ACADEMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITÉ MONTPELLIER II

SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER II

Discipline : Physique
Ecole doctorale : Information, Structures, Systèmes

présentée et soutenue publiquement

par

Chadi Massoud

le 12 Juillet 2010

Titre:

Evaluation du Débit de Filtration Glomérulaire par IRM.

Jury

Serge Akoka	Université de Nantes	Rapporteur
Jean Marie Bonny	INRA CEPIA	Examinateur
Jean-Michel Franoni	Université Victor Segalen Bordeaux 2	Rapporteur
Christophe Goze-Bac	UMR5587 CNRS UM2	Co-directeur de thèse
Vladimir Lorman	UMR5207 CNRS UM2	Président
Patrice Taourel	CHU Lapeyronie et UM1	Examinateur
Alexendre Vignaud	Siemens Healthcare	Examinateur
Michel Zanca	UMR5587 CNRS UM2 UM1	Directeur de thèse

À ma femme, Joelle.

À mon petit, John.

Remerciements

Thèse, recherche, questionnement sans cesse renouvelé pour aller toujours plus loin, activité difficile mais également source de compétences valorisables...

Dans ces quelques lignes, j'aimerais tenter d'ébaucher des remerciements pour toutes les personnes qui ont compté dans ce travail de thèse.

Je dois tout d'abord à mon directeur de thèse Michel Zanca, de m'avoir guidé et laissé en même temps la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un oeil critique et avisé malgré ses charges nombreuses.

Christophe Goze-Bac a co-encadré cette thèse. Je le remercie pour m'avoir transmis le goût de la recherche, pour son infaillible soutien et pour ses conseils éclairés tout au long des trois années que j'ai passées au sein de son groupe. Je me souviens de nombreuses discussions, parfois vives, toujours plus intéressantes les unes que les autres, et j'en garde un très bon souvenir. J'ai beaucoup appris en travaillant dans son équipe et je témoigne ici de toute ma reconnaissance.

Merci également à Patrice Taourel pour m'avoir acceuilli dans son service, pour son intérêt constant pour mon travail et ses enrichissants conseils. Je le remercie également d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Je suis très heureux que Jean-Michel Franconi et Serge Akoka aient accepté la lourde tâche de rapporter ma thèse et je les remercie pour le travail méticuleux qu'ils ont effectué pour la relecture de mon manuscrit.

Je tiens à témoigner ma sincère reconnaissance à Alexendre Vignaud, Vladimir Lorman et Jean-Marie Bonny qui se sont intéressés à mon travail et ont accepté de participer au Jury de thèse.

Je suis également redevable envers Mme Agnès Malgouyres d'avoir fait de son mieux pour que la Société Siemens finance toute la durée de cette thèse, de m'avoir fait confiance et d'avoir suivi avec attention mon travail, mes demandes de logiciels, mes formations et mon projet professionnel.

J'adresse ma gratitude au directeur de l'Unité UMR5587 Jean-Louis Sauvajol pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Je tiens à remercier Doris Mesnard, Iris Lafon, Sylviane Finucci et Jean-Christophe Art pour leur disponibilité, leur gentillesse et leur aide administrative.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans remercier les membres de l'équipe nanoN-MRI.

Merci à Paul Stein pour les différentes discussions et pour ses soutiens moral et scientifique.

Je remercie aussi Férid Rachdi pour son soutien.

Merci encore à Laurent pour son aide et bon courage pour la suite.

Merci aux thésards de l'équipe, à El Mouhamed (Commence la rédaction ... et N'oublie pas de m'inviter à ton mariage à Mayotte), à samir (courage pour ta première année de thèse), bonne continuation à vous deux.

Je pense également aux stagiaires qui se sont succédés, plus particulièrement Mouhamad (merci pour ton aide), Samer (merci pour ton amitié) , Bilal (courage pour la suite), Etienne (bonne continuation)

Je ne peux pas oublier Edy, merci pour ton soutien et ton amitié. «Nchallah nefrah menak 2ariban ».

Une grande partie de ce travail a été réalisée dans le service de radiologie A de l'hôpital Lapeyronie. Je tiens tout d'abord à remercier Chantal Houles (sans toi je n'aurai jamais eu l'accès à la machine IRM), merci à tous les manipulateurs d'IRM pour leur aide dans mes travaux de recherche.

