels sont liés les atomes d'hydrogène. Ainsi on peut préciser la configuration tridimensionnelle de la molécule (isomère).

### 1.8.2 Contraintes de la spectroscopie par RMN

Sachant que la constante d'écran est beaucoup plus petite que l'unité, du fait que  $B_E \lll B_0$ , il s'avère très difficile dans certaines situations d'estimer les déplacements chimiques. Ceci défie la rigueur du spectroscopiste puisqu'une précision de l'ordre de  $10^{-6}$  ou moins est nécessaire pour une assignation fiable des raies. Une précision encore plus grande (de l'ordre de  $10^{-8}$ ) est aussi nécessaire pour l'analyse fine de la structure de chaque raie en cas de couplage spin-spin. Ajoutons que l'affinement et l'espacement des raies est d'une nécessité primordiale et indispensable pour l'élimination des fluctuations dues au bruit. Cette dernière contrainte favorise l'usage de champs et de fréquences très élevés. Les aimants supra-conducteurs sont donc de bons candidats car non seulement ils peuvent générer des champs magnétiques intenses mais, en plus, les champs qu'ils génèrent sont très homogènes, ce qui améliore le rapport signal sur bruit (SNR). Cette homogénéité ne peut être réalisée que dans de petits volumes (quelques centimètres cubes). Si cette contrainte n'intervient que sporadiquement dans l'analyse physico-chimique *in situ*, le problème se pose pour les études *in vivo*.

Un volume d'intérêt peut être subdivisé en volumes élémentaires. L'information spectroscopique du volume divisé - pour assurer une approche restreinte qui surmonte la contrainte de l'homogénéité - va donc provenir de l'analyse spectroscopique de chaque voxel constituant ce dernier. Cette méthode s'appelle l'imagerie spectroscopique. Un de ses inconvénients est le fait qu'elle nécessite l'utilisation de gradients magnétiques pour que la mesure devienne locale et

sélective. Mais, malheureusement, la présence de ces champs magnétiques va à contre courant avec le besoin requis d'un champ magnétique statique caractérisé par un très haut degré d'homogénéité.

L'application de la spectroscopie RMN, dans le domaine biologique (*in vivo* ou *in situ*) se heurte à l'inévitable compromis entre la sensibilité de l'atome étudié, l'intérêt biochimique et l'abondance de ce dernier. L'atome d'hydrogène  $^1\text{H}$  est encore très difficile à utiliser en spectroscopie RMN des mélanges ou macromolécules du fait de l'exorbitante complexité des spectres obtenus. Néanmoins, le proton de l'atome d'hydrogène reste l'élément de choix utilisé en RMN *in vivo*, dû à sa sensibilité et son abondance, mais le signal de l'eau domine sur celui des métabolites à faible concentration (de l'ordre du mM). Ce problème a été résolu en utilisant des techniques de suppression d'eau comme le CHESS (*chemical shift selection excitation*) qui est employé avec les méthodes PRESS et STEAM (Ordidge *et al.*, 1985; Frahm *et al.*, 1987). Quand d'autres éléments sont utilisés, notamment le  $^{31}\text{P}$ , le  $^{23}\text{Na}$ , le  $^{39}\text{K}$  et le  $^{19}\text{F}$ , le problème de la forte concentration de l'eau est évité (Menon *et al.*, 1993; Evelhoch, 1989). Le phosphore  $^{31}\text{P}$ , d'autre part, est l'élément en vogue étudié en spectroscopie biologique. Certes sa sensibilité en RMN reste faible par rapport à celle du proton mais son abondance naturelle est près de 100%. Les molécules contenant cet élément sont peu nombreuses mais de grand intérêt biochimique à cause, par exemple, de leur participation dans les cycles métaboliques (Moon et Richards, 1973). Le spectre RMN du  $^{31}\text{P}$  prend la forme illustrée à la FIGURE 1.7 quand les échantillons étudiés proviennent de tissus biologiques et du corps humain en particulier.

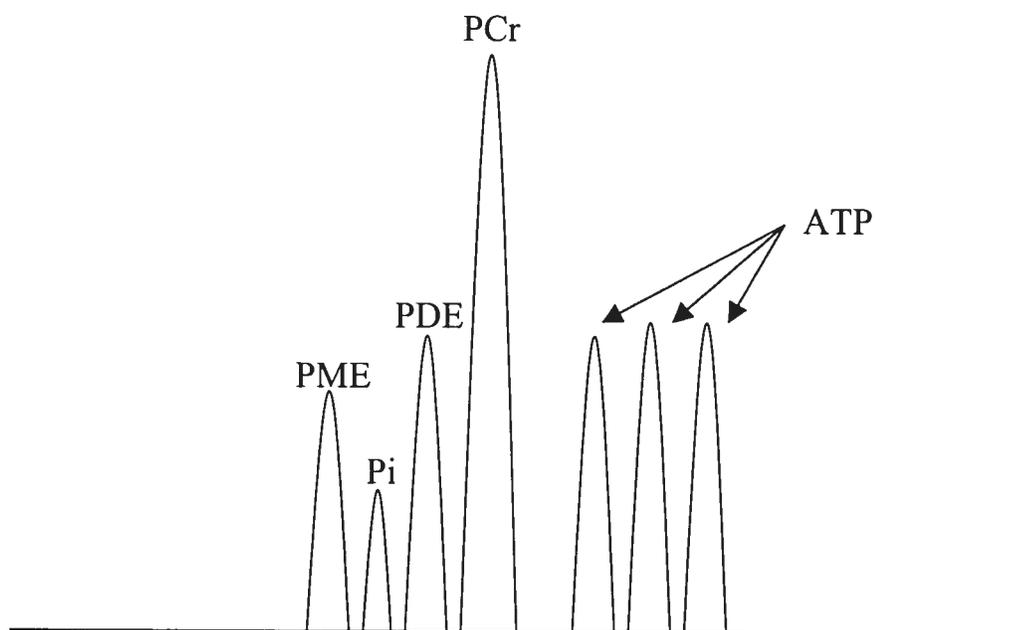


FIGURE 1.7 Sept pics principaux *in vivo* de phosphore-31.

### 1.8.3 Bio-spectroscopie

L'adénosine triphosphate ATP est le métabolite énergétique fondamental des réactions cellulaires du fait de la liaison à haut potentiel énergétique ( $\Delta G = - 7000$  calories). Après avoir cédé son énergie, l'ATP atteint l'état d'équilibre avec la molécule d'adénosine diphosphate ADP. Pour ce faire, deux alternatives possibles peuvent avoir lieu : l'ATP cède de l'énergie pour faciliter une réaction cellulaire donnée; dans ce cas, les résidus réactionnels sont l'ADP et un phosphate dit "inorganique" Pi. L'autre possibilité est celle où l'ATP cède son énergie potentielle à la créatine pour former une molécule de phosphocréatine PCr qui est en fait la

réserve énergétique cellulaire. À son tour la PCr peut se combiner à l'ADP pour redonner une molécule d'ATP (FIGURE 1.8).

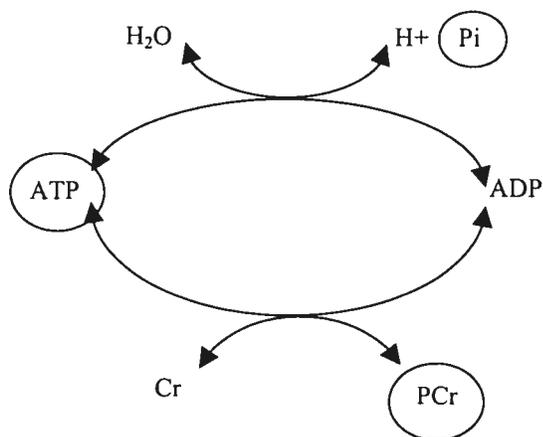


FIGURE 1.8 Cycle métabolique, où l'ATP cède de l'énergie pour faciliter les réactions cellulaires.

Ainsi un bilan du nombre de molécules d'ATP, de PCr et de Pi tiré des spectres de phosphore-31 par intégration des raies respectives permet de refléter l'état métabolique de la cellule. Autrement dit, il est clair que si la cellule est active, sa réserve énergétique diminuera, ce qui se traduit par une diminution de la quantité de PCr et une augmentation de celle de Pi. Dans un tissu musculaire, il a été démontré que les métabolites cités plus haut subissent des changements quantitatifs mesurables par RMN (Hoult *et al.*, 1974). Des études, utilisant la spectroscopie du phosphore <sup>31</sup>P ont montré que dans le foie cirrhotique, le signal des phosphomonoesters (PME) augmente tandis que celui des phosphodiesteres (PDE) diminue en comparaison avec les signaux des mêmes métabolites mesurés dans un foie sain (Taylor-Robinson 97; Jalan 96; Changani 00; Munakata 93).

## 1.9 Imagerie par résonance magnétique

Quant à l'imagerie, c'est une toute autre histoire. Il s'agit de localiser les signaux émis par les spins après excitation. Comme ces signaux dépendent de la concentration en spins et des temps de relaxation et que ces paramètres varient d'un tissu à l'autre, on peut obtenir une représentation imagée de la réponse des différents tissus aux excitations magnétiques. La localisation des signaux fait appel à une notion supplémentaire. La position dans l'espace est codée par l'emploi de gradients d'intensité magnétique changeant graduellement dans l'espace. Ces gradients font résonner les spins des divers points de l'espace à des fréquences différentes déterminées au préalable (selon la philosophie de la séquence). Il reste alors à décoder le signal en fonction de sa fréquence pour pouvoir reconstruire l'image anatomique en relogeant les signaux dans leurs positions ( $r$ ) d'origine, tenant compte de la somme des gradients magnétiques au point de position ( $r$ ). Dès lors, les signaux, émis par les spins quand ils se désexcitent ou se relaxent, sont dépendants des temps de relaxation en fonction de la manière dont on les a excités (notion de séquences d'imagerie). La position ( $r$ ) dans une tranche anatomique (image) est déterminée par deux dimensions, celle de la lecture ( $x$ ) et celle qui lui est perpendiculaire dite d'encodage de phase ( $y$ ). Dans cette dernière, choisissons un point de coordonnées  $(0, y_1)$  et un autre de coordonnées  $(0, y_2)$ . Considérons aussi que seulement ces deux points génèrent les signaux RMN,  $S_1(0, y_1)$  et  $S_2(0, y_2)$ . Après la réception du signal on obtient la somme  $S_T$  qui est formée de la superposition de  $S_1$  et  $S_2$ :

$$S_T = S_1 + S_2 = S(0, y_1) + S(0, y_2) \quad (1.27)$$

Après retour à l'équilibre, le gradient d'encodage de phase est répété avec une nouvelle valeur de son intensité, en introduisant ainsi un déphasage entre les points  $(0, y_1)$  et  $(0, y_2)$ . Si nous nous arrangeons pour que le déphasage soit égal à  $180^\circ$ , la nouvelle mesure du signal RMN nous révélera  $S'_T$  tel que :

$$S'_T = S(0, y_1) - S(0, y_2) \quad (1.28)$$

En combinant (1.27) et (1.28), nous obtenons un système de deux équations avec deux inconnues  $S(0, y_1)$  et  $S(0, y_2)$  dont la solution est facilement calculable. Il est clair que pour distinguer trois objets, nous aurons besoin de trois équations, donc de trois valeurs pour le gradient d'encodage de phase. En pratique, nous aimerions distinguer entre  $N$  points,  $N$  étant une puissance de 2. Le gradient d'encodage de phase est donc répété pour  $N$  différentes valeurs de son intensité. Les magnétisations transversales sont mesurées, échantillonnées, et ensuite, stockées sous forme de points d'un plan cartésien nommé l'espace  $K$ . Une simple transformée (2D-FFT) de l'espace  $K$  produit l'image qui a une valeur diagnostique. Maintenant que nous avons développé une idée sur la tâche et les exigences qu'imposent le principe de l'imagerie sur le système qui l'implante, portons notre attention sur le système et son architecture. Prenons l'exemple de la séquence dite d'écho de spins (SE), une parmi des centaines d'autres séquences d'imagerie, et décrivons ce qui se passe du début d'un examen d'IRM jusqu'à sa fin. En premier lieu, le patient est glissé à l'intérieur de l'aimant, de façon à faire coïncider les coordonnées de l'anatomie sous étude avec celles du volume où le champ magnétique a le degré d'homogénéité des lignes du champ le plus élevé. Ce volume correspond approximativement à une sphère d'un

diamètre de 50 cm, centrée sur l'isocentre du tunnel de l'aimant. La pollution électromagnétique exige l'isolation du système d'imagerie comme pour les fours micro-ondes dont les portières sont dotées d'une grille conductrice qui réduit la propagation des micro-ondes vers l'utilisateur ou dans le sens contraire. L'imageur est logé dans une pièce enveloppée d'une grille isolante, qui le protège des interférences avec les ondes électromagnétiques indésirables créées par les parties électroniques du système, ou par des sources émettrices externes. Maintenant l'opérateur initie un processus d'imagerie (séquence SE) après avoir inséré les données du patient dans l'ordinateur et spécifié les paramètres géométriques via l'interface utilisateur (FIGURE 1.9).

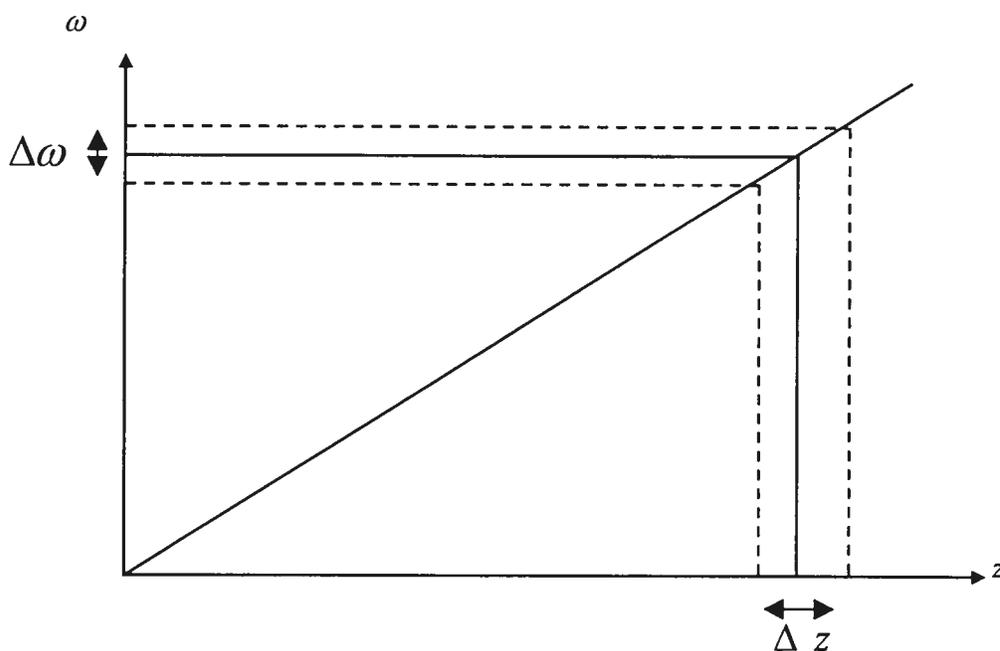


FIGURE 1.9 Prescription des paramètres géométriques de la tranche d'intérêt  $\Delta z$  et calcul de la fenêtre fréquentielle  $\Delta\omega$ , son centre représentant la fréquence porteuse.

Ces informations sont ensuite chargées sur le contrôleur de l'aimant, les gradients et la chaîne RF (émetteur, récepteur). L'appareil passe par une phase d'initialisation, avant de commencer le processus d'imagerie. Pendant cette phase, la fréquence du synthétiseur est réglée sur la fréquence gyromagnétique et les antennes RF sont ajustées. La puissance RF et le gain de réception sont aussi ajustés pour la mesure qui va être effectuée. Après cette phase d'initialisation, la séquence d'écho de spins commence en activant le gradient de sélection de tranches (FIGURE 1.10).

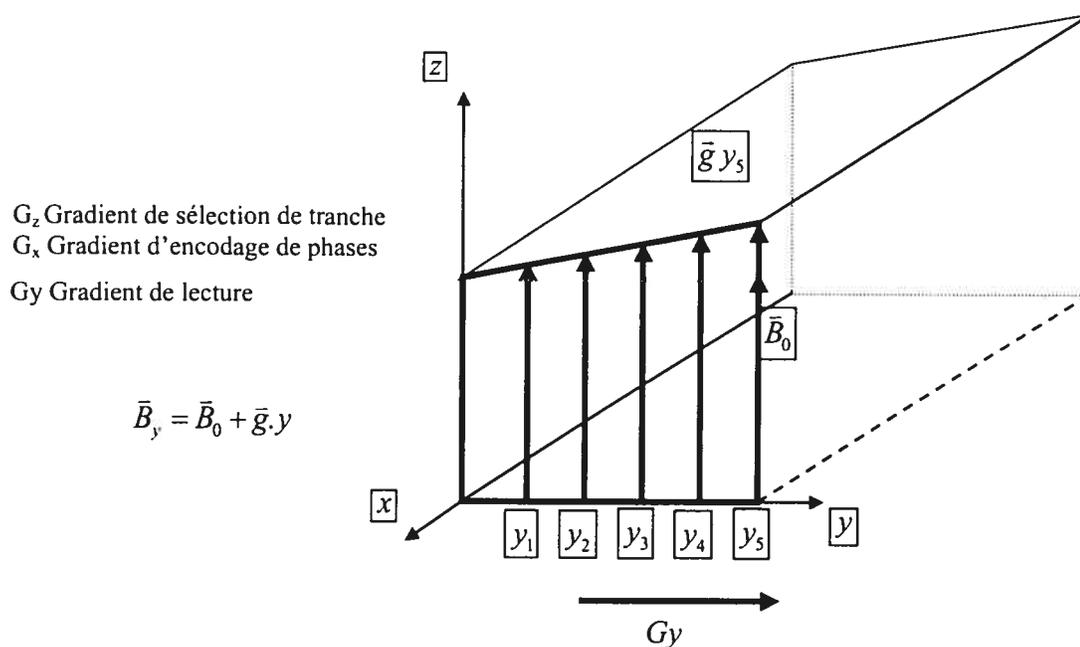


FIGURE 1.10 Tranche  $\Delta z$  sélectionnée avec le gradient de sélection de tranche.

Encodage de phase et encodage de fréquence pour la lecture.

Un temps d'attente est nécessaire pour continuer dû au fait que le gradient prend du temps pour atteindre la valeur voulue (temps de montée). Le minimum du temps de montée est imposé par l'inductance de la bobine du gradient, ainsi que le voltage maximal de l'amplificateur du gradient. Après l'écoulement de ce temps, l'amplificateur RF est activé et sa sortie est branchée à l'antenne émettrice. L'amplificateur de puissance prend son signal d'entrée du synthétiseur de fréquences qui génère un signal harmonique de fréquence. Cette harmonique est modulée dans un générateur de formes d'ondes. Ainsi le signal modulé rayonne de l'antenne émettrice et crée le champ magnétique tournant  $B_{rf}$ . Durant l'émission, l'antenne de réception doit être dérégulée et le pré-amplificateur bloqué pour ne pas les endommager avec la forte intensité du signal émis. Après l'excitation, l'amplificateur de puissance est branché à une charge calibrée car en ayant la sortie branchée à l'émetteur, le signal RMN sera masqué par le signal de sortie généré par l'amplificateur de puissance, qui a un bruit de sortie très élevé, si le signal à l'entrée est nul. Tous les spins de la tranche sélectionnée sont alors excités. C'est donc au tour des gradients d'encodage de phase et de fréquence de prendre action. Ces deux gradients peuvent être utilisés simultanément, car en l'absence d'excitation RF leurs effets sont linéaires et donc additifs. Quand la phase de préparation (excitation par une impulsion RF et basculement des magnétisations) est terminée, les gradients sont désactivés et l'impulsion d'inversion de population de  $180^\circ$  est appliquée. L'impulsion de  $180^\circ$  est quatre fois plus puissante que l'impulsion d'excitation car son amplitude est le double de celle de l'impulsion de  $90^\circ$ . Souvent l'impulsion de  $180^\circ$  est appliquée en présence d'un gradient de sélection, mais l'omission de ce

dernier réduit la durée de l'impulsion à sa valeur minimale. Après refocalisation, le gradient de lecture est activé pendant une durée suffisante pour mesurer la magnétisation. Le convertisseur analogique numérique échantillonne le signal reçu par l'antenne réceptrice, à des moments espacés par le pas  $t_s$ . Après le retour des spins à l'état d'équilibre, l'imageur entame la prochaine étape logique de la séquence et ainsi de suite jusqu'au remplissage complet de l'espace de Fourier. Les échantillons sont envoyés vers le processeur de vecteurs pour subir la transformation de Fourier rapide à deux dimensions pour la formation de l'image, qui est par la suite affichée sur le moniteur de l'utilisateur.