D'autres n'ont pas besoin de recevoir des remerciements pour une participation doctorale : mes parents, mes soeurs Joceline et Georgette et leur famille, Joseph et Mona Beyrouthy et samantha savent l'importance qu'ils ont dans ma vie.

Je termine ces remerciements en pensant à toi ma femme, je te remercie chaleureusement pour ton soutien durant toute la periode de cette thèse. Tu n'a pas hésité à me monter la morale pendant ces années ainsi qu'à supporter patiemment mon absence. Je te promets que c'est la dernière fois qu'on s'éloigne et que je ne referais plus d'autres thèses, c'est promis. Je te remercie pour tout «boub ». Enfin, un peu de temps pour nous maintenant, et pour John.

Table des matières

Contents

Introduction **2**

Présentation du Problème **7**

1 Contexte Medical et Rappels des Bases de l'IRM **10**

1.1 La Filtration Glomérulaire 10

1.1.1 Elément d'anatomie rénale 10

1.1.2 Phénomène de filtration glomérulaire 14

1.2 Bases physique de l'IRM 14

1.2.1 Principe de la RMN 15

1.2.2 Phénomène physique de la Résonance Magnétique Nucléaire 16

1.2.3 Relaxation 19

1.2.4 Observation du signal RMN 19

1.2.5 Discrimination spatiale et séquence IRM 20

1.2.6 Exemples de séquences d'imagerie 23

1.2.7 Notions de contraste en IRM 25

1.3 Agents de Contraste 27

1.3.1 Les agents de contraste paramagnétiques 27

1.3.2 Propriétés physico-chimiques 28

1.3.3 Nature du chélate et ionicité 28

1.3.4 Osmolalité et viscosité 29

1.3.5 Relaxivité 29

1.3.6 Origine de la relaxation 30

1.3.7 Stabilité des chélates 32

1.4 Problème de FSN 33

2 Evaluation du DFG par IRM **35**
2.1 Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) : définition 35
2.1.1 Principes d'evaluation du DFG par IRM 36
2.1.2 Produit de contraste IRM : nature et lien signal-concentration 37
2.1.3 Produit de contraste IRM : effet-dose sur le signal de RMN 37
2.1.4 Choix de la séquence d'impulsions 37
2.1.5 Conversion de signal en concentration 39
2.2 Mesure du DFG par IRM : deux méthodes 40
2.3 Mesure du DFG par la Fraction d'Extraction du Gd 40
2.4 Mesure du DFG par cinétique intra-rénale du Gd 42
2.4.1 Modélisation compartimentale 43
2.4.2 Choix du volume et du plan d'acquisition, correction de mouvements . 48
2.4.3 Choix des régions d'intérêt 50
2.5 Discussion et conclusion 51

3 Mise en oeuvre de nouvelles séquences **53**
3.1 Description des deux séquences 53
3.1.1 Séquence SR-FLASH avec codage de phase centré 53
3.1.2 Séquence IR-FLASH avec codage de phase centré 54
3.2 Developpement de séquences sur un Imageur Siemens 57
3.2.1 Programmation de nos séquences sous ordinateur personnel 58
3.2.2 Insertion et exécution des séquences sous l'Imageur 60
3.3 Essai des séquences sur des fantômes 60
3.3.1 Matériel d'imagerie 61
3.3.2 Mesure de T_1 avec la séquence IR-Flash 61
3.3.3 Choix du Tp otpimun pour la séquence SR-FLASH : validation sur fantôme 62
3.3.4 Choix du T_p otpimun pour la séquence SR-FLASH in vivo 64
3.4 Discussion et conclusion 65

4 Modélisation compartimentale et étude numérique **67**
4.1 Introduction 67
4.2 Le modèle bicompartimental 67
4.2.1 Méthode d'ajustement 69
4.3 Etude numérique 70

4.3.1 Modélisation 71
4.3.2 Vérification de la robustesse de la méthode d'ajustement 73
4.4 Discussion et conclusion 75

5 Conversion de l'intensité de signal en concentration **77**
5.1 Introduction 77
5.2 Première méthode de conversion 77
5.3 Effet de l'incertitude sur $T_{10_{cortex}}$ sur le DFG 80
5.4 Deuxième méthode de conversion 81
5.5 Discussion et conclusion 82