### 1.9.1 Contraste dans la séquence d'écho de spins

Sachant qu'entre l'excitation et le sommet de l'écho, la magnétisation décroît par la quantité  $\exp(-TE/T_2)$  qui est fonction du  $T_2$ , nous pourrions utiliser cette atténuation pour des fins utiles au lieu de la considérer comme effet indésirable. Pourquoi? Parce que la séquence SE est immunisée contre les artéfacts dûs aux inhomogénéités du champ statique. La relaxation est donc due au  $T_2$  pur qui est en fait une caractéristique du tissu. La relaxation  $T_2$  peut donc être utilisée pour pondérer les images anatomiques. De cette façon, différents tissus biologiques auront des intensités différentes, facilitant ainsi l'interprétation.

Si le TE est très inférieur au  $T_2$  ( $TE \ll T_2$ ), cette pondération devient négligeable car le facteur  $\exp(-TE/T_2)$  s'approche de l'unité pour tous les tissus. Au contraire, si le TE s'approche de la valeur du  $T_2$ ,  $\exp(-TE/T_2)$  dépendra nettement du

$T_2$  donc la pondération en  $T_2$  dominera. Une pondération en  $T_1$  est aussi possible. Le choix du TR (temps entre deux excitations de  $90^\circ$ ) rend la chose réalisable. Si le TR est inférieur au  $T_1$ , c'est la pondération en  $T_1$  qui domine. Dans ce cas, la magnétisation n'aura pas le temps de retrouver son état d'équilibre. En fait, après un temps TR, elle récupère seulement  $M_0[1-\exp(-TR/T_1)]$ . Si, en plus, le TE est court en comparaison avec le  $T_2$ , la pondération devient en  $T_1$  pur. Quand TE n'est pas assez court, nous obtenons un effet combiné des deux mécanismes de relaxation. Ce dernier cas génère des images dites de densité de spins.

La magnétisation transversale d'une séquence conventionnelle arbitraire est mesurée, échantillonnée, sur un ensemble cartésien de points dans l'espace K. Les résultats des mesures brutes subissent une transformation de Fourier pour pouvoir enfin reconstruire l'image anatomique. L'évolution temporelle de la valeur K après excitation, nommée « la trajectoire à travers l'espace K », détermine le moment auquel un certain point cartésien sera atteint. Cette trajectoire est déterminée par l'intégrale de temps du gradient.

La nécessité du développement de séquences rapides et ultra rapides a surgi pour des fins simples telles que l'envie de surmonter les artéfacts de mouvement ou celle de rendre possible l'imagerie dynamique, qui sert à étudier les processus dépendant du temps tels que la distribution des agents de contrastes à travers un tissu donné. Bien sûr, la diminution de la durée des examens est un atout.

Il est possible d'emprunter des trajectoires à travers l'espace K autres que celle de la séquence d'écho de spins, mais ceci ne se fait jamais sans sacrifices de résolution des images produites ainsi que de rapport signal sur bruit. Le choix de ces

trajectoires exotiques détermine le moment où la magnétisation transversale va être échantillonnée et ainsi ouvre les possibilités de conception de nouvelles méthodes d'imagerie rapides et ultra rapides avec des temps d'écho très courts, car, en utilisant les trajectoires exotiques, toute la magnétisation nécessaire pour former une image anatomique émerge d'une seule excitation.

Notons que la description des trajectoires adoptées par les séquences rapides et ultra rapides que nous allons présenter ne s'applique pas au cas nommé «état stationnaire» où la magnétisation produite suite à des excitations antérieures est encore présente ( $TR < T_2$ ). Il est dommage que toutes les tentatives faites pour accélérer la séquence d'écho de spins soient vaines, car cette séquence reste inégalée en terme de valeur diagnostique des images qu'elle produit avec la possibilité de pondérer en  $T_1$  et  $T_2$  à volonté. Cette séquence conventionnelle ne pourra jamais appartenir à la classe des séquences rapides à cause du fait que les impulsions d'inversion de population de  $180^\circ$  doivent être espacées dans le temps pour éviter une hyperthermie du tissu sous étude, d'où la nécessité de connaître la valeur du rapport d'absorption du signal (SAR).

La première approche pour accélérer une séquence exploite la symétrie existante dans l'espace K selon laquelle, la moitié des éléments de cet espace pourrait être déduite de l'autre moitié par une conjugaison complexe. Ceci dit, il est clair que l'acquisition de la moitié des lignes de l'espace de Fourier est suffisante pour la reconstruction de l'image. L'autre moitié n'est en fait qu'une redondance d'informations. Bien sûr, cette méthode réduit le rapport signal sur bruit d'un facteur de deux en plus du fait qu'elle réduit la résolution dans la direction perpendiculaire

aux lignes omises de l'espace de Fourier, direction qui est habituellement prise comme étant la direction d'encodage de phase.

Une deuxième approche encourage la récupération rapide de la magnétisation longitudinale en se contentant d'un angle de basculement inférieur à  $90^\circ$ . De cette manière, on peut utiliser des temps de répétition très courts sans atteindre la saturation ou causer l'atténuation du signal. Cette technique nécessite une acquisition faite à partir d'un écho de gradients, chose qui la rend vulnérable aux artéfacts dûs aux inhomogénéités du champ magnétique statique  $B_0$  et à ceux créés par les transitions de valeurs de la susceptibilité magnétique aux interfaces air-tissu, par exemple.

Une troisième approche se base sur le fait que la vitesse sur la trajectoire dans l'espace  $K$  à un moment précis est dictée en grandeur ainsi qu'en direction par la valeur des gradients. Il s'ensuit que l'on peut produire n'importe quelle trajectoire à travers l'espace  $K$ , moyennant la dépendance temporelle des gradients, pourvu que les bobines génératrices des gradients puissent produire la forme d'onde voulue.

Mais il y a un détail à ne pas oublier. Pour reconstruire l'image moyennant la transformation de Fourier conventionnelle, il nous faut avoir une matrice rectangulaire de valeurs de  $K$ , ce qui n'est pas possible de réaliser avec les trajectoires d'acquisition exotiques conçues pour les séquences rapides. Donc, un calcul d'interpolation est nécessaire pour obtenir des points positionnés aux endroits de références cartésiennes correctes. Mais cela n'est pas nécessaire pour toutes les séquences rapides. Il existe plusieurs séquences d'imagerie rapide générant des espaces  $K$  de nature cartésienne.

### 1.9.2 Écho de spins Turbo

Dans la séquence d'écho de spins, un inconvénient a été mis en évidence qui se traduit par un temps précieux qui reste non exploité, à savoir le temps d'attente pour un retour à l'équilibre après chaque acquisition. Les TR (temps de répétition) de cette séquence sont longs. Ce temps peut être exploité pour acquérir d'autres profils avant la destruction du signal. Les séquences qui font appel au concept d'acquisition de plusieurs lignes de l'espace K (plusieurs profils) suite à une seule excitation sont qualifiées d'ultra rapides. Cette accélération du remplissage de l'espace K est adaptable aux séquences qui génèrent les échos moyennant une impulsion d'inversion de populations (SE) et à celles qui utilisent l'écho de gradients (FE). La séquence nommée "Écho de spins Turbo" appartient à la première catégorie tandis que la séquence d'imagerie écho planaire appartient à la dernière.

### 1.9.3 Séquence écho planaire

L'imagerie écho planaire (EPI) peut être réalisée sur la base de la séquence d'écho de gradients FE, contrairement à la séquence FSE. De prime abord, notons que FE est plus rapide que SE du fait de l'absence de l'impulsion de  $180^0$  dans la première séquence, et comme pour SE, FE pourrait être accéléré dans le but d'acquérir plusieurs lignes de l'espace K suite à une seule excitation. La séquence EPI peut parcourir la totalité de l'espace K moyennant une seule excitation, non seulement parce qu'elle est inspirée de la séquence FE, mais aussi du fait que le remplissage de l'espace K se fait en suivant des trajectoires exotiques. L'imagerie

spirale est un exemple de ces trajectoires exotiques qui demandent une interpolation dans l'espace  $K$  avant d'appliquer la transformation de Fourier. D'autres trajectoires ne le nécessitent pas car, malgré le fait qu'elles parcourent l'espace de Fourier dans un temps compté en ms, elles ne souffrent pas du syndrome de sous-échantillonnage. La trajectoire dans ce cas est un zigzag qui parcourt l'espace  $K$ .

Pour réaliser cette trajectoire, il faudrait donc inverser le gradient de lecture à la fin de l'acquisition de chaque profil et ajouter une petite surface d'encodage de phase pour sauter d'une ligne à sa voisine.

Résonnant en termes de vecteur  $K$  et de composantes  $K_x$  et  $K_y$ , les petits sursauts du gradient d'évolution incrémentent  $K_y$  de façon à permettre au vecteur  $K$  de réaliser des petits sauts. Le temps évolue le long de la trajectoire en zigzag; il est donc clair qu'il faut parcourir tout l'espace  $K$  en un temps plus court que le  $T_2^*$  ( $T_2^*$  comprend le  $T_2$  et les effets de relaxation extrinsèque). Autrement le signal serait détruit avant l'acquisition de l'information nécessaire. Il faut parcourir la totalité de l'espace  $K$  en moins de 100 ms, chose qui dépend des performances des bobines de gradients. Pour cela, EPI est trop exigeant dans le sens où la quincaillerie nécessaire à son implantation est très coûteuse.

La stratégie du remplissage détermine aussi la technique de filtrage à utiliser pour les profils dans la direction d'encodage de phase et par la même occasion, détermine le flou et les fantômes dans les images anatomiques.

### 1.10 Imagerie pondérée par diffusion

À une température supérieure au zéro Kelvin, la matière se trouve dotée d'une énergie qui se manifeste généralement sous deux formes: rayonnement infrarouge et un mouvement de nature aléatoire dit mouvement brownien. Ce mouvement est omniprésent dans la matière et est plus prononcé chez les particules existant dans la phase liquide ou gazeuse, qu'elles soient libres ou liées. Reste à noter que le libre parcours moyen d'une particule (e.g. molécule) se trouve largement modifié selon que cette dernière soit libre ou à l'intérieur d'un volume restreint. Dans le dernier cas, la molécule parcourt un espace limité, on parle donc de confinement. Les physiciens appellent ce mouvement restreint de la matière « la diffusion confinée ».

Une question se pose : comment au juste pourrait-on quantifier ces mouvements ?

En excluant les mouvements de rotation, les particules translatent d'une façon aléatoire dictée plutôt par les collisions entre elles, ce qui fait que la probabilité de diffuser dans une direction arbitraire est équiprobable pour le restant des autres directions à condition que le processus soit isotrope. Dans un référentiel (oxyz), la particule (e.g. molécule d'eau) parcourra la distance  $r$  relativement à l'origine  $o$  dans un temps  $t$ . La probabilité de réalisation de cet événement prend la forme d'une distribution gaussienne qui présente une variance donnée par la formule suivante :

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (1.29)$$

Il est clair que la variance est proportionnelle au temps. Le facteur multiplicatif  $D$  dit coefficient de diffusion, est inclus pour représenter les propriétés du milieu où se produit la diffusion. Les propriétés de la particule qui diffuse  $y$  sont aussi incluses

dans notre cas pour la molécule d'eau. L'approche n'est plus la même dès que l'on commence à scruter la diffusion de l'eau dans les tissus biologiques, car les contraintes sont différentes et l'eau se trouve limitée dans son mouvement par l'architecture du contenant (e.g. cellule) et, pour les interactions de nature non chimique avec les macromolécules biologiques, on retrouve le concept de diffusion confinée ou restreinte. La diffusion restreinte est de nature directionnelle donc anisotrope. Il en découle que l'étude de l'anisotropie de la diffusion peut révéler l'architecture du milieu où elle se déroule (Stark *et al.*, 1992). On fera usage du terme de tenseur de diffusion plutôt que de facteur de diffusion pour mettre en évidence l'idée d'anisotropie.

Dans les tissus vivants, la diffusion confinée est donc un phénomène dépendant de l'environnement physique où l'architecture des édifices biologiques se manifeste d'une façon indirecte. La diffusion de l'eau dans une cellule cérébrale est différente de celle dans une cellule de foie, suggérant ainsi l'utilisation de la diffusion comme une nouvelle source de contraste autre que les paramètres de contrastes conventionnels connus,  $T_1$ ,  $T_2$  et la densité de protons.

Les mouvements de nature randomisée induits thermiquement causent des déphasages de la magnétisation transversale dans un gradient magnétique par rapport aux spins statiques. Par exemple dans une séquence d'écho de spins, la refocalisation induite par l'impulsion  $\pi$  n'est plus complète car les spins auront changé de position sous l'effet de la diffusion. Il en découle que le maximum de la magnétisation transversale au moment de l'écho subira une atténuation due au déphasage résiduel entre les spins, de nature autre que celle induite par l'évolution du

déplacement chimique. Cette atténuation dépend de l'historique des gradients et du tenseur de diffusion  $D$  des spins dans les tissus. En pratique, on s'intéresse au tenseur de diffusion des protons liés aux molécules d'eau libre dans les tissus. Il est tout à fait naturel dans ce cas de parler du coefficient de diffusion apparent  $ADC_a$  au lieu du coefficient de diffusion tout court car dans les tissus biologiques, la diffusion est limitée par le volume des cellules. N'oublions pas que la diffusion pure est définie dans les milieux homogènes seulement.

### **1.10.1 Sensibilisation des séquences à la diffusion**

L'estimation de la diffusion des molécules d'eau en IRM revient à estimer celle des protons. Pour ce faire, les protons doivent être magnétiquement étiquetés pour pouvoir discerner les protons qui sont immobiles de ceux qui diffusent. L'idée est d'encoder l'espace du (VOI) avec des gradients variant linéairement avec les coordonnées spatiales, ceci forçant les spins à changer leurs fréquences de précession selon l'intensité du gradient présent localement. Il va sans dire que les spins gagneront ainsi des phases différentes. Ensuite, un autre gradient sera appliqué dans l'intention de remettre les spins à leur état initial. Les spins immobiles auront accumulé un déphasage nul, tandis que les spins qui diffusent garderont un déphasage résiduel car ils ne ressentiront plus la même intensité de gradients due au premier lobe de gradients.

Le processus d'étiquetage est très délicat dans le sens où il ne doit pas perturber le processus d'imagerie. Dans cet esprit, des conditions pratiques sont imposées sur les

gradients. La diffusion ne semble pas perturber les séquences d'imagerie conventionnelle du fait qu'elle déphase les spins. Son effet reste donc négligeable. Si on veut mettre en évidence ses effets et sa nature, il va falloir amplifier sa contribution, d'où la nécessité de gradients très intenses. D'autre part, ces gradients doivent tout de même être appliqués sous forme de deux lobes composés de durée égale et de signe opposé pour que la somme des aires sous ces derniers soit nulle. Autrement ils perturberont la génération des images.

Étant donné que l'application des gradients de diffusion entraîne obligatoirement une atténuation d'un signal  $S_0$  causée principalement par la diffusion, cette atténuation est forcément liée au tenseur  $D_a$ . Une dérivation à partir des équations de Bloch génère l'équation qui relie  $S_0$  à l'intensité  $S$  du même signal après atténuation :

$$\frac{S}{S_0} = \exp(-bD_a) \quad (1.30)$$

Cette équation a une seule inconnue qui est le  $D_a$  recherché, tandis que  $S_0$  et  $S$  sont les valeurs de l'intensité calculée expérimentalement à partir des images obtenues. Reste à traiter la nature du paramètre  $b$ . Le formalisme qui suit nous révélera cette nature ainsi que la méthode utilisée pour dériver (1.30). Écrivons l'équation de Bloch - voir Annexe 1 - pour la précession de la magnétisation transversale dans un gradient magnétique.

$$\frac{dM_T}{dt} = -j\gamma(\vec{G}\cdot\vec{r})M_T - \frac{M_T}{T_2} \quad (1.31)$$

L'expression (1.31) est une équation de continuité, c'est-à-dire, que la vitesse de changement  $dM_T/dt$  de la magnétisation transversale dans un élément de volume

est égale à la génération de la magnétisation transversale dans cet élément de volume moins la perte causée par la relaxation  $T_2$ . Quand les mouvements randomisés sont pris en considération, nous devons comptabiliser l'apport de magnétisation transversale provenant des voxels avoisinants. Cette nette contribution du voisinage inclut un terme de diffusion :

$$D_a(\nabla\nabla)M_T \quad (1.32)$$

Pour simplifier, réduisons les dimensions spatiales à la direction (ox) seulement:

$$\frac{dM_T}{dt} = -j\gamma \cdot G_x \cdot x \cdot M_T - \frac{M_T}{T_2} + D_a \cdot \frac{d^2 M_T}{dx^2} \quad (1.33)$$

Omettant le terme de diffusion pour résoudre l'équation (1.33), on obtient:

$$M_T(t) = M_T(0) \cdot \exp\left[-j\gamma x \int_0^t G_x(t) dt - \frac{t}{T_2}\right] \quad (1.34)$$

Nous posons  $M_T(0) = A(t)$ , une fonction dépendante du temps et en substituant (1.34) dans (1.33) on trouve:

$$\frac{dA(t)}{dt} = -D_a \left\{ \gamma \int_0^t G_x(t) dt \right\}^2 \cdot A(t) \quad (1.35)$$

La solution finale de (1.34) pourrait s'écrire de la manière suivante :

$$M_T(t) = M_T(0) \cdot \exp\left[-D_a \gamma^2 \int_0^t \int_0^{t'} G_x(t'') dt''\right] dt' \cdot \exp\left[-j\gamma x \int_0^t G_x(t) dt - \frac{t}{T_2}\right] \quad (1.36)$$

où  $0 \leq t' \leq t$ . La première exponentielle décrit l'atténuation due à la diffusion apparente tandis que la deuxième exprime, comme d'habitude, l'atténuation due à la relaxation  $T_2$ . Puisque c'est la magnétisation enregistrée au centre de l'espace K,

donc aux plus faibles valeurs de  $K$ , qui déterminent le contraste dans une image, on doit donc évaluer (1.36) au sommet de l'écho ( $t = TE$ ) quand:

$$\int_0^{TE} G(t') dt' = 0 \quad (1.37)$$

L'équation (1.36) peut donc s'écrire de la manière suivante :

$$M_T(t) = M_T(0) \cdot \exp(-bD) \cdot \exp\left[-\frac{TE}{T_2}\right] \quad (1.38)$$

donc:

$$S_T(t) = S_0(t) \cdot \exp(-bD) \cdot \exp\left[-\frac{TE}{T_2}\right] \quad (1.39)$$

Étant donné que:

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE} \left[ \int_0^{t'} G_x(t'') dt'' \right]^2 dt' \quad (1.40)$$

on commence à voir émerger l'équation (1.30) à partir de (1.39). Pour un gradient bipolaire comme celui de la Figure 1.11 qui satisfait la condition (1.37),  $b$  prend la forme suivante :

$$b = \gamma^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{1}{3} \delta \right) G_x^2 \quad (1.41)$$

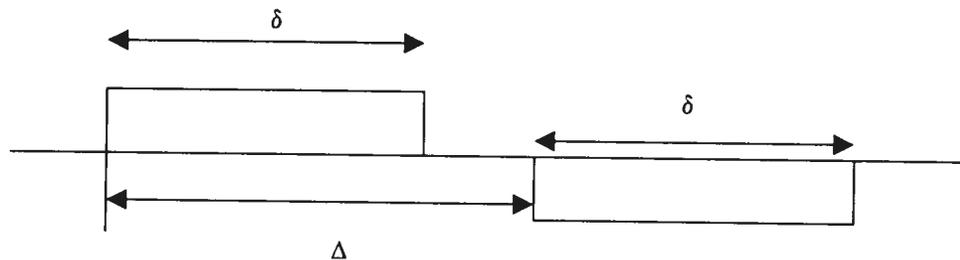


FIGURE 1.11 Gradient de sensibilisation à la diffusion utilisant deux lobes de signe opposé.

Dans le cas spécial des lobes adjacents  $\Delta = S = TE / 2$ , on trouve :

$$b = \frac{\gamma}{12} . TE . G_x^2 \quad (1.42)$$

Notons que cette méthode de dérivation de l'expression de  $b$  n'est valable que lorsque l'aire sous les gradients d'imagerie est faible en comparaison avec celle sous les gradients de diffusion en valeur absolue (Torrey *et al.*, 1956). On s'attend donc que la droite:

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -Db \quad (1.43)$$

qui représente  $\ln(S/S_0)$  en fonction des valeurs de  $b$ , passe par l'origine, théoriquement parlant. En pratique ce n'est guère le cas. Cette courbe ne passera jamais par le point (0,0) car les situations réelles s'écartent du cas idéal où l'approximation mentionnée plus haut reste valide. On ne pourrait donc jamais négliger la contribution des gradients d'imagerie, ce qui est un inconvénient. On peut dire par conséquent que l'équation (1.41) n'est en fait qu'une approximation de  $b$  dérivée par Stejskal et Tanner (Stejskal *et al.*, 1965) dans le cas d'une idéalisation. L'équation (1.41) sous-entend l'utilisation de gradients de diffusion rectangulaires ainsi qu'une sensibilisation uni-dimensionnelle alors que l'on peut sensibiliser une séquence à la diffusion dans les trois directions perpendiculaires choisies arbitrairement (l,m,n). On parlera dès lors d'un vecteur de gradients  $G(t)[G_e(t), G_m(t), G_n(t)]$ . L'expression de  $b$  deviendra donc une matrice  $b_{hr}$  correspondant au tenseur de diffusion aux éléments  $D_{hk}$  respectifs.  $b_{hk}$  est donné par l'expression suivante:

$$b_{hk} = \gamma^2 G_h \cdot G_k \cdot \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (1.44)$$

D'autre part, les gradients ne prennent jamais une forme rectangulaire car en pratique un temps de montée  $t_m$  est nécessaire pour atteindre l'intensité voulue. Le même temps d'attente s'impose à la fin des gradients et ceci est dû au fait que le chargement des bobines de gradient est un processus qui prend un certain temps pour accumuler l'énergie nécessaire à la production de l'intensité voulue. Le temps  $t_m$  est donc la durée du régime transitoire du chargement. D'autre part, il faut laisser passer le régime transitoire des bobines pour travailler seulement dans le régime forcé qui est stable. Il est pertinent de souligner que le temps de montée joue en notre faveur, dans le sens où une montée brusque des gradients peut nuire à la bobine génératrice du champ magnétique principal  $B_0$ . Le phénomène porte le nom de courants de Foucault. Maintenant, en tenant compte des temps de montée et de descente  $t_m$  des gradients trapézoïdaux réels, l'expression des  $b_{hk}$  devient:

$$b_{hk} = \gamma^2 \cdot G_h \cdot G_k \left[ \delta^2 \cdot \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{1}{30} \cdot t_m^3 - \frac{1}{6} \cdot t_m^2 \right] \quad (1.45)$$

La méthode de sensibilisation à la diffusion avec un gradient bipolaire est compatible avec plusieurs séquences d'imagerie. Considérons une séquence d'écho de spins, les deux lobes du gradient bipolaire de diffusion sont insérés entre l'impulsion d'excitation et l'impulsion d'inversion de population et entre ce dernier et le gradient d'acquisition respectivement, tel qu'illustré à la FIGURE 1.12.

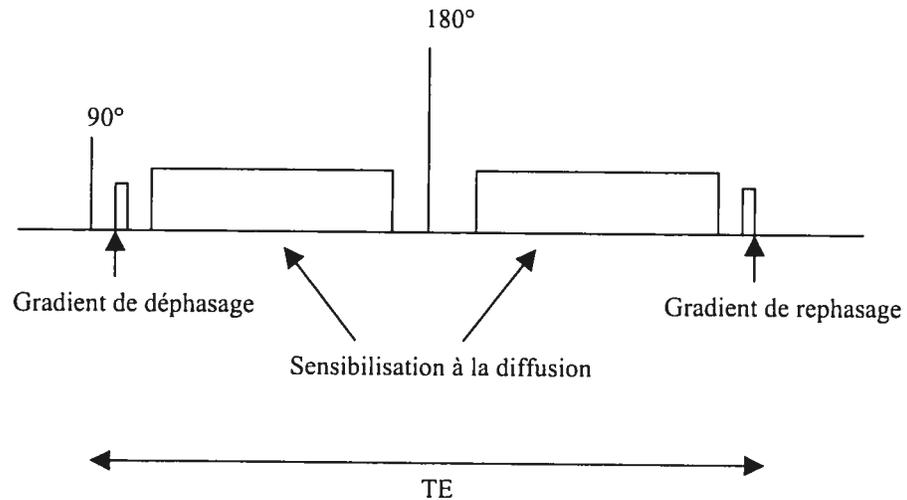


FIGURE 1.12 Séquence d'écho de spins sensible à la diffusion utilisant un gradient bipolaire.

Avec cette méthode, les gradients doivent être très intenses, ce qui n'est pas avantageux. Par exemple, pour le cas où l'atténuation due à la diffusion doit être de 10%, donc  $\exp(-Db) = 0,9$ . Étant donné que, à température ambiante, le coefficient de diffusion de l'eau est  $D = 2,2 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ , ceci implique que  $b$  doit être de l'ordre de  $0,5 \times 10^8 \text{ s/m}^2$  et en utilisant l'équation (1.41), on obtient la valeur de presque 3mT/m pour le gradient. Comme le gradient de diffusion ne pourrait être appliqué que 60% du temps à cause du temps nécessaire pour les impulsions d'inversion de population, de déphasage et de rephasage, il en découle que  $\delta = 3 \text{ ms}$  et  $\Delta = 5 \text{ ms}$ . Dans ce cas, le gradient de diffusion prendra la valeur de 10 mT/m calculé à partir de l'équation (1.41). Ceci illustre un problème avec l'imagerie de diffusion car on a besoin de gradients très intenses et l'effet reste petit suggérant ainsi la nécessité d'une méthode de soustraction pour avoir un effet observable. D'autre part, la grande intensité des gradients de diffusion va à coup sûr avoir une grande influence sur les petits gradients de déphasage et de rephasage. Une influence occasionnée par

l'apparition des courants de Foucault dans les bobines génératrices des gradients de diffusion. Cet inconvénient impose des conditions sévères sur la précision de ces gradients. Un autre problème est celui des mouvements macroscopiques et involontaires des patients. En raison de l'incroyable sensibilité de cette séquence aux mouvements, les mouvements macroscopiques biaisent le processus d'acquisition et un "ghosting" indésirable en résulte. Pour contourner ce problème, il a été suggéré d'utiliser une séquence à double écho SE et que le deuxième écho soit utilisé comme navigateur. Une autre façon de contourner ce problème est l'utilisation de séquences d'imagerie rapide comme celle illustrée à la FIGURE 1.13.

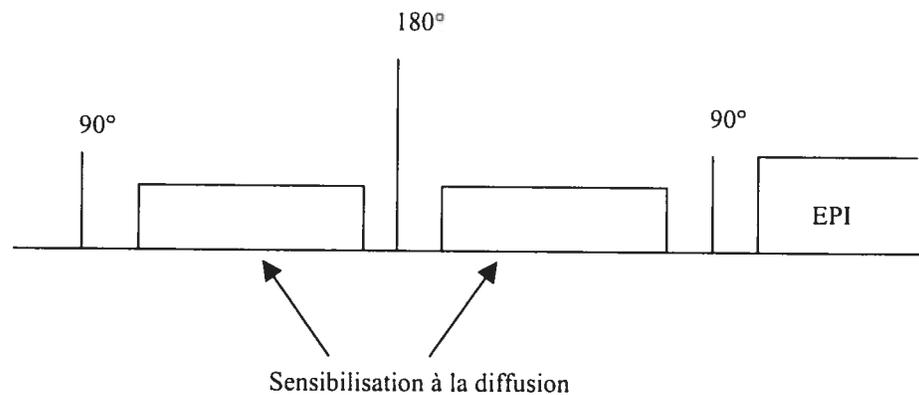


FIGURE 1. 13 Séquence d'imagerie rapide EPI sensible à la diffusion.

De cette manière, au moment de l'écho, une impulsion de 90° fait basculer la magnétisation dans la direction longitudinale. L'information de diffusion est donc stockée dans la magnétisation longitudinale. Par la suite, l'impulsion d'excitation de la séquence rapide est appliquée. Notons que pour les fins de notre projet, c'est cette dernière méthode qui a été adoptée.

### 1.10.2 Cartes de coefficients de diffusion apparents

L'équation (1.30) indique une relation pouvant être utilisée pour le calcul des coefficients  $D$  du tenseur de diffusion  $D_f$ . Dans (1.30), le signal  $S$  n'est en fait que le signal  $S_0$  qui est acquis en l'absence des gradients de diffusion atténué de l'entité  $\exp(-bD)$ ,  $b$  étant une fonction du gradient de diffusion utilisé pour produire l'image source du signal  $S$ . Donc, il suffit de calculer l'intensité  $S$  à partir de la même région d'intérêt de l'anatomie sous étude, sur une série d'images prises avec différentes valeurs de  $b$ . Connaissant les valeurs de  $b$  pour différentes valeurs de  $S$ , on pourrait donc le faire grâce à une régression linéaire entre les valeurs de  $\ln(S_i/S_0)$  et les valeurs de  $b_i$ . De cette manière, la pente de la droite de régression représenterait la valeur de  $D$ . Un travail similaire se fait dans les autres directions pour pouvoir estimer les coefficients de diffusion selon trois directions perpendiculaires. Mais ajoutons un petit détail, le fait de pouvoir traiter chaque direction spatiale séparément des autres représente en fait un avantage dans le cas où l'anatomie scrutée est susceptible de se mouvoir. Une apnée serait moins contraignante sur le patient car cela prend moins de temps pour traiter un axe de diffusion que pour le traitement des trois axes simultanément. Ceci dit, il reste à mentionner qu'au lieu de prendre des régions d'intérêt d'une certaine surface sur les images de diffusion, on pourrait estimer les coefficients  $D$  pour chaque série de pixels ayant les mêmes coordonnées et appartenant à une suite d'images acquises dans la même direction pour différentes valeurs de  $b$ . Ainsi, on forme des cartes de coefficients de diffusion apparents pour l'anatomie scrutée.

Il est important de souligner que pour une séquence qui a été sensibilisée à la diffusion, aucun paramètre d'acquisition ne change après chaque TR sauf l'intensité des gradients de diffusion déterminée par la valeur de  $b$  changeant d'une image à l'autre. Les valeurs de  $b$  ne couvrent pas des spectres très larges. Souvent, les valeurs utilisées varient entre 0 et  $1000 \text{ s/mm}^2$ . Toutefois, l'intervalle dynamique des valeurs de  $b$  se trouve limité par la nature des cellules présentes dans l'anatomie d'intérêt. Pour la diffusion dans le foie, l'utilisation des images d'atténuation produites pour des valeurs de  $b$  supérieures à  $250 \text{ s/mm}^2$  biaise les calculs car les effets de confinement se manifestent à partir de cette valeur de  $b$ , et par la suite, feront dévier la courbe d'atténuation de sa nature exponentielle. Reprenons l'équation (1.30). Réarrangeons-la pour mettre en évidence quelques subtilités intéressantes. Elle peut s'écrire sous la forme:

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -bD \quad (1.46)$$

Si les gradients d'imagerie ne biaisent pas la mesure, il n'y aura aucun doute sur l'exactitude de la valeur de  $S_0$  (l'intensité détectée quand  $b = 0$ ). Ceci est un indice révélateur qui permet de juger de la validité des approximations concernant la dominance des gradients de diffusion dans le calcul des valeurs de  $b$ . Les courbes de régression linéaire (des droites passant par l'origine pour le cas de la diffusion de l'eau libre dans un fantôme d'imagerie) doivent forcément passer par l'origine ( $b = 0$ ,  $\ln(S/S_0) = 0$ ). Dans le cas contraire, l'équation (1.46) prendrait la forme suivante :

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -bD + A \quad (1.47)$$

où A est une constante qui reflète la contribution des gradients d'imagerie et ne peut être calculée qu'à partir des graphes de régression linéaire.

Plusieurs études ont montré des corrélations entre les valeurs d'ADC ainsi obtenues et les pathologies diffuses telles que la cirrhose (Namimoto *et al.*, 1997; Ichikawa *et al.*, 1998, 1999; Amano *et al.*, 1998; Yamada *et al.*, 1999) ainsi qu'entre les valeurs d'ADC et les lésions focales comme l'hémangiome, le carcinome hépatocellulaire, les kystes et les abcès (Chan *et al.*, 2001).

## Chapitre II

### Matériel et méthodes

#### 2.1 Développement des séquences d'excitation

L'écriture des séquences nécessite une compréhension profonde de la physique de la résonance magnétique nucléaire ainsi qu'un bagage considérable en programmation système et dans plusieurs autres disciplines. Beaucoup de facteurs doivent être pris en considération, à savoir, ceux dont la nature est purement mathématique et ceux dont dépend l'interprétation des images. Ces derniers sont de nature physique et sont répartis un peu partout sur les différents périphériques de l'appareil d'imagerie. Puisque la philosophie derrière l'architecture de l'imager varie d'un fabricant à un autre, les séquences d'imagerie changent d'un système à un autre, ce qui nuit à leur portabilité. EPIC (*environment for pulse programming in C*) est un logiciel qui permet le développement des séquences d'imagerie par résonance magnétique nucléaire pour les appareils de la compagnie GE (*General Electric*). Ce logiciel permet de tester des séquences produites sous forme de fichiers spécialement compilés pour la simulation (une étape nécessaire avant le chargement de la séquence sur l'appareil d'imagerie). L'utilisateur de EPIC se trouve donc forcé d'indiquer le but de la compilation avant que cette dernière ne soit lancée (fichier utilisable sur la machine (.o) ou fichier pour simulation (.sim)).

### 2.1.1 Environnement de programmation des séquences EPIC

EPIC est un langage de programmation des séquences d'imagerie par résonance magnétique. Les séquences sont une combinaison de gradients linéaires et orthogonaux (X, Y, Z), d'impulsions RF et d'acquisition de données. Le programme créé par EPIC est exécuté sur l'imageur pour contrôler différentes parties de ce dernier dans le but de générer l'ensemble des interactions chronométrées et amorcées par l'appareil d'imagerie. Comme il a été mentionné plus haut, l'utilisation de EPIC exige la connaissance des bases de la RMN, des notions d'informatique (comme le microprocesseur, la mémoire, les fichiers, la communication inter-processeurs et les convertisseurs analogiques numériques), de la programmation (fonctions, macros, gestion de mémoire) et enfin des connaissances du système d'exploitation UNIX. D'autre part, la connaissance des limites infranchissables qui protègent la sûreté et la santé du patient est aussi de rigueur. Le programmeur de séquences doit donc respecter les valeurs du SAR (*signal absorption ratio*). L'utilisateur de EPIC doit respecter la syntaxe requise pour une compilation réussie. Le code de la séquence décrit en détail les fonctionnalités de la séquence en précisant d'une façon méticuleuse la durée (temps en microsecondes) de chaque événement de la séquence par exemple, l'activité RF est générée par une macro préconçue qui prend comme argument toutes les informations concernant l'impulsion RF (e.g. largeur, amplitude, porteuse, moment de rayonnement et forme). EPIC facilite la tâche du programmeur en lui fournissant des macros qui permettent de manipuler les micro-instructions (écrites en langage machine) d'une façon très facile (langage de haut niveau) économisant ainsi le temps de l'écriture de la séquence. D'autres macros sont

utilisées pour décrire l'activité des gradients dans les différentes dimensions spatiales (X, Y, Z). Les dernières macros prennent l'intensité des gradients, leurs largeurs et leurs temps de montée et de descente comme arguments. De même, la lecture (activation de l'ADC) est générée par une macro qui synchronise l'acquisition avec l'application du gradient d'encodage de fréquence. Les macros fournies par EPIC sont nombreuses et couvrent un spectre de fonctionnalités très large. Malgré leur pluralité, les macros agissent sur huit séquenceurs seulement. Le IPG (*integrated pulse generator*) est le cœur de la génération des impulsions. Ce dernier, en fait, est un micro contrôleur faisant partie du circuit électronique de l'imageur. Pour comprendre la génération des impulsions, il nous faudra comprendre la relation entre les séquenceurs et l'IPG. C'est là où la gestion des mémoires devient importante. Il nous faut aussi comprendre les concepts de mémoire de formes d'ondes et mémoire d'instructions ainsi que le fonctionnement des séquenceurs basé sur le LCA (*logic cell array*). Ces derniers sont utilisés pour produire des formes d'ondes digitales codées sur 16 bits pour l'amplificateur de gradients et celui des impulsions RF et finalement pour réaliser le contrôle des appareils connectés au bus de données du SSP (*sequence synchronus protocol*). Les séquenceurs sont au nombre de huit en tout et portent des noms qui indiquent quelles parties de l'imageur ils contrôlent (XGrad, YGrad, ZGrad, RH01, RH02, THETA, OMEGA et SSP). Disons-le encore une fois, toutes les macros sont basées sur la manipulation de ces derniers séquenceurs. Tous les séquenceurs, sauf le SSP, utilisent des multiplications de 16 bits entre la mémoire d'instructions et celle de formes d'ondes, dans le but de produire les signaux de sortie. La mémoire d'instructions détermine l'ordre et la chronologie des formes

d'ondes résultantes. Le séquenceur SSP possède différentes sorties de données. La première provient des dix derniers bits significatifs de la mémoire de formes d'ondes. La deuxième sortie provient, à son tour, des derniers 24 bits de contrôle de la mémoire d'instructions et fournit ainsi des bits dédiés au contrôle de tout autre périphérique. Comme pour tout autre séquenceur, la mémoire d'instruction du séquenceur SSP détermine l'ordre et la chronologie de tous les événements d'une séquence. Le SSP est appelé le chef d'orchestre dû à sa souveraineté et l'omniprésence de ses ordres dans la totalité de la machine d'imagerie.

### **2.1.2 Séquenceurs et gestion de mémoire**

La mémoire de formes d'ondes est limitée, bien sûr. Comme toute autre entité physique, l'espace mémoire alloué aux formes d'ondes est fini et limité en termes de capacité de stockage de données. Ceci aura une répercussion directe sur l'écriture du code de la séquence et nous verrons comment, plus tard dans ce chapitre, de ce fait, les huit séquenceurs partagent un espace de 256K (registre de 16 bits) seulement. La mémoire d'instructions, quant à elle, est partagée en deux « banques » de 8K (registre de 64 bits) chacune. Chaque « banque » est utilisée par quatre séquenceurs et peut être partitionnée selon l'usage du séquenceur. La FIGURE 2.1 montre le contenu de la mémoire de formes d'ondes et d'instructions dans une situation donnée. En même temps, elle montre comment la forme de l'impulsion résultante est générée grâce à un algorithme qui agit sur ce contenu pour produire l'impulsion voulue.

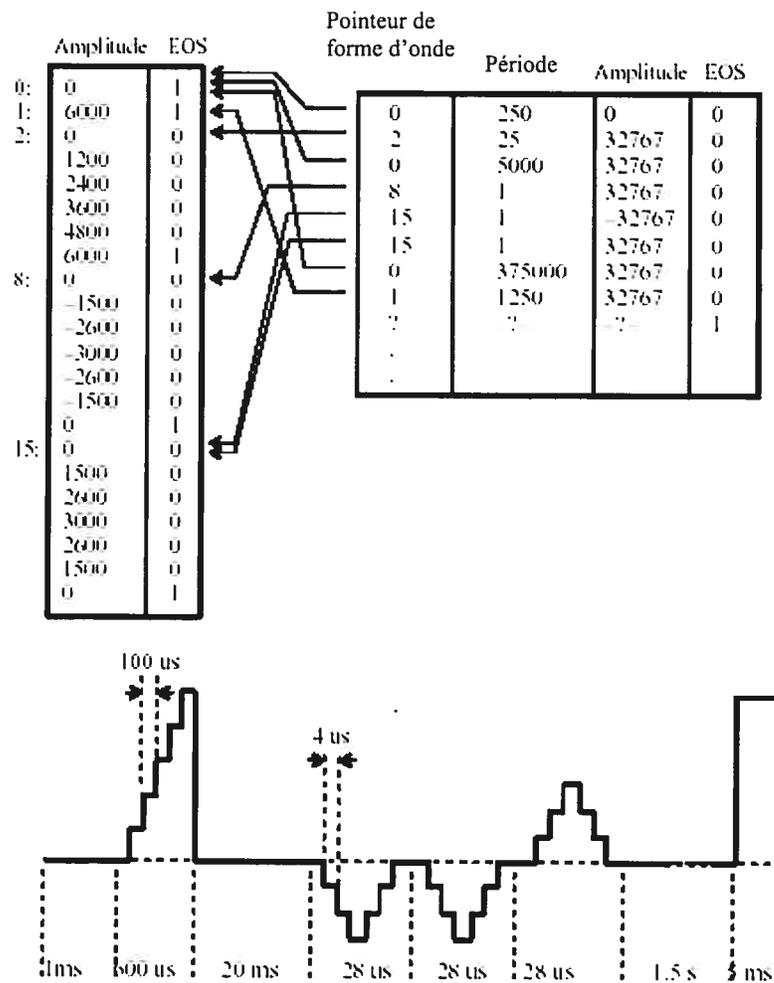


FIGURE 2.1 Contenu de la mémoire de formes d'ondes et d'instructions dans une situation donnée. (EOS = *end of sequence*).