6 Evaluation du DFG chez 5 sujets **85**
6.1 Introduction 85
6.2 Matériel et méthodes 86
6.2.1 Sujets 86
6.2.2 Protocole et matériel d'imagerie 87
6.2.3 Synchronisation cardiaque 87
6.2.4 Régions d'interêt et correction des mouvements 88
6.2.5 Conversion de l'intensité du signal en concentration de Gd 89
6.2.6 Ajustement des courbes de concentrations 90
6.3 Résultats 91
6.3.1 Courbes d'Intensité de Signal 91
6.3.2 Temps de relaxation longitudinal en absence de Gd 92
6.3.3 Courbes de concentration 92
6.3.4 Carte de concentration 94
6.3.5 Ajustement des courbes éxpirementales 95
6.4 Comparaison entre les résultats 99
6.5 Discussion et conclusion 99

Conclusion et perspectives **103**

Liste des abréviations **107**

Table des figures **117**

Liste des tableaux **119**

Publication relative à ce travail **121**

Bibliographie **123**

Introduction

Introduction

Ce travail, réalisé au sein du groupe nanoNMRI de l'Unité UMR5587 CNRS/Université Montpellier 2 et dans le service de Radiologie A de l'hôpital Lapeyronie, s'inscrit dans le domaine de l'imagerie médicale à l'interface de multiples disciplines : la physique, la chimie, la médecine et la biologie. Il concerne spécifiquement l'étude du fonctionnement du rein chez l'homme par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) nucléaire.

L'IRM, fondée sur les propriétés magnétiques des noyaux atomiques (principalement du proton ^{1}H), est une technique puissante de diagnostic médical qui permet de fournir des images tridimensionnelles et en coupes avec une grande précision anatomique. Elle est capable non seulement de caractériser l'anatomie des organes mais également de donner des informations quantifiables sur leur fonction.

Parmi les organes dont la fonction est encore peu explorée en IRM, le rein est celui qui permet de maintenir les constantes physiologiques de l'individu à leur valeur normale. En effet, il intervient dans l'élimination de nombreuses substances, dans le contrôle de l'équilibre entre les acides et les bases et dans la régulation de la pression sanguine. Le suivi de la fonction rénale permet donc d'évaluer la progression et le pronostic de maladies impliquant des anomalies dans les paramètres fonctionnels du rein. Parmi ces paramètres, le Débit de la Filtration Glomérulaire (DFG) est un index quantitatif fondamental dont l'estimation permet l'évaluation objective de la fonction rénale et des pathologies correspondantes. Le DFG correspond au volume de plasma filtré par les glomérules par unité de temps.

Le but de cette thèse est le développement, sur un imageur IRM *Siemens*, de nouvelles techniques capables de répondre à terme à une problématique d'imagerie médicale en milieu hospitalier. Nous nous intéresserons en particulier, dans le cadre de cette thèse, à l'évaluation du DFG par IRM. Actuellement, les différentes voies d'évaluation possibles de la filtration glomérulaire en IRM sont fondées sur l'utilisation de produits de contraste à base de Gadolinium (Gd). De

nombreuses études utilisant cette méthode en IRM ont présenté des résultats encourageants pour l'estimation du DFG de chaque rein. Mais plusieurs améliorations dans l'acquisition des images ainsi que dans leur analyse et leur traitement sont nécessaires pour que l'IRM fonctionnelle du rein soit applicable en routine clinique. L'objectif visé par ce travail est triple :

1. mettre à la disposition du clinicien un outil rapide, robuste et fiable de mesure de DFG par IRM en routine hospitalière.
2. faire en sorte que cet outil soit utilisable en routine clinique chez des patients insuffisants rénaux alors même que l'utilisation du Gd chez ces derniers semble condamnée en raison des risques de FSN (Fibrose Systémique Néphrogénique).
3. estimer le DFG tout en essayant de diminuer au maximun le nombre de paramètres non mesurés.

La méthode d'évaluation de DFG utilisée dans notre travail repose sur l'étude directe de la cinétique intra-rénale de Gd. Cette méthode a été largement utilisée dans la littérature mais elle nécessite plusieurs améliorations avant le passage aux essais cliniques. Dans le cadre de cette thèse, nous avons travaillé sur l'amélioration des points suivants :

- La diminution de la dose de produit de contraste injectée pour éviter le problème de FSN.
- La mise en oeuvre d'une séquence rapide pondérée en T_1 capable de suivre en dynamique l'évolution du signal RMN après l'injection en bolus du produit de contraste.
- La mise en oeuvre d'une séquence d'Inversion Récupération pour mesurer le temps de relaxation longitudinale en l'absence de toute injection de produit de contraste.
- Le développement de méthodes originales, rapides et robustes pour convertir le signal de RMN en concentration locale de Gd, permettant ainsi d'évaluer l'évolution des concentrations de Gd dans les reins après une injection en bolus.
- Le choix d'un modèle compartimental décrivant la fonction du rein.
- La mise en place d'une routine de traitement de données capable de répondre à cette problématique.