Le séquenceur commence à une adresse précise (à 0 par défaut) dans la mémoire d'instructions et fait la lecture de l'amplitude, le pointeur de la forme d'ondes et la période. Par la suite, le séquenceur utilise le pointeur de formes d'ondes pour avoir l'amplitude de l'onde, incrémente sa copie du pointeur de forme, ensuite procède à une multiplication (de 16 bits) entre les amplitudes de forme et d'instruction. L'amplitude résultante est maintenue en mémoire, le temps spécifié par

la période que multiplie la fréquence minimale de rafraîchissement du séquenceur. L'exemple de la FIGURE 2.1 illustre le cas d'un séquenceur de gradients qui ne peut être mis à jour qu'à chaque  $4 \mu\text{sec}$ . Donc la durée de la première instruction est  $250 * 4$  ou  $1000 \mu\text{sec}$ . Après la fin de la première instruction, les étapes précédentes sont répétées (rappelons-nous que la copie du pointeur a été incrémentée) à partir de la nouvelle position dans la mémoire d'instructions. Nous sommes face à la boucle la plus élémentaire qu'une séquence devrait être capable d'exécuter. La lecture (l'acquisition) de l'espace K dans une séquence d'écho de spins est un processus qui se répète un nombre entier de fois (128, par exemple). Le séquenceur du gradient doit donc interrompre la boucle discutée plus haut après l'acquisition de chaque ligne de l'espace K. Ces dernières interruptions sont indiquées par les colonnes « EOS » (*end of sequence*) simultanément dans la mémoire de forme et celle d'instructions. Chaque événement se déroule jusqu'à la fin de la durée puis la prochaine instruction est utilisée. Ceci implique un écrasement de la valeur de la copie du pointeur de forme par la valeur dans la nouvelle instruction. Quand un « EOS » est rencontré dans la mémoire d'instructions, le séquenceur met un terme à son activité jusqu'à nouvel ordre.

Maintenant, après avoir compris comment les impulsions sont générées dans la mémoire digitale (donc émergence d'imprécision à cause de l'espace-mémoire limité), regardons comment la séquence d'en haut peut être implantée grâce au code d'EPIC.

```

*****
RAMP (XGrad, gx1, 600, 600, 0, 6 000.0/32767.0, loggrd) ;
SINUSOID (XGrad, gx2, 21 600, 28, - 3 000.0/32767.0, , , , loggrd) ;
For (i = 0; i < 2; i ++ )
{i2_gx3* = -1;
SINUSOID (XGrad, gx3, 21 628 + (i*28), 29, 3 000/3 267, 7, , , , logg) ;}
*****

```

Le code annonce des macros qui demandent tous des arguments nécessaires comme le type du séquenceur (e.g. XGrad), nom de l'impulsion (e.g. gx1, 2 et 3), le moment de l'activation du séquenceur et sa durée. Nous avons rencontré la boucle d'acquisition plus haut. D'autres boucles sont naturellement nécessaires pour assurer la formation d'un type particulier d'images, à savoir la boucle qui se répète un certain nombre de fois où seule l'intensité du gradient de préparation est altérée pour permettre le saut de lecture d'une ligne de l'espace K à une autre et du moment que le gradient de sélection de tranche décide de la fréquence porteuse de l'onde électromagnétique d'excitation. Une autre boucle est nécessaire pour calculer la porteuse et les fréquences appartenant à la fenêtre d'acquisition (BW).

## 2.2 Reconstruction des images

Les macros de reconstruction sont appelées pour réarranger les résultats des macros appelées à des moments précédents telles que la macro qui agit sur une ligne d'acquisition pour effectuer la transformation de Fourier. Toutefois, la macro de reconstruction pourrait être déléguée comme étant la tâche d'effectuer une

transformation de Fourier supplémentaire comme dans le cas d'une acquisition 3D. La macro de reconstruction achemine les résultats vers le moniteur où l'utilisateur peut finalement visionner les images acquises.

Les images obtenues après une séquence donnée peuvent être nombreuses, c'est donc à la macro de reconstruction de les répertorier comme instance d'une structure donnée portant le numéro de l'examen comme nom. La macro de reconstruction se charge aussi de la création des en-têtes des images (*headers*). Les en-têtes sont nécessaires du fait qu'elles portent d'autres informations de nature « caractères » qui ne peuvent être confondues avec les intensités des pixels de l'image contenues dans le même fichier image. Selon la philosophie du concepteur, l'en-tête peut être positionnée au début du fichier image ou à sa fin. Certains concepteurs préfèrent l'ajout d'une signature à la fin du fichier image et ce rôle a été également confié à la macro de reconstruction. Toutes ces fonctionnalités ayant été discutées, les macros de reconstruction ont aussi la possibilité de déléguer la tâche d'effectuer des opérations algébriques sur les images avant leur présentation aux utilisateurs. Citons à titre d'exemple la correction des phases et la correction de l'artéfact dû à la différence des fréquences de précession entre l'eau et le gras (CSA).

### **2.3 Gradients et impulsions RF dans EPIC**

Nous avons rencontré le terme « imprécision » lors de notre discussion sur les séquenceurs. Il s'avère que la modélisation d'une forme d'impulsion ou d'un gradient ne peut que s'approcher de la forme idéale recherchée, faute d'espace

mémoire. Une bonne modélisation des formes nécessite un grand nombre d'éléments de vecteurs ou matrices là où les profils des impulsions sont stockés. Autrement dit, l'augmentation de la précision sur la forme de la modulation des impulsions (contenues dans la matrice des intensités versus l'évolution temporelle) ne se fait jamais sans compromettre la durée de préparation de ce dernier. Une préparation très longue (temps de parcourir la matrice) au sein d'une séquence peut nuire à sa rapidité prolongeant ainsi le temps de l'examen. Quant à la fréquence des porteuses, elles sont automatiquement déterminées, une fois que la tranche de l'anatomie scrutée est choisie (action du gradient de sélection). Par la suite, les formes des gradients sont stockées dans des tableurs contenant l'évolution de leur amplitude dans le temps. Il faut savoir que les montées et les descentes des gradients sont déclarées dans l'environnement EPIC comme étant des impulsions à part entière dont les formes doivent être décrites dans des tableurs séparés de celui du plateau du gradient. La multiplication entre l'amplitude de forme et celle de l'instruction peut parfois générer des valeurs d'intensité qui dépassent la capacité de l'appareil ou le taux d'absorption permis (SAR). Des structures électroniques sont utilisées dans ce cas pour assurer la sécurité du système d'imagerie et du patient en agissant comme des disjoncteurs pour court-circuiter les bobines de gradients en cas de danger. Les temps de montée et de descente doivent être calculés conformément aux intensités de gradients voulus. Il est donc naturel que si le concepteur de la séquence diminue le temps de l'application d'un gradient pour des considérations arbitraires, l'utilisateur doit augmenter l'amplitude de ce dernier s'il veut conserver une surface constante sous la courbe de

ce gradient. Une élévation de l'amplitude (hauteur du plateau) nécessite un changement au niveau des temps de montée et de descente.

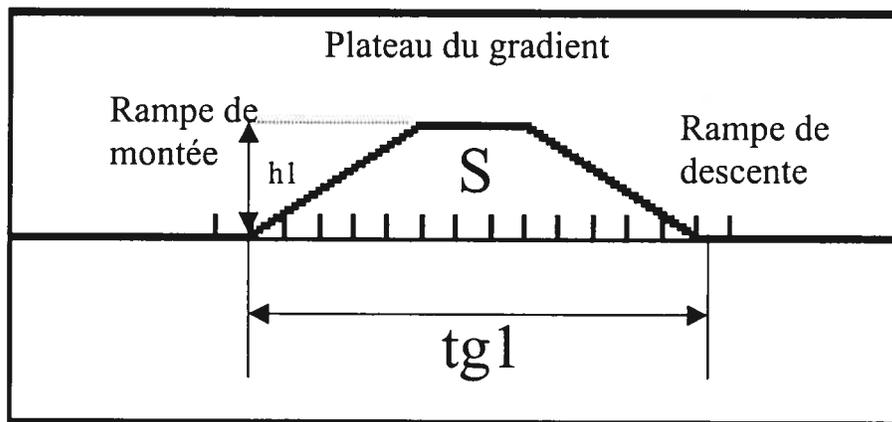


FIGURE 2.2 Forme d'un gradient standard. Les rampes de montée et de descente sont aussi des impulsions fournies par les macros d'EPIC.

### 2.3.1 Optimisation de la méthode IPD

Le but de l'optimisation était d'atteindre un temps d'écho suffisamment court pour saisir l'information de diffusion avant la perte du signal sous l'effet du court  $T1$  qui caractérise le foie. En comparant la FIGURE 2.3 avec la FIGURE 2.2, nous constatons que l'effet de diminuer volontairement la largeur ( $tg1$  en msec) du gradient de diffusion à une valeur de  $tg2$ , rehausse la valeur  $h1$  de la hauteur du plateau pour atteindre  $h2$  sans changer la valeur de la surface  $S$  sous la courbe du gradient.

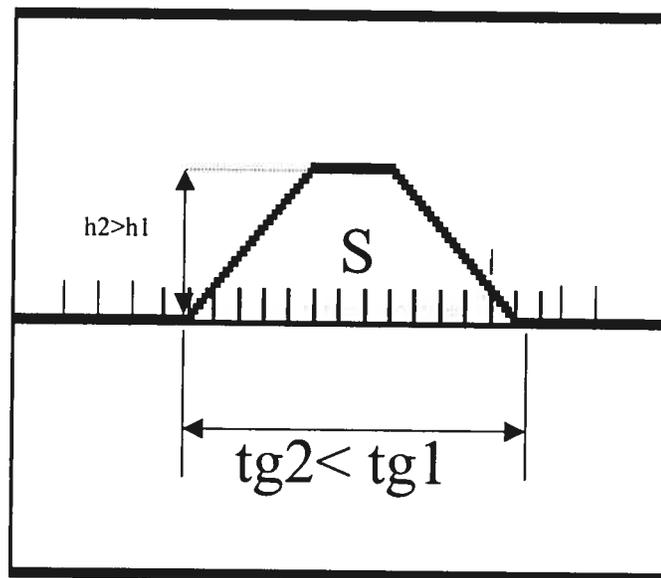


FIGURE 2.3 Intégrale de temps de la courbe du gradient de diffusion qui demeure constante après l'optimisation.

Des comparaisons entre la séquence EPI et FSE sensibles à la diffusion ont été réalisées et ceci pour caractériser et détecter les lésions focales dans le foie. Tomoaki *et al* ont démontré en 1998 la supériorité de la séquence EPI à la séquence FSE de par son rapport CNR qui est plus élevé. Ceci a été pris en considération dans

l'écriture de la séquence de diffusion utilisée dans le projet que nous vous présentons. L'optimisation des gradients de diffusion a été appliquée grâce à l'utilisation de nouvelles variables de contrôle (CV) qui seront listées plus bas. Ces CV sont utilisées par l'ensemble des macros d'EPIC que nous avons ajoutées au code source de la séquence EPI2 de l'imagerie fonctionnelle utilisant l'imagerie échoplanaire, pour la sensibiliser à la diffusion. Les macros additives facilitent la création d'un gradient de diffusion en le divisant en trois parties différentes, à savoir la rampe de montée créée par la macro **ATTACK\_RAMP**, le plateau du gradient généré par la macro **TRAPEZOID** et enfin, la rampe de descente assurée par la macro **DECAY\_RAMP**.

L'optimisation des gradients de diffusion revient finalement à optimiser les rampes de montée et de descente en minimisant leurs temps respectifs, car la réduction de la largeur du gradient augmente la tangente des rampes afin de garder la même intégrale de temps. Et du fait que la quincaillerie des gradients est fragile et limitée, les mesures de protection de la machine font en sorte d'augmenter la largeur des rampes pour assurer une montée et une descente plus lentes. C'est le rôle de la variable *OPTRAMP* d'activer l'optimisation des rampes comme son nom l'indique. Quand sa valeur est fixée à 1, la séquence optimise les temps de montée et de descente en parcourant une boucle de contrôle (*switch loop*) contenant les valeurs de b choisies et les valeurs des temps de montée et de descente correspondantes, optimisées au préalable avec l'utilitaire de simulation et d'évaluation (*EVALTOOL*) compris dans EPIC. L'optimisation a été implantée grâce au code ajouté dans différentes sections du fichier source (psd.e) de la séquence EPI2. La totalité du code



```

/*****/

/***** - Valeur de chum_optramp - *****/
if (chum_flag == 1)
{
    chum_optramp = 1;
}
else
{
    chum_optramp = 0;
    _chum_pw_diff.existflag = 0;
    _chum_pw_diff.fixedflag = 0;
    chum_pw_diff = 31ms;
    _chum_pw_diff.existflag = 1;
}
/***** - Valeur de chum_optramp*****/

/***** - Valeur de chum_pw_diff *****/

if ( (exist(chum_flag) == PSD_ON) &&
    (exist(opuser4) == 0) &&
    (cfsrmode == PSD_SR120) &&
    (FMax(3,cfxfz,cfyfz,cfzfs) > 2.1) &&
    (FMax(3,cfxfz,cfyfz,cfzfs) < 2.3)
    )
{
    _chum_pw_diff.existflag = 0;
    _chum_pw_diff.fixedflag = 0;
    switch(exist(opbval))
    {
        case 50:
            chum_pw_diff = 9.9ms;
            break;
        case 75:
            chum_pw_diff = 11.8ms;
            break;
        case 100:
            chum_pw_diff = 13.3ms;
            break;
        case 125:
            chum_pw_diff = 14.5ms;
            break;
        case 150:
            chum_pw_diff = 15.6ms;
            break;
        case 200:
            chum_pw_diff = 17.5ms;
            break;
        case 250:
            chum_pw_diff = 19.1ms;
            break;
        case 300:
            chum_pw_diff = 20.4ms;
            break;
        case 350:
            chum_pw_diff = 21.7ms;
            break;
        case 400:
            chum_pw_diff = 22.8ms;
            break;
        case 450:
            chum_pw_diff = 23.8ms;
            break;
        case 500:
            chum_pw_diff = 24.8ms;
            break;
        case 600:
            chum_pw_diff = 26.5ms;
            break;
        case 700:

```

```

        chum_pw_diff = 28.1ms;
        break;
    case 800:
        chum_pw_diff = 29.5ms;
        break;
    case 900:
        chum_pw_diff = 30.8ms;
        break;
    case 1000:
        chum_pw_diff = 32.0ms;
        break;
    }
    _chum_pw_diff.existflag = 1;
}

if ( (exist(chum_flag) == PSD_ON) &&
    (exist(opuser4) == 1) &&
    (cfsrmode == PSD_SR120) &&
    (FMax(3,cfxf,cfyf,cfzf) > 2.1) &&
    (FMax(3,cfxf,cfyf,cfzf) < 2.3)
)
{
    _chum_pw_diff.existflag = 0;
    _chum_pw_diff.fixedflag = 0;
    switch(exist(opbval))
    {
        case 50:
            chum_pw_diff = 7.0ms;
            break;
        case 75:
            chum_pw_diff = 8.4ms;
            break;
        case 100:
            chum_pw_diff = 9.5ms;
            break;
        case 125:
            chum_pw_diff = 10.4ms;
            break;
        case 150:
            chum_pw_diff = 11.2ms;
            break;
        case 200:
            chum_pw_diff = 12.6ms;
            break;
        case 250:
            chum_pw_diff = 13.9ms;
            break;
        case 300:
            chum_pw_diff = 14.9ms;
            break;
        case 350:
            chum_pw_diff = 15.9ms;
            break;
        case 400:
            chum_pw_diff = 16.7ms;
            break;
        case 450:
            chum_pw_diff = 17.5ms;
            break;
        case 500:
            chum_pw_diff = 18.2ms;
            break;
        case 600:
            chum_pw_diff = 19.5ms;
            break;
        case 700:
            chum_pw_diff = 20.7ms;
            break;
        case 800:
            chum_pw_diff = 21.8ms;
            break;
    }
}

```

```

        case 900:
            chum_pw_diff = 22.8ms;
            break;
        case 1000:
            chum_pw_diff = 23.7ms;
            break;
    }
    _chum_pw_diff.existflag = 1;
}

/***** l'ordre chronologique de la diffusion- *****/
/***** - Changer pw_gxdl a chum_pw_diff - *****/
    pw_gxdl = chum_pw_diff;
/***** - Changer pw_gxdl a chum_pw_diff - *****/
/***** - Optimiser le temps de rampe - *****/
    if (chum_optramp == 1)
    {
        if (optramp(&pw_gxdla, loggrd.tx_xyz, loggrd.tx_xyz,
            IMax(3,cfrmp2xfs,cfrmp2yfs,cfrmp2zfs), TYPDEF) == FAILURE)
        {
            epic_error(use_ermes,"otramp failure for gxdla",
                EM_PSD_SUPPORT_FAILURE,1,STRING_ARG,"optramp:pw_gxdla");
            return FAILURE;
        }
        pw_gxdld = pw_gxdla;
    }
/***** - Optimiser le temps de rampe - *****/
    pw_gxdra = pw_gxdla;
    pw_gxdrd = pw_gxdld;
/***** - Changer pw_gydl a chum_pw_diff - *****/
    pw_gydl = chum_pw_diff;
/***** - Changer pw_gydl a chum_pw_diff- *****/
/***** - Optimiser le temps de rampe - *****/
    if (chum_optramp == 1)
    {
        if (optramp(&pw_gydla, loggrd.ty_xyz, loggrd.ty_xyz,
            IMax(3,cfrmp2xfs,cfrmp2yfs,cfrmp2zfs), TYPDEF) == FAILURE)
        {
            epic_error(use_ermes,"otramp failure for gydla",
                EM_PSD_SUPPORT_FAILURE,1,STRING_ARG,"optramp:pw_gydla");
            return FAILURE;
        }
        pw_gydld = pw_gydla;
    }
/***** - Optimiser le temps de rampe - *****/
    pw_gydra = pw_gydla;
    pw_gydrd = pw_gydld;
/***** - Changer pw_gzdl a chum_pw_diff - *****/
/***** - Optimiser le temps de rampe - *****/
    if (chum_optramp == 1)
    {
        if (optramp(&pw_gzdla, loggrd.tz_xyz, loggrd.tz_xyz,
            IMax(3,cfrmp2xfs,cfrmp2yfs,cfrmp2zfs), TYPDEF) == FAILURE)
        {
            epic_error(use_ermes,"otramp failure for gzdl",
                EM_PSD_SUPPORT_FAILURE,1,STRING_ARG,"optramp:pw_gzdla");
            return FAILURE;
        }
    }

```

```

        pw_gzdld = pw_gzdla;
    }
/***** - Optimiser le temps de rampe- *****/
    pw_gzdra = pw_gzdla;
    pw_gzdrd = pw_gzdld;
*****

```

Après modification de la séquence EPI2, il est possible d'obtenir des cartes du coefficient de diffusion apparent ADC réparties selon les trois axes de diffusion dans la durée d'une apnée pour minimiser les artéfacts créés par le mouvement respiratoire. La séquence modifiée porte le nom de <<CHUM\_EPI2>>, qui fournit un temps d'écho TE de 52 ms, le TR étant fixé à 1500 ms. CHUM\_EPI2 est donc une séquence d'imagerie pondérée par diffusion (IPD), utilisant l'imagerie écho-planaire du protocole (FLASH) d'imagerie fonctionnelle de GE. Nous avons encadré l'impulsion d'inversion de populations dans cette séquence par les gradients de diffusion dotés d'une largeur d'impulsion optimisée et changeant avec les différentes valeurs de  $b$  choisies au préalable et introduites par l'opérateur. La variable *OPUSER8* détermine le nombre d'images de diffusion voulu, elle ne peut donc prendre que des valeurs entières et c'est sa valeur qui détermine la subdivision en intervalles de la plage de valeurs de  $b$  tolérées dans le foie. Si *OPUSER8* est égale à 4, il devient possible d'obtenir six images: une image T2 ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ), une image pour  $b_{\text{max}} = 250 \text{ s/mm}^2$  et quatre autres images pour les valeurs intermédiaires. Pour acquérir de l'information sur la diffusion dans les trois directions de l'espace, il suffit de donner à la variable de contrôle *OPUSER4* la valeur de 1. Ainsi 16 images de diffusion sont acquises dans la durée d'une apnée de 24 s.

## 2.4 Régression linéaire

Pour le calcul des valeurs du coefficient de diffusion  $D$ , nous utilisons l'équation (1.47). Dans cette dernière équation, nous reconnaissons l'équation d'une droite  $y = px + h$  où  $p$  est la pente de la droite et  $h$  l'ordonnée à l'origine.  $D$  est donc la pente de la droite de régression, calculée, par le biais de la méthode des moindres carrés. Pour la détermination de  $D$  et  $A$ , nous tenons compte du fait que les valeurs de  $b$  ( $b_i$ ) sont déterminées avec exactitude (particulièrement quand elles sont choisies, comme dans notre projet) et que les intensités ( $S_i$  et  $S_0$ ) échappent toujours au déterminisme.

Si on remplace  $\ln(S_i/S_0)$  par  $y_i$  déterminé à un  $\sigma_i$  près, alors:

$$\sigma_i = \sqrt{\left(\frac{E_i}{S_i}\right) + \left(\frac{E_0}{S_0}\right)} \quad (2.1)$$

où  $E_i$  et  $E_0$  sont les erreurs commises lors de l'évaluation de  $S_i$  et  $S_0$ , respectivement.

Si on définit les entités suivantes :

$$K = \sum_1^m \frac{1}{\sigma_i^2}, \quad K_y = \sum_1^m \frac{y_i}{\sigma_i^2}, \quad K_{yb} = \sum_1^m \frac{y_i \cdot b_i}{\sigma_i^2}, \quad K_b = \sum_1^m \frac{b_i}{\sigma_i^2}, \quad K_{bb} = \sum_1^m \frac{b_i^2}{\sigma_i^2}$$

$$\text{et } K_d = K \cdot K_{bb} - K_b^2$$

où  $m$  est le nombre de valeurs de  $b$  utilisées, la pente de la droite de régression,  $D$ , est donnée par:

$$\begin{cases} D = K_{bb}K_y - K_b \cdot K_{yb} / K_d \\ \sigma_D^2 = K_{bb} / K_d \end{cases} \quad (2.2)$$

alors que l'ordonnée  $A$ , du point d'intersection de cette dernière avec la droite ( $x = 0$ ), l'équation (1.47) est donnée par :

$$\begin{cases} A = KK_{by} - K_b K_y / K_d \\ \sigma_A^2 = K / K_d \end{cases} \quad (2.3)$$

Naturellement, le facteur de corrélation  $r$  doit être calculé pour évaluer le degré de linéarité entre les causes (b) et les effets ( $S_i$ ) :

$$r = -K_b / (KK_{bb})^{1/2} \quad (2.4)$$

Une valeur de  $r$  qui s'approche de l'unité démontrerait donc une bonne linéarité et par la suite un bon comportement exponentiel de l'atténuation du signal.

## 2.5 Calibration de la séquence d'IPD

Avant d'appliquer la séquence CHUM\_EPI2 à des sujets réels, il a été nécessaire de tester l'homogénéité des coefficients de diffusion dans un milieu artificiel, généralement avec des solutions aqueuses comme le glucose 5% contenues dans des récipients en plastique appelés fantômes. Les paramètres d'acquisition utilisés dans la calibration étaient les suivants: TR de 1500 ms, TE de 52 ms, matrice de 128 x 128, champ d'observation de 40 cm x 30 cm, épaisseur de tranche de 7 mm et valeurs de b de 0, 50, 100, 150, 200 et 250 s/mm<sup>2</sup>. Une analyse de régression linéaire entre les logarithmes des rapports des intensités (Si) à l'intensité de l'image T2 (So), versus les valeurs de b utilisées permet de calculer la valeur du coefficient de diffusion apparent (ADC) de l'eau qui correspond à la pente de la droite de régression linéaire. La valeur d'ADC de l'eau libre calculée à 25°C, est de  $(2,45 \pm 0,02) * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , ce qui est proche des valeurs rapportées dans la littérature. L'ordonnée à l'origine était de  $(-0,005 \pm 0,001) \text{ mm}^2/\text{s}$  montrant une faible contribution des gradients d'imagerie. La mesure des coefficients de diffusion dans un fantôme a donc permis de vérifier l'isotropie de la diffusion dans l'eau libre et de confirmer l'absence d'effet de confinement qui s'ajoute à la mesure du signal.

## **2.6 Patients et sujets contrôles**

Les patients ont été recrutés selon les exigences du protocole de recherche du projet que nous vous exposons. Ces derniers devaient être porteurs de l'hépatite C (anti HCV positif et HCV RNA positif). Étaient exclus de l'étude les patients porteurs du VIH et les patients qui présentaient une contre-indication à l'examen de résonance magnétique (claustrophobie sévère, implant métallique, stimulateur cardiaque...). Dix-neuf patients (19) (moyenne d'âge =  $43,5 \pm 10,1$  ans) diagnostiqués avec l'hépatite C ont été examinés selon le protocole de recherche qui a été approuvé par les comités scientifique et d'éthique du CHUM. Quant aux sujets contrôles, ils étaient au nombre de neuf (9) (moyenne d'âge =  $38,9 \pm 10,1$  ans) et n'avaient aucune maladie du foie.

## **2.7 Protocole de l'hépatite C**

Les patients participant à cette étude ont été évalués par différentes méthodes : analyse pathologique d'un prélèvement de tissu par biopsie, IRM en pondération T1 avec et sans opposition de phase en apnée, IRM quantitative en pondération T1 et T2, IRM pondérée par diffusion (IPD), spectroscopie (SRM) du proton et du phosphore-31. Toutes les expériences de résonance magnétique ont été effectuées sur un appareil Signa de GE opérant à 1,5 Tesla à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM. Les patients et les sujets sains ont été informés du protocole et ont signé un formulaire de consentement avant l'examen. Les patients devaient être à jeun depuis au moins cinq heures avant les expériences. Des images axiales, sagittales et

coronales ont été acquises pour la localisation de l'anatomie d'intérêt. L'acquisition des images pour la localisation du foie est nécessaire avant l'application des examens d'imagerie de diffusion et de spectroscopie du proton et du phosphore-31. Un nombre de 15 images en pondération T2 ont été acquises avec la séquence FSE. Les images étaient réparties sur les trois plans: axial, sagittal et coronal. Les paramètres utilisés étaient: TR = 5000 ms, TE = 102 ms, une matrice d'image de 256 x 256, simple écho, champ d'observation (FOV) de 40 x 30 cm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe de 7 mm avec un espacement de 2,5 mm. Le temps total d'acquisition était de 3 minutes.

La localisation des images et des voxels demeurait la même au cours des trois examens en prenant soin de positionner la partie hépatique de l'abdomen du patient le plus parfaitement possible dans l'antenne en se référant aux repères anatomiques de positionnement. Le diaphragme était aligné parallèlement à la droite médiane passant par le centre de l'antenne qui à son tour était ramené à l'isocentre de l'appareil.

Pour l'imagerie pondérée par diffusion, les paramètres d'acquisition utilisés étaient les suivants: TR de 1500 ms, TE de 52 ms, matrice de 128 x 128, champ d'observation de 40 cm x 30 cm, épaisseur de tranche de 7 mm et valeurs de b de 0, 50, 100, 150, 200 et 250 s/mm<sup>2</sup>. Avant de lancer la séquence, on demandait au sujet examiné de prendre une grande respiration et de la garder. Après l'acquisition de 24 s, le sujet reprenait son rythme de respiration normale, quand l'examineur lui indiquait. On a demandé aussi au sujet de ne pas bouger durant les 24 s de l'acquisition. Les spectres de <sup>31</sup>P ont été acquis à une fréquence de 27,5 MHz utilisant pour la réception une antenne de surface flexible de GE recouvrant le foie.

La séquence d'écho de spins permettant de définir une tranche sagittale de 5 cm a été utilisée pour l'acquisition des spectres de phosphore avec les paramètres suivants : longueur d'impulsion = 200  $\mu$ s ; largeur de balayage = 2500 Hz; nombre de points = 1024 ; TR = 2000 ms. La SRM du proton a été effectuée avec le protocole PROBE (*proton brain exam*) en utilisant la séquence PRESS (*point resolved spectroscopy*) dans un voxel de 3x3x3 cm<sup>3</sup> positionné au centre de la région hépatique. Les paramètres d'acquisition étaient: TR = 1500 ms, TE = 135 ms, 32 acquisitions, largeur de bande = 2000 Hz, 1024 points de données, et un temps d'acquisition de 7 minutes.

## 2.8 Analyse des images d'IPD

L'affichage pour la visualisation et l'analyse des images d'IPD ont été effectuées sur une station SUN à l'aide du logiciel de visualisation (*Advantage Windows viewer*) de GE. Les surfaces des régions d'intérêt (ROI) de 1500 mm<sup>2</sup> ont été positionnées dans la région hépatique centrale observable sur les images de diffusion et reproduites automatiquement sur les images correspondantes des trois axes de diffusion d'une même série afin d'assurer la reproductibilité de nos mesures. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) a été calculé à partir des images d'IPD à  $b = 0, 50, 100, 150, 200$  et  $250$  s/mm<sup>2</sup>, à partir d'une surface circulaire de 2,7 cm de diamètre ou moins dépendamment de la qualité des images et de la présence d'artéfacts. Les mesures ont été effectuées trois fois et ceci en prenant la moyenne des valeurs d'ADC mesurées.

## 2.9 Analyse des spectres de proton et de phosphore

Les données de SRM ont été analysées à l'aide du logiciel SAGE développé par des chercheurs de la compagnie GE opérant sur une console *Silicon Graphics Indigo 2*. L'analyse quantitative des signaux de SRM a été effectuée dans le domaine fréquentiel. La transformation des pics a été effectuée en utilisant une apodization par une fonction exponentielle avec un facteur d'élargissement de raie (LB) de 3 Hz suivie d'une transformation de Fourier et d'une correction de phase d'ordre zéro et du premier ordre. Une correction de ligne de base manuelle a été également utilisée. L'aire sous les courbes des pics des spectres de phosphore a été quantifiée en utilisant l'algorithme de lissage de courbes de Marquardt (*Marquardt fitting function*) (Flannery *et al.*, 1986) pour chacun des principaux signaux de l'ATP ( $\gamma$ ), ( $\alpha$ ) et ( $\beta$ ), PCr, PME, PDE et Pi. Les métabolites chez les patients ont été quantifiés par rapport au signal du phosphore total sans comptabiliser la surface du pic de la PCr dans le calcul du phosphore total car la phosphocréatine ne fait pas partie du cycle métabolique du foie.

## 2.10 Biopsie et histologie

La biopsie du foie représente la meilleure méthode d'évaluation de l'inflammation et de la fibrose et la meilleure indication pronostique (Yano *et al.*, 1996; Perillo *et al.*, 1997). Un petit prélèvement de tissu de 1 mm x 1 mm x 15 mm

de long (en moyenne) a été effectué généralement à l'aide d'une aiguille et sous anesthésie locale. À l'examen histologique des spécimens de biopsie, le pathologiste recherche et grade: la stéatose, l'inflammation, la nécrose et la fibrose. Ces trois derniers paramètres sont les plus importants cliniquement. Il est clair que la biopsie hépatique est indispensable lors de l'évaluation des patients atteints par le virus de l'hépatite C. Bien que ce soit une technique invasive qui comporte des risques de saignement, elle est souvent nécessaire pour le suivi de la réponse au traitement médical notamment à celui de l'interféron. La fibrose est gradée sur une échelle de 6 (0,1,2...6) par le test d'Ishak, tandis que l'inflammation est gradée sur une échelle de 18 (0,1,2,3,.....18) par le test de Knodell (Knodell *et al.*, 1981; Desmet *et al.*, 1994).

## 2.11 Analyses statistiques

Les valeurs d'ADC ont été calculées utilisant l'algorithme de régression linéaire fourni avec le logiciel EXCEL de MICROSOFT. Les valeurs d'ADC chez les patients et les sujets contrôles ont été calculées et comparées entre les deux groupes par une analyse de variance. Les coefficients de corrélation de Pearson ont été utilisés pour l'évaluation de l'association entre les grades de la fibrose et les valeurs d'ADC ainsi qu'entre les grades de l'inflammation et les valeurs d'ADC. Les corrélations ont été considérées statistiquement significatives quand  $p < 0,05$ . Le test de Levene a été utilisé pour évaluer l'égalité de variance entre les rapports des métabolites des deux groupes ainsi que le test de t pour l'égalité des moyennes des mêmes rapports. Pour chacune des analyses statistiques, un seuil de  $p < 0,05$  a été utilisé pour établir une différence significative.

## Chapitre III

### Résultats

#### 3.1 Imagerie pondérée par diffusion dans le foie

Après l'analyse des images d'IPD dans le foie, nous avons réalisé que la séquence EPI était affectée par le  $T_2^*$  durant l'acquisition. Pour cette raison, les valeurs d'ADC ont été calculées dans le lobe droit du foie seulement. Sur les images de diffusion, le lobe gauche du foie est toujours brouillé par les battements du cœur (artéfact de mouvement) ou par les effets de changement de susceptibilité magnétique aux interfaces tissu-air.

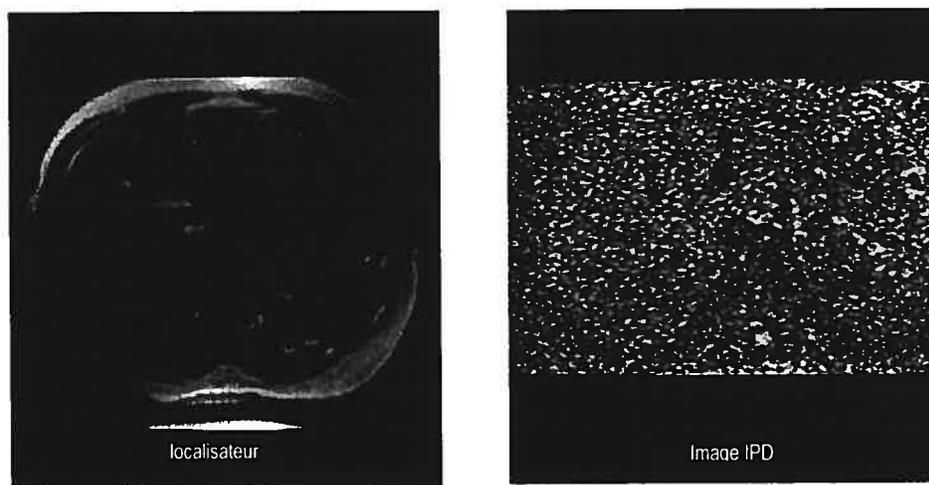


FIGURE 3.1 Image de la région hépatique en pondération T2 (TE = 30 ms et TR = 1500 ms) obtenue comme localisateur et image d'IPD de la même région (TE = 52 ms, TR = 1500 ms, b = 250 s/mm<sup>2</sup>) pour un sujet contrôle sain.

La FIGURE 3.1 représente une image de la région hépatique en pondération T2 obtenue comme localisateur. Après l'insertion des données géométriques de la tranche hépatique d'intérêt, nous avons obtenu des images de diffusion dans le foie telles que celle présentée dans l'image de diffusion de la FIGURE 3.1. Seize images diagnostiques contenant de l'information sur la diffusion de l'eau dans trois directions orthogonales étaient réparties en trois séries. Six images de diffusion ont été obtenues pour chaque direction. Parmi les six images, une image en pondération T2 ( $b = 0$  i.e. absence de gradients de diffusion) est considérée commune aux trois séries d'images et fournit la valeur  $S_0$  du signal avant atténuation. Les cinq autres images IPD acquises en présence de gradients de diffusion avec des valeurs de  $b$  de 50, 100, 150, 200 et 250  $\text{s}/\text{mm}^2$  ont été obtenues dans chaque direction spatiale. Un exemple de série unidimensionnelle d'images de diffusion est présenté à la FIGURE 3.2.

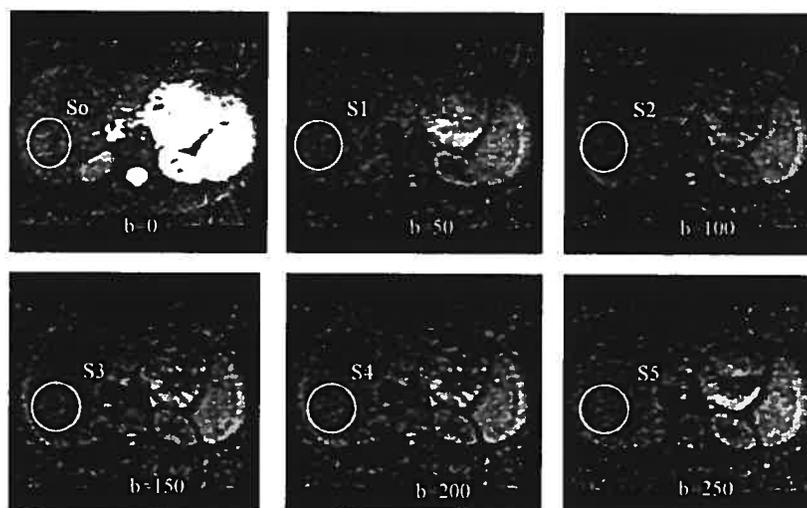


FIGURE 3.2 Six images d'IPD de la région hépatique: image en pondération T2 ( $b = 0$ ) et cinq images IPD de la même région avec des valeurs de  $b$  de 50 à 250  $\text{s}/\text{mm}^2$  acquises dans la direction spatiale (ox).

La FIGURE 3.2 montre également le positionnement des ROI dans le lobe droit du foie. Chaque ROI fournit la moyenne des intensités des pixels encerclés que nous nommons  $S_i$  avec (i) allant de 0 à 5. Les valeurs de  $S_i$  ont été obtenues pour les deux autres directions (oy) et (oz). Le Tableau II présente les intensités moyennes  $S_i$ , les valeurs de  $\ln(S_i/S_0)$  et les valeurs de b correspondantes. L'analyse par régression linéaire génère les valeurs des ADC et les facteurs de corrélation.

Tableau II. Intensités  $S_i$  moyennes des images d'IPD aux différentes valeurs de b pour les trois directions orthogonales dans le cas d'un patient atteint d'hépatite C

Signal	Intensités moyennes des pixels dans le ROI	$\ln(S_i/S_0)$	Valeurs de b en (s/mm <sup>2</sup> )
S0x*	239,6	0	0
S1x	179,6	-0,2882	50
S2x	176,8	-0,3041	100
S3x	161,8	-0,3924	150
S4x	153,2	-0,4471	200
S5x	142,6	-0,5188	250
S0y	213,4	0	0
S1y	177,9	-0,1823	50
S2y	159,5	-0,2911	100
S3y	144,2	-0,3918	150
S4y	128,4	-0,5079	200
S5y	110,5	-0,6585	250
S0z	284,6	0	0
S1z	202,0	-0,3433	50
S2z	195,1	-0,3778	100
S3z	184,0	-0,4366	150
S4z	181,5	-0,4497	200
S5z	153,6	-0,6169	250

(\*) ne pas confondre les indices x, y et z avec les axes du référentiel de l'imageur.

Un graphe de régression linéaire du logarithme du rapport de l'intensité  $S_i$  de la ROI de chaque image d'IPD divisée par celle de l'image T2 ( $S_0$ ) en fonction des valeurs de  $b$  permet de calculer la valeur du coefficient de diffusion apparent (ADC) qui correspond à la pente de la droite de régression linéaire.

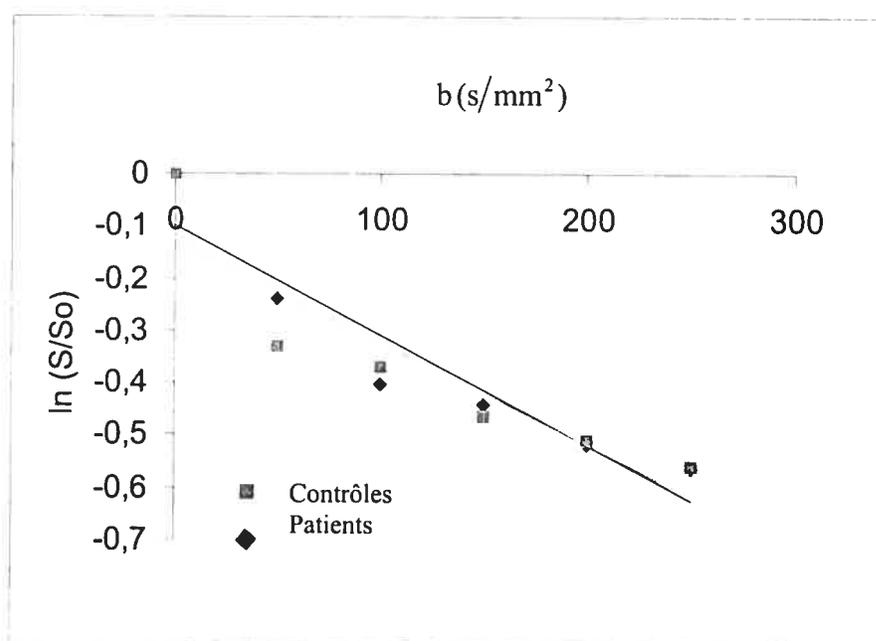


FIGURE 3.3 Graphe de la variation de l'intensité IPD ( $\ln S/S_0$ ) dans le lobe droit en fonction de la valeur de  $b$  dans une seule direction pour un sujet sain et un patient atteint d'hépatite C.

Les valeurs des ADC sont obtenues de la même manière dans les trois directions, chez les patients et chez les sujets contrôles. Le Tableau III (a) contient les valeurs d'ADC calculées chez 19 patients atteints de l'hépatite C et (b) les valeurs d'ADC obtenues pour 10 sujets contrôles.

Tableau III. Valeurs d'ADC ( $mm^2/s$ ) calculées chez (a) 19 patients atteints de l'hépatite C (HCV) et (b) 10 sujets contrôles

(a)

N° patient	ADCx	ADCy	ADCz	MOY_ADC
1	-0,00137	-0,00162	-0,00153	-0,00151
2	-0,00198	-0,00170	-0,00168	-0,00178
3	-0,00221	-0,00198	-0,00196	-0,00205
4	-0,00498	-0,00525	-0,00440	-0,00488
5	-0,00199	-0,00171	-0,00135	-0,00168
6	-0,00184	-0,00162	-0,00171	-0,00172
7	-0,00233	-0,00198	-0,00183	-0,00205
8	-0,00225	-0,00207	-0,00190	-0,00207
9	-0,00248	-0,00242	-0,00242	-0,00244
10	-0,00213	-0,00196	-0,00158	-0,00189
11	-0,00190	-0,00168	-0,00179	-0,00179
12	-0,00376	-0,00380	-0,00347	-0,00367
13	-0,00201	-0,00188	-0,00300	-0,00230
14	-0,00304	-0,00323	-0,00300	-0,00309
15	-0,00223	-0,00268	-0,00235	-0,00242
16	-0,00186	-0,00197	-0,00194	-0,00192
17	-0,00210	-0,00169	-0,00212	-0,00197
18	-0,00166	-0,00183	-0,00147	-0,00165
19	-0,00344	-0,00224	-0,00224	-0,00264

(b)

N° contrôle	ADCx	ADCy	ADCz	MOY_ADC
1	-0,00272	-0,00287	-0,00265	-0,00274
2	-0,00242	-0,00263	-0,00251	-0,00251
3	-0,00146	-0,00159	-0,00148	-0,0015
4	-0,00203	-0,00223	-0,00204	-0,00210
5	-0,00282	-0,00279	-0,00273	-0,00278
6	-0,00197	-0,00219	-0,00172	-0,00196
7	-0,000314	-0,00065	-0,00058	-0,000516
8	-0,00194	-0,00213	-0,00183	-0,00197
9	-0,00156	-0,00179	-0,00189	-0,00175
10	-0,00195	-0,00232	-0,00193	-0,00207

Tout compte fait, les résultats de l'imagerie de diffusion peuvent être résumés dans le Tableau IV qui contient les valeurs moyennes d'ADC et selon les trois axes, calculées chez 19 patients atteints de l'hépatite C et chez 10 sujets contrôles.

Tableau IV. Valeurs d'ADCmoy ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) calculées pour les patients atteints de l'hépatite C et les sujets contrôles

	Sujets contrôles n = 10	Patients n = 19
ADCx	1,72 $\pm$ 0,34	2,13 $\pm$ 1,22
ADCy	1,88 $\pm$ 0,51	2,39 $\pm$ 1,63
ADCz	1,75 $\pm$ 0,18	2,38 $\pm$ 1,24
ADCmoy	1,79 $\pm$ 0,25	2,30 $\pm$ 1,28

Notons la différence des moyennes des ADC entre les deux groupes d'échantillons. Les valeurs d'ADC sont très similaires dans les trois directions de diffusion. Pour les patients, la valeur moyenne d'ADC est de  $2,30 \pm 1,28$  ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) et cette valeur est légèrement supérieure à celle calculée chez les sujets contrôles, mais l'écart-type est nettement supérieur à celui des sujets sains, ce qui montre une augmentation de la variabilité chez les patients. Aucune différence statistiquement significative n'existe entre les deux groupes. Néanmoins, une dispersion assez élevée dans les valeurs d'ADC a été notée entre les patients.

### 3.1.1 Corrélation des valeurs d'ADC avec les résultats histologiques

Les scores de fibrose et d'inflammation ont été collectés soit avant soit un mois au moins après l'examen d'imagerie et sont présentés dans le Tableau V.

Tableau V. Scores de fibrose et d'inflammation chez 19 patients atteints de l'hépatite C

N° patient	inf/18	fib/6
1	1	0
2	8	6
3	8	6
4	4	3
5	5	0
6	1	0
7	1	0
8	3	3
9	4	0
10	4	0
11	10	4
12	6	3
13	6	2
14	4	3
15	6	5
16	10	4
17	3	0
18	3	1
19	8	2

En comparant les moyennes des valeurs d'ADC des patients extraites du Tableau III avec celles du Tableau V dans le but d'évaluer l'association entre elles et les scores de l'inflammation et ceux de la fibrose, nous obtenons les graphes (a) et (b) de la FIGURE 3.4.

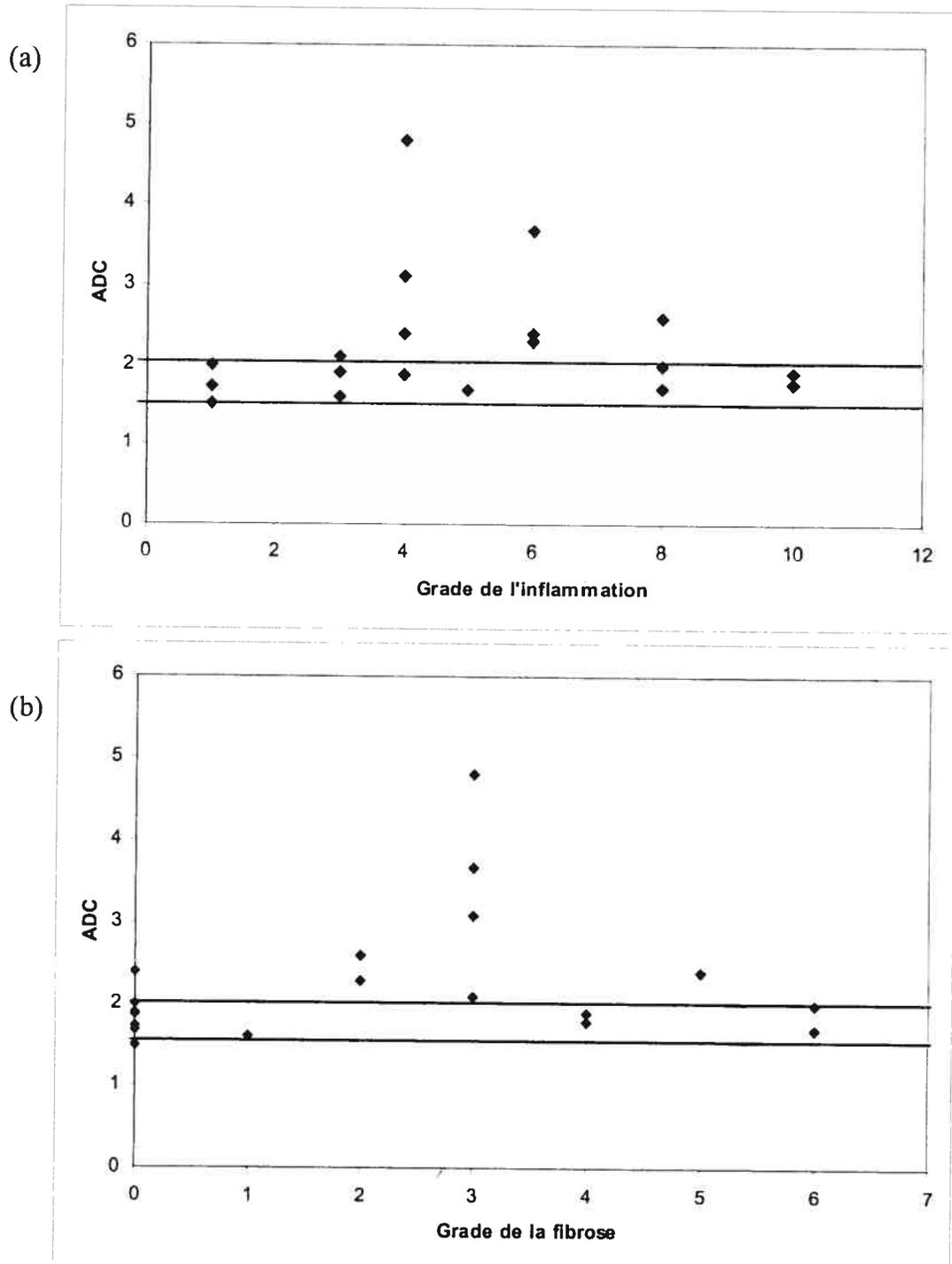


FIGURE 3.4 Graphes des valeurs d'ADC ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) en fonction du: (a) grade de l'inflammation et (b) grade de la fibrose.

Les deux lignes horizontales dans la FIGURE 3.4 illustrent l'intervalle  $ADC \pm ET$  des sujets contrôles. Étrangement, de hautes valeurs d'ADC ont été observées chez quatre patients tandis que les autres valeurs étaient à l'intérieur de l'intervalle normal ou légèrement à l'extérieur. Des valeurs d'ADC supérieures à la normale ont été observées pour de faibles grades d'inflammation. Il est donc clair que l'augmentation de l'ADC n'est pas causée par l'inflammation hépatique due à l'hépatite C. Dans la FIGURE 3.4 (b), des valeurs d'ADC en dehors de l'intervalle de confiance correspondent à des grades de fibrose de zéro. Nous concluons donc que la valeur de l'ADC ne reflète pas le grade de la fibrose estimé sur l'échelle d'Ishak. Aucune corrélation n'a pu être démontrée entre les valeurs des ADC et les grades de la fibrose et de l'inflammation.

### 3.2 Spectroscopie du phosphore-31

L'étude du spectre du phosphore fournit d'importantes informations sur les métabolites énergétiques dans les cellules et sur le métabolisme des membranes. Sept pics sont généralement observés dans un spectre de  $^{31}P$  de tissu: phosphomonoesters (PME) à 6 ppm, phosphate inorganique (Pi) à 4 ppm, phosphodiester (PDE) à 2 ppm, phosphocréatine (PCr) à -1 ppm et trois signaux correspondant aux trois groupes de l'ATP à -4 ( $\gamma$ ), -10 ( $\alpha$ ) et -18 ( $\beta$ ) ppm. Notons que le spectre du phosphore  $^{31}P$  dans le foie contient un pic de résonance identifié comme étant celui de la PCr. Comme le foie ne contient pas de PCr, ce pic doit provenir des tissus environnants. Ce signal n'a pas été utilisé dans l'analyse. La FIGURE 3.4 présente

des spectres de  $^{31}\text{P}$  pour le foie d'un sujet contrôle sain (FIGURE 3.5 a) et d'un sujet atteint de l'hépatite C (FIGURE 3.5 b).

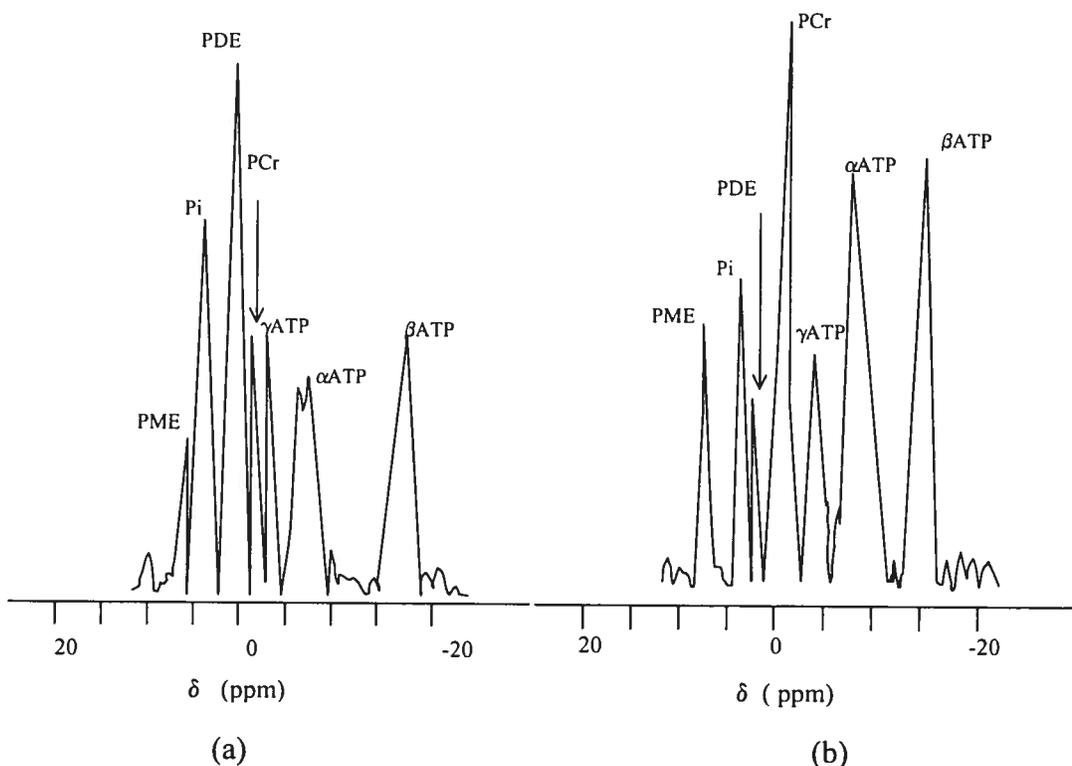


FIGURE 3.5 Spectres de  $^{31}\text{P}$  du foie pour (a) un sujet contrôle sain et (b) un patient atteint de l'hépatite C.

Les rapports des métabolites (PME/Pt, PDE/Pt, Pi/Pt, et ATPt/Pt) - Pt étant le total des surfaces sous les pics dans le spectre sauf la PCr - chez les patients ont été comparés avec les mêmes rapports calculés chez les sujets sains. Le Tableau VI contient les moyennes des rapports des métabolites calculés chez les patients et les sujets contrôles, ainsi que leurs écarts-type ET. Les résultats du test de t y sont inclus pour l'estimation des différences statistiques entre les moyennes des deux groupes. Les résultats du test de Levene pour l'égalité des variances est illustré dans le Tableau VII.

Tableau VI. Rapports des métabolites sur le phosphore total chez les patients et chez les sujets contrôles

		n	Valeurs moyennes	Écart-type	Erreur standard sur la moyenne
ATPt/Pt	Patients	19	0,264	0,096	0,021
	Contrôles	10	0,358	0,345	0,115
PDE/Pt	Patients	19	0,164	0,127	0,028
	Contrôles	10	0,164	0,146	0,049
PME/Pt	Patients	19	0,071	0,044	0,097
	Contrôles	10	0,113	0,101	0,034
Pi/Pt	Patients	19	0,052	0,039	0,088
	Contrôles	10	0,100	0,091	0,030

Tableau VII. Test de Levene pour l'égalité de variance des rapports des métabolites entre les patients et les sujets contrôles

Rapport du métabolite	Test d'égalité de variance de Levene	
	F	$\sigma$
ATPt/Pt	6,724	0,015
PDE/Pt	0,073	0,789
PME/Pt	7,049	0,013
Pi/Pt	12,478	0,002

L'analyse statistique fournie par le test de t est révélatrice. Nous constatons qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la base des métabolites observés. Nous constatons aussi un degré de variabilité intersujets assez élevé et ceci est vrai chez les deux groupes, chose qui remet en question la valeur diagnostique de nos spectres de phosphore.

### 3.3 Spectroscopie du proton

Les spectres de proton dans le foie contiennent un pic intense de lipides aux alentours de 1 ppm comme le montre la FIGURE 3.6. Ce signal des lipides est dominant au point où aucun autre signal n'a été observé pour la choline ou les autres métabolites.

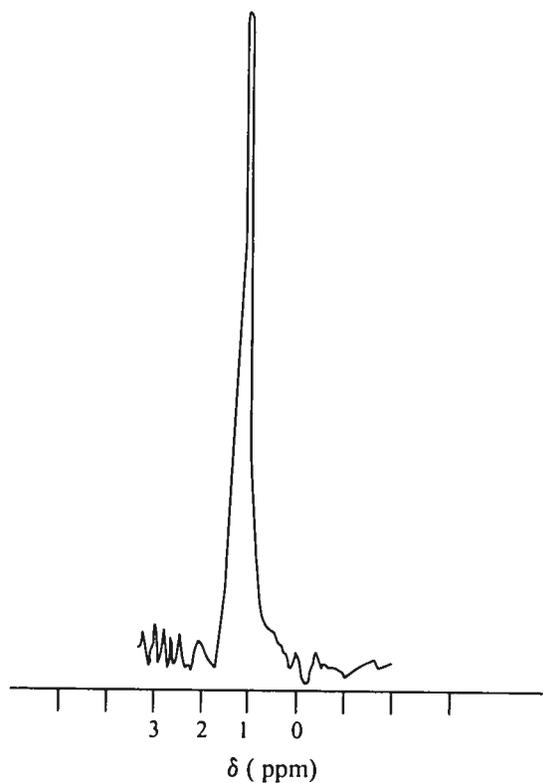


FIGURE 3. 6 Spectre de proton dans le foie montrant uniquement un pic intense de lipides.

## Chapitre IV

### Discussion

#### 4.1 Imagerie pondérée par diffusion

Des comparaisons entre la séquence EPI et FSE sensibles à la diffusion ont été réalisées et ceci pour caractériser et détecter les lésions focales dans le foie. Dans leur article, Tomoaki *et al.* démontrent la supériorité de la séquence EPI sur la séquence FSE de par son rapport CNR qui est plus élevé (Tomoaki *et al.*, 1998), ce qui justifie l'attention que nous avons portée à cette séquence. L'auteur a calculé les valeurs d'ADC moyennes pour différentes lésions hépatiques (2 hémangiomes, 15 métastases et 48 carcinomes hépatocellulaires HCC) et a démontré une différence nette entre les valeurs, dépendamment de la nature de la lésion étudiée (Tableau VIII).

Tableau VIII. Comparaison entre les valeurs d'ADC pour des lésions focales et des métastases selon Tomoaki *et al.*, 1998

Lésion	ADC (mm <sup>2</sup> /s) x 10 <sup>-3</sup>
Hémangiomes n = 2	5,39 ± 0,9
Métastases n = 15	2,85 ± 1,34
HCC n = 48	3,84 ± 1,56

Il est clair que ces valeurs sont supérieures à celle de l'ADC d'un foie normal qui a été estimée à  $1,98 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Chan *et al.*, 2001) et à  $2,28 \pm 1,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Ichikawa *et al.*, 1998), valeurs voisines de celle que nous avons calculée qui est de  $1,79 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . La petite valeur de l'écart-type de notre valeur d'ADC est une indication de la précision de notre méthode et de la bonne optimisation du TE que nous avons réalisée. Tomoaki *et al.*, 1998 ont conclu que l'on peut distinguer entre différentes formes de lésions hépatiques focales sur la base des valeurs d'ADC. Ceci dit, les valeurs d'ADC ainsi calculées conduisent à la formulation d'une thèse selon laquelle le tissu se trouve parfois contraint (action induite par la pathologie) à augmenter le nombre de réseaux capillaires d'irrigation sanguine pour expliquer les hautes valeurs des coefficients de diffusion. Or, dans son article, Le Bihan a démontré que la mesure de la diffusion est biaisée par l'effet de la perfusion dans les réseaux capillaires (Le Bihan *et al.*, 1995). Le même auteur, trois ans plus tard démontra la possibilité de séparer la diffusion de l'effet de perfusion selon un modèle mathématique propre à la géométrie du réseau capillaire (Le Bihan *et al.*, 1998). Cette discussion a semé le doute dans les résultats de plusieurs groupes de recherche (Tomoaki *et al.*, 1998), dans le sens où les valeurs d'ADC trouvées par Tomoaki restent sujet à débat.

Un autre exemple est fourni dans une étude subséquente (Tomohiro *et al.*, 1998) où l'auteur calcule les valeurs d'ADC pour les tumeurs hépatiques malignes et bénignes (Tableau IX).

Tableau IX. Comparaison entre les valeurs d'ADC pour des lésions malignes et bénignes selon Tomohiro *et al.*, 1998

Lésions	ADC (mm <sup>2</sup> /s)x 10 <sup>-3</sup>
Malignes n = 14	1,04 ± 0,93
Bénignes n = 17	1,94 ± 1,13

Il est clair encore une fois que ces valeurs ne concordent pas avec celles publiées par Tomoaki *et al.*, 1998. Ceci est possiblement attribuable à l'effet de la perfusion. Le Bihan nomme la technique selon laquelle il a pu séparer la diffusion de l'effet de la perfusion IVIMI (*intra voxel incoherent motion imaging*), que nous estimons utile pour une étude précise de la diffusion dans le foie. La technique IVIMI fait appel à l'imagerie par injection d'agent de contraste, généralement le gadolinium (Gd). Reste à le prouver expérimentalement, ce qui a fait l'objet d'une étude de Yamada publiée en 1999 (Yamada *et al.*, 1999). Dans cette publication, l'auteur a calculé les valeurs d'ADC utilisant la méthode IVIMI et comparé les résultats avec la valeur  $D = 0,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  obtenue théoriquement. Les valeurs d'ADC expérimentales  $ADC_{\text{exp}}$  sont nettement supérieures à la valeur théorique de  $D$ , ce qui a démontré l'apport de la perfusion aux valeurs réelles des ADC.

$$ADC_{\text{exp}} > D = 0,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$$

D'autre part, EPI est une séquence apparemment de choix, lorsqu'il s'agit de la sensibilisation de séquences à la diffusion et la logique qui supporte cette dernière, mais sa sensibilité aux dépôts de fer représente une faiblesse dans certaines situations. Des artéfacts se manifestent comme des distorsions dans les images de

diffusion. Les distorsions sont dues à une distribution inhomogène des lignes du champ magnétique causée par la présence du fer, ce qui est le cas des foies cirrhotiques (Amano *et al.*, 1998). Dans ce dernier article, les valeurs d'ADC ont été estimées utilisant des valeurs de b de l'ordre de  $383 \text{ s/mm}^2$  et l'auteur a démontré une différence significative entre les patients et les sujets contrôles (Tableau X).

Tableau X. Comparaison entre les valeurs d'ADC calculées chez un groupe de patients et un groupe de sujets contrôles selon Amano *et al.*, 1998

Sujets	ADC ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )
Patients n = 23	$(2,48 \pm 1,36) \times 10^{-5}$
Contrôles n = 17	$(7,79 \pm 0,83) \times 10^{-6}$

L'auteur ajouta qu'il n'a pu trouver aucune corrélation entre les valeurs d'ADC et le grade de fibrose et d'inflammation, ce qui rejoint nos conclusions. Notre méthode de calcul des valeurs d'ADC utilise des valeurs de b allant de 50 à  $250 \text{ s/mm}^2$ , à la différence des autres techniques publiées qui n'utilisent qu'une seule valeur de b dans le calcul des valeurs d'ADC. Ceci montre la supériorité de notre méthode car nous avons noté que le TE de 52 ms que nous avons atteint avec la séquence CHUM\_EPI2 est optimal et qu'avec ce TE, le signal dans les images IPD diminuait avec l'augmentation de b et disparaît pratiquement pour des valeurs de b supérieures à  $250 \text{ s/mm}^2$ .

## 4.2 Spectroscopie du proton

L'intérêt de la spectroscopie du proton pour l'étude du foie a été démontrée par les résultats de quantification de l'infiltration lipidique du foie trouvés chez les patients atteints de stéatose diffuse. Il a été démontré qu'une corrélation entre le rapport (lipide/signal total) et le grade histopathologique est possible. Longo *et al.*, 1993 ont montré une forte corrélation entre ces deux derniers, concluant ainsi en faveur de l'existence d'une manière non-invasive pour évaluer la stéatose. Cette thèse a été soutenue par d'autres groupes de recherche. Renata *et al.* arrivèrent à la même conclusion en comparant les données de quantification du gras par RMN du proton  $^1\text{H}$  et les données obtenues par tomographie axiale. Selon les mêmes auteurs, les données ne concordent pas avec les résultats de l'histomorphométrie (Renata *et al.*, 1995). Le débat sur l'efficacité de la SRM du proton pour grader les stades de la stéatose d'une façon non-invasive reste ouvert et les recherches se poursuivent dans différentes directions. Notre méthode est limitée à la quantification des pics de résonance du proton observés dans le foie seulement, à la différence de certains groupes de recherche qui ont remarqué que les patients porteurs du HCV souffraient du syndrome de fatigue chronique et ont investigué l'aspect biochimique de la relation entre l'infection et la pathologie cérébrale. Il est intéressant de noter que la spectroscopie par résonance magnétique du proton  $^1\text{H}$  a révélé l'élévation du rapport choline/créatine dans la matière blanche des patients porteurs du virus HCV dans le cerveau montrant ainsi l'existence d'une relation directe entre l'infection cérébrale et l'atteinte par le HCV chez les patients porteurs du virus (Forton *et al.*, 2001). Le

rapport choline/créatine calculé chez les patients était nettement supérieur à celui des sujets contrôles selon les mêmes auteurs, ce qui montre l'existence d'une différente piste de recherche qui est plus prometteuse que celle qui consiste à quantifier les lipides dans le foie atteint de l'hépatite C.

La spectroscopie du proton  $^1\text{H}$  est difficile à appliquer au foie du fait que cet organe est riche en lipides. Dans notre étude, la dominance de ce signal a rendu très difficile la détection des signaux RMN des autres métabolites. Un seul groupe a rapporté une quantification de métabolites dans cet organe et a montré une corrélation entre les changements du rapport glutamine/glutamate et le grade histologique (Cho *et al.*, 2001). Toutefois, cette étude est basée sur la quantification de signaux dont les amplitudes sont indiscernables de celles des fluctuations du bruit et n'est donc pas convaincante. Dans notre cas, aucun signal quantifiable n'a été observé dans le foie pour les patients atteints d'hépatite C ou les sujets contrôles. Certains auteurs ont corrélé la quantité des lipides avec le grade histologique et ceci, dans le cas d'une stéatose (Longo *et al.*, 1993), mais les rapports histologiques qui nous ont été fournis ne contenaient pas d'informations complètes concernant le grade de la stéatose, ce qui a rendu impossible la tentative de corrélation entre le grade de celle-ci et l'intensité des signaux des lipides.

### 4.3 Spectroscopie du phosphore-31

L'analyse des spectres *in vivo* permet l'évaluation non-invasive des concentrations de métabolites dans le tissu vivant. Les changements de concentrations peuvent aussi être évalués grâce à des examens séquentiels. Toutefois, la SRM ne détecte que les métabolites présents en concentrations de l'ordre du millimolaire. La quantification absolue est difficile à réaliser *in vivo*. À cause des multiples facteurs qui influencent l'intensité des signaux (paramètres d'acquisition, T1, T2...), les résultats sont généralement rapportés en termes de rapports entre un métabolite et le total des métabolites (e.g. PDE/Pt). Certaines études utilisant la spectroscopie du  $^{31}\text{P}$  ont conclu que dans le foie cirrhotique, qui est un cas extrême, le signal des phosphomonoesters (PME) augmente tandis que celui des phosphodiesteres (PDE) diminue en comparaison avec les signaux des mêmes métabolites mesurés dans un foie sain (Taylor-Robinson *et al.*, 1997; Jalan *et al.*, 1996; Changani *et al.*, 2000; Munakata *et al.*, 1993). Ces résultats ne sont pas présentés sous forme de rapports entre les métabolites, donc ils ne sont pas très convaincants. D'autres études ont montré que les rapports des métabolites aux phosphores totaux chez les patients sont identiques à ceux du foie sain comme dans le cas de notre étude, et que c'est seulement leurs concentrations qui diminuent (Meyerhoff *et al.*, 1989).

Le spectre du  $^{31}\text{P}$  fournit une évaluation de l'état d'énergie et des intermédiaires glycolytiques/gluconéogéniques. Un spectre typique de  $^{31}\text{P}$  acquis dans un champ magnétique similaire à celui utilisé dans les études cliniques, contient

généralement sept signaux. Les phospholipides précurseurs des membranes cellulaires, incluant la phosphocholine (PC), la phosphoéthanolamine (PE), l'adénosine monophosphate et les intermédiaires glycolytiques comme le glucose-6-phosphate (G6P) qui contribuent au pic des phosphomonomesters (PME) (Ruiz *et al.*, 1992; Bell *et al.*, 1993).

Les produits de dégradation des phospholipides des membranes cellulaires incluant la glycérophosphorylcholine (GPC), la glycérophosphoryléthanolamine (GPE) représentent les principaux constituants du pic des phosphodiester (PDE). Des informations bioénergétiques peuvent aussi être obtenues à partir du pic du phosphore inorganique (Pi) et des trois nucléotides triphosphates (NTP). Les résonances du NTP ne contiennent pas seulement les signaux des pics  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de l'adénosine triphosphate (ATP), mais aussi une contribution de l'uridine, de la guanine, de l'inosine et enfin la cytosine triphosphate. Mais ces compositions ne peuvent être évaluées que par les études *in vitro* et restent donc en dehors de la portée de la RMN *in vivo*. Il est possible que l'absence de différence entre les rapports des métabolites que nous avons calculés soit due à la difficulté de séparation entre les différentes résonances des compositions citées plus haut. D'autre part, aucune mesure du pH intracellulaire à partir du déplacement chimique du (Pi) dans le cas du foie atteint de l'hépatite C n'a été rapportée. Plusieurs études ont établi de fortes corrélations entre les anomalies dans le cycle métabolique des phospholipides mesurés à partir des spectres du  $^{31}\text{P}$  et le degré de l'insuffisance hépatique dans des stades avancés. Il est clair que ces études étaient très sélectives à l'égard des stades d'évolution des maladies étudiées.

Dans ces conditions, il a été rapporté qu'une élévation dans les rapports PME/PDE et PME/ATP, et une diminution du rapport PDE/ATP sont directement reliées aux degrés de l'insuffisance (Bell *et al.*, 1993).

Les mécanismes biochimiques responsables de ces changements ont été révélés grâce aux études de SRM réalisées *in vitro* sur des échantillons de biopsie. Il s'avère que l'augmentation de la quantité de PME est reliée à l'augmentation des précurseurs de membrane cellulaire comme le PE et le PC, tandis que la diminution de la PDE reflète une réduction des produits de la dégradation cellulaire comme la GPE et la GPC du fait que ces chemins métaboliques sont renversés au mode de régénération pour réparer les tissus endommagés par l'action de lutte que mène l'organisme contre la présence du virus de l'hépatite C. Chez les patients porteurs du virus, tout comme chez les patients atteints de pathologies diffuses du foie, les spectres du  $^{31}\text{P}$  sont encore sous investigation afin de prouver leur efficacité pour classer différentes maladies selon leurs caractéristiques spectrales. Un cas qui mérite d'être cité est celui de l'étude qui conclut que la SRM du  $^{31}\text{P}$  ne peut pas discerner entre les différentes classes de maladies diffuses du foie (Hester *et al.*, 1995), en accord avec nos résultats. D'autre part, l'existence d'une relation entre l'élévation relative de la PME et la sévérité de la cirrhose (Munakata *et al.*, 1993), supporte le pouvoir diagnostique et pronostique de la SRM du  $^{31}\text{P}$  dans ce cas. L'auteur, afin de tenir compte de l'influence du  $T_1$  sur les surfaces des pics, fit usage de différentes valeurs de TR, montrant aussi l'influence sur la quantification du facteur de relaxation longitudinale. Jalan *et al.*, 1996 ont montré que le rapport PME/ $P_i$  corrèle bien avec le modèle pronostique chez les patients diagnostiqués avec

une cirrhose primaire binaire CBP (Jalan *et al.*, 1996), sans considérer la corrélation entre les rapports des métabolites et les stades initiaux de la maladie avant d'atteindre son état diffus et final, alors que notre méthode avait comme but de marquer des pathologies dans leurs stades précoces, là où les changements des cycles métaboliques sont ambigus et indiscernables de ceux dans le foie sain.

D'autres études, utilisant la spectroscopie du  $^{31}\text{P}$  ont montré que dans le foie cirrhotique, le signal des phosphomonoesters (PME) augmente tandis que celui des phosphodiesters (PDE) diminue en comparaison avec les signaux des mêmes métabolites mesurés dans un foie sain (Taylor-Robinson *et al.*, 1997; Jalan *et al.*, 1996; Changan *et al.*, 2000; Munakata *et al.*, 1993). Toutefois, la présence du signal de PCr dans le foie de nos patients et nos sujets contrôles n'est qu'une indication de la contamination du spectre du foie par le phosphore appartenant aux muscles environnants, car la PCr est absente dans le foie. L'élimination du signal de PCr est toutefois difficile puisqu'il est présent dans la plupart des spectres rapportés.

Nos résultats ne montrent pas de différence significative entre les spectres de  $^{31}\text{P}$  des patients atteints d'hépatite C et les sujets contrôles sur la base des rapports de métabolites. Toutefois, il demeure possible que les concentrations globales diffèrent comme il a été suggéré auparavant (Meyerhoff *et al.*, 1989). Pour le vérifier, une référence quantitative devrait être utilisée.

## Chapitre V

### Conclusion

Dans cette étude, nous avons pu développer une séquence qui permet d'obtenir des images pondérées par diffusion de façon optimale pour le foie c'est-à-dire avec une valeur de TE faible permettant d'éviter la perte de signal due à la relaxation rapide dans cet organe. Avec cette séquence, nous avons pu mesurer des coefficients de diffusion apparents (ADC) chez des patients atteints d'hépatite C et des sujets contrôles. Des spectres de  $^1\text{H}$  et de  $^{31}\text{P}$  ont été obtenus aussi dans le foie de ces patients et sujets contrôles et la quantification des signaux a été effectuée. Les résultats montrent que les paramètres mesurés par ces méthodes non-invasives (ADC, quantités de métabolites) ne diffèrent pas entre les deux groupes et qu'ils ne peuvent pas être corrélés avec les mesures de fibrose et d'inflammation effectuées par histopathologie sur des prélèvements de biopsie.

À l'exception d'une étude préliminaire qui suggérait une relation entre les valeurs d'ADC et le grade histopathologique (Ji *et al.*, 2002) pour les patients atteints d'hépatite C, aucune étude du foie par résonance magnétique n'a été rapportée pour les patients atteints de cette pathologie. Nos résultats diffèrent toutefois de ceux obtenus avec des lésions focales hépatiques ou avec une cirrhose qui ont montré des différences dans les résultats d'IPD.

Nous croyons que nos résultats sont clairs et qu'ils ne peuvent pas être attribués à des facteurs expérimentaux, quoique certaines améliorations techniques

pourraient améliorer la précision des résultats. Parmi celles-ci, mentionnons l'utilisation d'angles de basculement plus précis pour la séquence d'IPD, une meilleure définition de la tranche utilisée en SRM du  $^{31}\text{P}$  et la suppression du signal des lipides dans les spectres du  $^1\text{H}$ .

Il semble donc que les changements morphologiques se produisant dans un foie atteint d'hépatite C ne peuvent pas être quantifiés par les techniques de résonance magnétique que nous avons utilisées. Les méthodes histopathologiques invasives demeurent donc les seules valables tant que l'efficacité d'autres méthodes ne peut être démontrée.

## Références

- Abragam A.**, (1961), *Les Principes du Magnétisme Nucléaire*, Presses Universitaires de France, Paris.
- Amano, Y., Kumazaki, T., Ishihara, M.**, (1990), *Single-shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicoil*. *Acta Radiol.* **39**, 440-442.
- Angus, P.W., Dixon, R.M., Rajagopalan, B., Ryley, N.G., Simpson, K.J., Peters, T.J., Jewell, D.P., Radda, G.K.**, (1990), *A study of patients with alcoholic liver disease by  $^{31}\text{P}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy*. *Clin. Sci.* **78**, 33-38.
- Arnold, J.T., Dharmatti, S.S., Packard, M.E.**, (1951), *Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds*, *J. Chem. Phys.*, **19**, 507-512.
- Bax, A.**, (1982), *Two-dimensional NMR in Liquids*. Delft University Press. Reidel Dordrecht.
- Bell, J.D., Cox, I.J., Sargentoni, J., Peden C.J.**, (1993),  *$^{31}\text{P}$  and proton-NMR investigation in vitro of normal and abnormal human liver*. *Biochim. Biophys. Acta*, **1225**, 71-77.
- Bloch, F., Hansen, W.W., Packard, M.**, (1946), *Nuclear induction*, *Phys. Rev.*, **69**, 127-132.
- Chandrakumar, N., Subramanian, S.**, (1987), *Modern Techniques in High Resolution FT-NMR*. Springer. New York.

**Chan, J.H.M., Tsui, E.Y.K., Luk, S.H., Fung, A.S.L., Yuen, M.K., Szeto, M.L., Cheung, Y.K., Wong, K.P.C., (2001),** *Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor.* *Abdom. Imaging* **26**, 161-165.

**Changani, K.K., Jalan, R., Cox, I.J., Ala-Korpela, M., Bhakoo, K., Taylor-Robinson, S. D., Bell, J.D., (2000),** *Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using in vivo 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy.* *Gut* **49**, 557-564.

**Cho, S.G., Kim, M.Y., Kim, H.J., Kim, Y.S., Choi, W., Shin, S.H., Hong, K.C., Kim, Y.-B., Lee, J.H., Suh, C.H., (2001),** *Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings.* *Radiology* **221**, 740-746.

**Cox, I.J., Menon, D.K., Sargentoni, J., Bryant, D.J., Collins, A.G., Coutts, G. A., Iles, R.A., Bell, J.D., Benjamin, I.S., Gilbey, S., Hodgson, J.F., Morgan, M.Y., (1992),** *Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the human liver using chemical shift imaging techniques.* *J. Hepatol.* **14**, 265-275.

**Cohen-Tannoudji, C., Diu, B., Laloë F., (1977),** *Mécanique Quantique*, Tomes I et II, Hermann, Paris.

**Ernst, R., Bodenhausen, G., Wokaun, A., (1987),** *Principles of NMR in One and Two Dimensions.* Clarendon Press. Oxford.

**Evelhoch, J.L.**, (1989), In vivo  $^{19}\text{F}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy: a potential monitor of 5-fluorouracil pharmacokinetics and metabolism, *Invest. New Drugs* **7**, 5-12.

**Flannry, B., Teukoisky, S., Vetterling, W.T.**, (1986), *Numerical Recipes*. Cambridge University Press, London.

**Forton, D.M., Hargarden, N., Thomas, H.C., Taylor-Robinson, S.D.**, (2001), *Proton cerebral magnetic resonance spectroscopy and neuropsychometric abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection*. *J. Hepatol.* **32** (suppl. 2), 30.

**Foster, G.R., Goldin, R.D., Thomas, H.C.**, (1998), *Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis*. *Hepatology* **27**, 209-212.

**Frahm, J., Merboldt, K.D., Hanicke, W.**, (1987), *Localized proton spectroscopy using stimulated echoes*. *J. Magn. Reson.*, **72**, 502-508.

**Fribolin, H.**, (1991), *Basic One and Two Dimensional NMR Spectroscopy*. VCH, Weinheim.

**Gretch, D.R.**, (1997), *Diagnostic tests for hepatitis C*. *Hepatology* **127**, 43S-47S.

**Haber, M.M., West, A.B., Haber, A.D., Reuben, A.**, (1995), *Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C*. *Am. J. Gastroenterol.* **90**, 1250-1257.

Heitkemper, M., Jarrett, M., Kurashige, E.M., Carithers, R., (2001), *Chronic hepatitis C. Implications for health-related quality of life*. Gastroenterol. Nurs. **24**, 169-175.

Hoult, D.I., Busby, S.J.W., Gadian, D.G., Radda, G.K., Richards, R.E., Seeley, P.J., (1974), *Observation of tissue metabolites using  $^{31}\text{P}$  nuclear magnetic resonance*, Nature **252**, 285-287.

Ichikawa, T., Haradome, H., Hachiya, J., Nitatori, T., Araki, T., (1998), *Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence : detection and characterization of focal hepatic lesions*. Am. J. Roentgenol. **170**, 177-182.

Ichikawa, T., Haradome, H., Hachiya, J., Nitatori, T., Araki, T., (1999), *Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients*. Abdom. Imaging **24**, 456-461.

Ikura, M., Kay, L.E., Bax, A., (1990), *A novel approach for sequential assignment of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{15}\text{N}$  spectra of proteins: heteronuclear triple-resonance three-dimensional NMR spectroscopy. Application to calmodulin*, Biochemistry **29**, 4659-4667.

Jalan, R., Sargentoni, J., Coutts, G.A., Bell, J.D., Rolles, K., Burroughs, A.K., Taylor-Robinson, S.D., (1996), *Hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in primary biliary cirrhosis and its relation to prognostic models*. Gut **39**, 141-146.

Ji, H., Reddy, S.I., Glickman, J.N., Mamata, H., Grace, N.D., Ros, P.R., Maier, S.E., (2002), *Chronic hepatitis C: correlation of fibrosis with apparent diffusion coefficient measured by line scan diffusion imaging*. Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med. **10**, 1966.

**Knodell, R.G., Ishak, H.G., Black, W.C., Chen, T.S., Craig, R., Kaplowitz, N., Kierman, T.W., Wollman, J.,** (1981), *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. *Hepatology* **1**, 431-435.

**Longo, R., Ricci, C., Masutti, F., Vidimari, R., Crocè, L.S., Bercich, L., Tiribelli, C., Palma, L.D.,** (1993), *Fatty infiltration of the liver. Quantification by <sup>1</sup>H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography*. *Invest. Radiol.* **28**, 297-302.

**Longo, R., Pollesello, P., Ricci, C., Masutti, F., Kvam, B.J., Bercich, L., Crocè, L.S., Grigolato, P., Paoletti, S., de Bernard, B., Tiribelli, C., Dalla Palma, L.,** (1995), *Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis*. *J. Magn. Reson. Imaging* **5**, 281-285.

**Martin, G.E., Zektzer, A.S.,** (1988), *Two-dimensional NMR Methods for Establishing Molecular Connectivity*. VCH, Weinheim.

**McCormick, S.E., Goodman, Z.D., Maydonowitch, C.L., Sjogren, M.H.,** (1996), *Evaluation of liver histology, ALT elevation and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C*. *Am. J. Gastroenterol.* **91**, 1516-1522.

**Menon, D.K., Lockwood, G.G., Peden, C.J., Cox, I.J., Sargentoni, J., Bell, J.D., Coutts, G.A., Withwam, J.G.,** (1993), *In vivo fluorine-19 magnetic resonance spectroscopy of cerebral halothane in postoperative patients: preliminary results*, *Magn. Reson. Med.* **30**, 680-684.

**Merican, I., Sherlock, S., McIntyre, N., Dusheiklo, G.M.,** (1993), *Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection*. Q. J. Med. **86**, 119-125.

**Meyerhoff, D.J., Boska, M.D., Thomas, A.M., Weiner, M.W.,** (1989), *Alcoholic liver disease: quantitative image-guided P-31 MR spectroscopy*. Radiology **173**, 393-400.

**Moon, R.B., Richards, J.H.,** (1973), *Determination of intracellular pH by <sup>31</sup>P magnetic resonance*, J. Biol. Chem. **248**, 7276-7281.

**Munakata, T., Griffiths, R.D., Martin, P.A., Jenkins, S.A., Shields, R., Edwards, R.H.T.,** (1993), *An in vivo <sup>31</sup>P MRS study of patients with liver cirrhosis: progress towards a non-invasive assessment of disease severity*. NMR Biomed. **6**, 168-172.

**Namimoto, T., Yamashita, Y., Sumi, S., Tang, Y., Takahashi, M.,** (1997), *Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging*. Radiology **204**, 739-744.

**Oberhaensli, R., Rajagopalan, B., Galloway, G.J., Taylor, D.J., Radda, G.K.,** (1990), *Study of human liver disease with P-31 magnetic resonance spectroscopy*. Gut **31**, 463-467.

**Ordidge, R.J., Bendall, M.R., Gordon, R.E., Connelly, A.,** (1985), *Volume selection for in-vivo biological spectroscopy*. In Magnetic Resonance in Biology and Medicine, pp. 387-397. McGraw-Hill, New Delhi.

**Perillo, R.P.,** (1997), *The role of liver biopsy in hepatitis C*. Hepatology **26**, 57S-61S.

**Purcell, E.M., Torrey, H.C., Pound, R.V.,** (1946), *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*, Phys. Rev. **69**, 37-44.

**Rahman, A.,** (1986), *Nuclear Magnetic Resonance. Basic Principles*. Springer, New York.

**Rajanayagam, V., Lee, R.R., Ackerman, A., Bradley, W.G., Ross, B.D.,** (1992), *Quantitative P-31 MR spectroscopy of the liver in alcoholic cirrhosis*. J. Magn. Reson. Imaging **2**, 183-190.

**Ruiz-Cabello, J., Cohen, J.S.,** (1992), *Phospholipid metabolites as indicators of cancer cell function*. NMR Biomed. **5**, 226-233.

**Schraml, J., Bellama, A.J.M.,** (1988), *Two-dimensional NMR Spectroscopy*. Wiley Interscience, New York.

**Shakil, A.O., Conry-Cantelina, C., Alter, H.J., Hayashi, P., Kleiner, D.E., Tedeschi, V., Krawczynski, K., Conjeevaram, H.S., Sallue, R., Di Disceglie, A.M.,** (1995), *Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic and histologic features*. Ann. Intern. Med. **123**, 330-337.

**Shahara, A.I., Hunt, C.M., Hamilton, J.D.,** (1996), *Hepatitis C*. Ann. Intern. Med. **125**, 658-668.

**Stark, D.D., Bradley W.G.,** (1992), *Magnetic Resonance Imaging (Second edition)*, Mosby Year Book. États-Unis.

**Stejskal, E.O., Tanner J.E.,** (1965), Spin diffusion measurements : Spin echo in the presence of a time dependent field gradient, *J. Chem. Phys.* **42**, 288-292.

**Taylor-Robinson, S., Sargentoni, J., Bell, J.D., Saeed, N., Changani, K.K., Davidson, B.R., Rolles, K., Burroughs, A.K., Hodgson, H.J.F., Foster, C.S., Cox, I.J.,** (1997), *In vivo and in vitro hepatic <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy and electron microscopy of the cirrhotic liver.* *Liver* **17**, 198-209.

**Tobkes, A.I., Nord, H.J.,** (1995), *Liver biopsy: review of methodology and complications.* *Dig. Dis.* **13**, 267-274.

**Torrey, H.C.,** (1956), *Bloch equation with diffusion terms,* *Phys. Rev.* **104**, 563-565.

**van Wassenaeer-van Hall, H.N., van der Grond, J., van Hattum, J., Kooijman, C., Hoogenraad, T.U., Mali, W.P.T.M.,** (1995), *<sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy of the liver: correlation with standardized serum, clinical, and histological changes in diffuse liver disease.* *Hepatology* **21**, 443-449.

**Yamada, I., Aung, W., Himeno, Y., Nakagawa, T., Shibuya, H.,** (1999), *Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging.* *Radiology* **210**, 617-623.

**Yano, M., Kumada, H., Kage, M., Ikeda, K., Shimamatsu, K., Inoue, O., Hashimoto, E., Lefkowitz, J.H., Ludwig, J., Okuda, K.,** (1996), *The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C.* *Hepatology* **23**, 1334-1340.

## ANNEXE I

### Équation de Bloch

Quand le couplage des spins avec l'environnement est faible, un traitement classique des phénomènes de résonance est permis tel que décrit par l'équation de Bloch qui, grâce à la linéarité des équations différentielles, accepte des termes additifs décrivant la relaxation. La forme générale de l'équation de Bloch est donnée par l'équation suivante :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma (\vec{M} \otimes \vec{B}) \quad (1.1)$$

où  $\vec{M}$  désigne la magnétisation,  $\vec{B}$  est le champ magnétique et  $\gamma$  le facteur gyromagnétique qui pour le proton (spin  $\frac{1}{2}$ ) est égal à  $2\pi$  ( $42,6 \times 10^6$  rad/secT). L'entité  $\vec{M} \otimes \vec{B}$  est un vecteur de module  $|\vec{M}| \cdot |\vec{B}| \cdot \sin \alpha$  où  $\alpha$  est l'angle entre  $\vec{M}$  et  $\vec{B}$ . Étant donné que  $\vec{M} \otimes \vec{B}$  est un produit vectoriel, l'équation de Bloch nous dit que le vecteur vitesse  $\frac{d\vec{M}}{dt}$  est toujours perpendiculaire au plan contenant  $\vec{M}$  et  $\vec{B}$ , ce qui nous dit aussi que la pointe du vecteur  $\vec{M}$  trace un cercle décrivant sa trajectoire; ce mouvement circulaire est appelé la précession du vecteur de magnétisation  $\vec{M}$ . Ce mouvement de précession est généré par un couple de force seulement si l'angle entre  $\vec{M}$  et  $\vec{B}$  est différent de zéro, mais cette condition est toujours vérifiée, car le moment de spin ne pourrait jamais s'aligner avec le champ

magnétique quelle que soit l'intensité de ce dernier. Dans un état stationnaire, on peut dire que la précession se fait à une vitesse angulaire  $\omega$  autour de la direction du champ magnétique, donc en fait :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \omega (|\vec{M}| \sin(\alpha)) \quad (1.2)$$

mais (1.2) nous dit que :

$$\begin{aligned} \frac{d\vec{M}}{dt} &= \gamma |\vec{M}| |\vec{B}| \sin(\alpha) \\ &= (\gamma |\vec{B}|) (|\vec{M}| \sin(\alpha)) \end{aligned} \quad (1.3)$$

Une simple comparaison entre (1.2) et (1.3) nous révèle que :

$$\omega = \gamma |\vec{B}| \quad (1.4)$$

qui nous dit en fait que la précession est faite à une vitesse angulaire déterminée par l'intensité du champ externe statique. Prenons maintenant en considération les champs magnétiques additionnels qui sont présents dans un système d'IRM. Le premier est le champ magnétique principal dans la direction z,  $\vec{B}_0 + \delta B$  produit par l'aimant.  $\delta B$  décrit l'inhomogénéité du champ magnétique. Le deuxième est le champ de gradient  $\vec{K} \cdot (\vec{G} \cdot \vec{r})$  qui est supposé n'avoir qu'une composante selon z et qui est linéairement dépendant de la position spatiale ( $\vec{r}$ ),  $\vec{K}$  étant le vecteur de base de la direction et ( $\vec{G}$ ) une constante de proportionnalité. Le troisième champ est la composante magnétique de l'onde électromagnétique d'excitation. Donc on peut réécrire (1.1) de la façon suivante :

$$\left\{ \frac{d\vec{M}}{dt} \right\}_{B_0} + \left\{ \frac{d\vec{M}}{dt} \right\}_{\delta B, G, B_1} = \gamma \left\{ \vec{M} \otimes (\vec{B}_0 + \delta B + \vec{K} \cdot (\vec{G} \cdot \vec{r}) + \vec{B}_1) \right\} \quad (1.5)$$

L'équation (1.5) est trop compliquée pour être manipulée avec aisance. Il serait donc adéquat de la simplifier par un changement de référentiel qui va permettre le passage du système de coordonnées (xyz) au système (x'y'z') en rotation par rapport à l'axe z' à la vitesse angulaire  $\omega$ . L'équation (1.5) devient:

$$\left\{ \frac{d\vec{M}}{dt} \right\}_{\delta B, G, B_1} = \gamma \left\{ \vec{M} \otimes (\delta \vec{B} + \vec{K}' \cdot (\vec{G} \cdot \vec{r}') + \vec{B}_1) \right\} \quad (1.6)$$

en négligeant le terme  $\delta B$  qui est la source des artéfacts dûs aux inhomogénéités du champ magnétique, et en ne considérant que les composantes x' et y' du champ magnétique de l'excitation, car  $B \ll B_0$ , on peut formuler (1.6) d'une manière matricielle :

$$\left\{ \frac{d\vec{M}}{dt} \right\}_{G, B_1} = \gamma \begin{vmatrix} 0 & \vec{G} \cdot \vec{r}' & -B_{1y'} \\ -\vec{G} \cdot \vec{r}' & 0 & B_{1x'} \\ B_{1y'} & B_{1x'} & 0 \end{vmatrix} \quad (1.7)$$

L'équation (1.7) décrit le mouvement de la magnétisation dans le référentiel tournant (x'y'z'). À l'état d'équilibre  $M_x$  et  $M_y$  sont nulles de façon que si  $B_1$  est aussi égal à zéro (pas d'excitation), il n'y aura pas de mouvement  $d\vec{M}/dt$  et la magnétisation reste parallèle à l'axe des z.

L'équation (1.7) ne prend pas en considération les processus de relaxation qui se produisent quand le système de spins entame une phase de non-équilibre. Il y a deux processus de relaxation. Le premier tend à détruire la magnétisation transversale et le deuxième ramène la magnétisation longitudinale à son état d'équilibre. Le premier processus de relaxation qui est nommé « relaxation spin-spin », est caractérisé par un

temps d'atténuation  $T_2$ . Cette atténuation ne concerne que la magnétisation transversale  $M_T = M_x + M_y$ , et elle agit de façon à déphaser les spins individuels qui forment  $M$ . C'est une situation similaire aux athlètes qui, après la ligne de départ de leurs courses où ils étaient tous alignés, s'écartent les uns par rapport aux autres dans la direction du mouvement. Mentionnons que ce processus de déphasage des spins n'est pas dissipatif donc, la relaxation  $T_2$  pourrait être surmontée par rephasage suivi d'une autre mesure tant que la magnétisation longitudinale n'est pas totalement repoussée. Cette idée est l'essence de la séquence d'écho de spins SE.

Retournons à nos équations pour ajouter le terme de la relaxation spin-spin qui est supposée se passer d'une manière exponentielle, ce qui n'est pas toujours le cas.

$$\frac{dM_T}{dt} = -\frac{M_T(t)}{T_2} \quad (1.8)$$

Après résolution de l'équation différentielle (1.8) on obtient :

$$M_T(t) = M_T(0) \exp\left[-\frac{t}{T_2}\right] \quad (1.9)$$

Le deuxième processus de relaxation nommé « relaxation spin-réseau » ramène la magnétisation longitudinale à son état d'équilibre. Cette relaxation est caractérisée par un temps dit  $T_1$ .  $M_z$  est par conséquent régi par l'équation suivante :

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \frac{M_z(t) - M_0}{T_1} \quad (1.10)$$

La résolution de cette équation donne l'expression suivante pour  $M_z$  :

$$M_z(t) - M_0 = \{M_z(0) - M_0\} \exp\left[\frac{-t}{T_1}\right] \quad (1.11)$$

En combinant (1.7), (1.9) et (1.11) on obtient:

$$\left\{ \frac{d\vec{M}}{dt} \right\}_{G,B_1} = \begin{vmatrix} \frac{-1}{T_2} & \gamma\vec{G}\vec{r} & -\gamma B_1 y' \\ -\gamma\vec{G}\vec{r} & \frac{-1}{T_2} & \gamma B_1 x' \\ \gamma B_1 y' & -\gamma B_1 x' & \frac{-1}{T_1} \end{vmatrix} \begin{vmatrix} M_{x'} \\ M_{y'} \\ M_{z'} \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{M_0}{T_1} \end{vmatrix} \quad (1.12)$$

Cette équation est la base de la majorité des théories d'IRM servant à la fois comme outils de conception des séquences de mesure, ainsi qu'à la conception des impulsions RF.

### Excitation

Durant l'excitation, moyennant une impulsion RF courte, les effets de  $T_1$  et  $T_2$  sont négligés car pour le proton ( $T_1 \sim 1000$  ms et  $T_2 \sim 1000$  ms) le  $T_1$  et le  $T_2$  sont très grands en comparaison avec la durée de l'impulsion ( $< 6$  ms). Pour ce genre d'excitation et en l'absence de gradients magnétiques, l'équation (1.12) est simplifiée à la forme suivante :

$$\left\{ \frac{d\vec{M}}{dt} \right\}_{G,B_1} = \begin{vmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma B_1 x' \\ 0 & -\gamma B_1 x' & 0 \end{vmatrix} \begin{vmatrix} M_{x'} \\ M_{y'} \\ M_{z'} \end{vmatrix} \quad (1.13)$$

où le champ B est pris dans la direction des  $x'$ . L'équation (1.13) comprend en fait deux équations différentielles couplées qui après élimination de  $M_z$  donnent:

$$\frac{d^2 M_{y'}}{dt^2} = -\gamma^2 B_{1x}^2 M_{y'} \quad (1.14)$$

Donc:

$$M_{y'} = A \sin(\gamma B_{1x} t) + B \cos(\gamma B_{1x} t) \quad (1.15)$$

où A et B sont des constantes complexes qui dépendent des conditions aux limites.

Pour  $t = 0$ ,  $M_{y'} = M_{y'}(0)$  et  $M_z(0)$  on obtient:

$$\begin{vmatrix} M_{x'}(t) \\ M_{y'}(t) \\ M_{z'}(t) \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\omega t) & \sin(\omega t) \\ 0 & -\sin(\omega t) & \cos(\omega t) \end{vmatrix} \begin{vmatrix} M_{x'}(0) \\ M_{y'}(0) \\ M_{z'}(0) \end{vmatrix} \quad (1.16)$$

où  $\omega = \gamma B_{1x}$  et  $t$  est la durée de l'impulsion. La matrice décrit une rotation autour de l'axe  $x'$ . Une rotation autour de l'axe  $y'$  est aussi obtenue de la même manière. Pour une impulsion de  $90^\circ$  par exemple, on a  $\omega t = \pi/2$ . Maintenant si nous disposons d'une impulsion de  $180^\circ$  d'une durée de 0,5 ms, l'intensité de l'impulsion devrait donc être  $23,5 \mu\text{T}$ .

Notons que la précession peut être décrite avec une matrice similaire où le 1 apparaît dans l'élément (3,3) de cette dernière. La vitesse angulaire, dans le cas d'un gradient constant, devient  $\omega' = \gamma G.r$ .

### Impulsion RF sélective à une tranche

En présence de gradients, le traitement mathématique précédent ne tient plus car l'hypothèse  $G = 0$  utilisée pour dériver (2.16) n'est plus valide du fait qu'aux

limites de la région spatiale sélectionnée par le gradient, l'effet du gradient est comparable à celui de l'onde RF. Nous allons nous intéresser au cas simple des petits angles de basculement où  $M_z(t)$  reste comparable à  $M_0$ . À partir de l'équation (2.12) et d'une façon condensée, nous obtenons :

$$\frac{dM_T}{dt} = -j\gamma(\vec{G}\cdot\vec{r})M_T + j\gamma B_1 M_0 \quad (1.17)$$

où  $M_T = M_x + jM_y$  et  $B_1 = B_{1x} + jB_{1y}$ . La solution générale de cette équation différentielle non-linéaire est donnée par :

$$M_T(t, \vec{r}) = A(t) \exp \left[ -j\gamma \vec{r} \int_{-T/2}^{T/2} \vec{G}(t') dt' \right] \quad (1.18)$$

où  $t$  est le moment du début de l'impulsion RF. En substituant (1.18) dans (1.17) pour retrouver  $A(t)$  avec la condition  $M(r, t = 0) = M_0$ , on trouve:

$$M_T(\vec{r}) = j\gamma M_0 \int_{-T/2}^{T/2} B_1(t) \exp \left[ -j\gamma \vec{r} \int_{-T/2}^{T/2} \vec{G}(t') dt' \right] dt \quad (1.19)$$

où  $T$  est la durée de l'impulsion qui commence donc au temps  $-T/2$ . En se limitant au cas d'un gradient qui dépend seulement de  $z$ , (1.19) devient:

$$M_T(z, T/2) = j\gamma M_0 \exp(-j\gamma z G_z \frac{T}{2}) \int_{-T/2}^{T/2} B_1(t) \exp[j\gamma z G_z t] dt \quad (1.20)$$

L'exponentielle en dehors de l'intégrale dans (1.20) montre qu'il existe une dispersion des phases selon la position des spins à l'intérieur de la tranche car  $M_T$  ( $M_x, M_y$ ) dépend de  $z$ . Une correction de la dispersion est donc nécessaire pour la sélection des tranches. Nous nous retrouvons donc forcés d'introduire un gradient

opposé au premier qui dure la moitié de la largeur de l'impulsion, juste après la fin de ce dernier. Le résultat obtenu est donc le suivant:

$$M_T(z, T) = jM_0 \cdot \int_{-K_T}^{K_T} \frac{B_1(k)}{G_z} \cdot \exp[j2kz] dk \quad (2.21)$$

où  $K = \gamma \cdot G_z \cdot t$  et  $K_z = \gamma \cdot G_z \cdot T/2$ . De cette manière seulement, l'intégrale de Fourier subsiste et  $M_T(z)$  conserve sa direction dans le plan (ox'y') à travers toute la tranche. En pratique cette méthode est valable même pour des angles de basculement voisins ou égaux à  $\pi/2$ . Ajoutons que la direction du gradient de sélection ne doit pas forcément toujours s'identifier à la direction du champ magnétique global. La sélection peut se faire dans une direction arbitraire.