Afin de mieux comprendre l'intérêt potentiel de l'IRM dans cette problématique médicale, nous commençons ce manuscrit par une présentation générale du problème. Ensuite, nous consacrons le premier chapitre de cette thèse aux rappels des bases de connaissances. Ce chapitre sera divisé en trois grandes parties :

- Dans la première partie, nous rappelons l'anatomie du rein et le phénomène de la filtration glomérulaire.
- Dans la deuxième partie seront présentées les bases physiques de l'IRM indispensables à ce travail.
- Dans la troisième partie, les propriétés physico-chimiques des chélates de Gd seront aussi discutées.

Le deuxième chapitre décrit, de façon synthétique, les différentes étapes permettant une quantification par IRM du DFG. En effet, l'IRM offre un énorme potentiel dans l'évaluation non invasive de multiples paramètres de la fonction rénale, et donc en particulier du débit de la filtration glomérulaire. Dans ce chapitre, nous présentons les deux groupes de méthodes d'évaluation du DFG par IRM et nous détaillons leurs contraintes techniques.

Le troisième chapitre traite le dévelopement de deux séquences d'imagerie, une séquence dédiée aux acquisitions dynamiques et une autre à la mesure du temps de relaxation longitudinale en l'absence de produit de contraste. La séquence dynamique doit être assez rapide pour rendre possible la caractérisation de la phase vasculaire de la cinétique du traceur. De plus, la mesure du temps de relaxation longitudinale T_{10} en l'abscence du produit de contraste est un paramètre nécessaire à la conversion du signal en concentration. Nous proposons, dans le cadre de cette étude, deux séquences fondées sur le principe d'une séquence FLASH. Ce développement de séquences a nécessité leur simulation sous IDEA *Siemens*(Integrated Development Environment for Application) effectuée sur un ordinateur portable hors IRM afin de tester l'ensemble des contraintes de sécurité patient exigées par *Siemens Medical Solutions*.

Le quatrième chapitre décrit en détail le modèle compartimental utilisé, propose une technique d'ajustement des données et vérifie par simulation la robustesse de la technique d'ajustement. Ce développement servira à traiter les données expérimentales en vue d'estimer les paramètres physiologiques d'intérêt, tels le DFG et la proportion de capillaires dans les glomérules.

Dans le cinquième chapitre, sachant que la quantification du DFG par IRM de Gd nécessite la conversion de la variation de l'intensité du signal en concentrations locales de Gd, nous proposons à cette fin deux méthodes originales, rapides et robustes, fondées sur l'équation analytique de la séquence dynamique. Les conversions ont été réalisées à l'aide de programmes développés sous Matlab.

Le sixième chapitre est consacré à une étude menée sur des volontaires sains. Cette étude permet d'évaluer le DFG en conditions physiologiques en vue de confirmer la faisabilité et d'évaluer la robustesse des techniques développées.

Une conclusion générale résume les principaux apports de notre travail, et discute de ses possibles perspectives.

Présentation du Problème

Présentation du Problème

La mesure du DFG fait appel au concept de la clairance d'un marqueur (endogène ou exogéne) à condition qu'il soit filtré par les glomérules et qu'il ne soit ni sécrété ni réabsorbé par les tubules. La clairance de l'inuline, substance exogéne, a longtemps été l'étalon de référence pour cette mesure. Il s'agit cependant d'une méthode globale, incapable de renseigner sur la filtration glomérulaire de chaque rein séparément et à fortiori de fournir une répartition cartographique de cette filtration ; la technique est en outre complexe, imposant de nombreux prélèvements sanguins et urinaires [1] peu réalisables en pratique courante. De plus, la survenue de réactions anaphylactiques a conduit au retrait de l'inuline, limitant son usage à l'expérimentation animale. La clairance plasmatique de la créatinine (substance endogène) est donc préférée en routine clinique pour évaluer ce paramètre. La créatinine constitue cependant un indicateur peu sensible du dysfonctionnement rénal car sa sécrétion tubulaire augmente lorsque la filtration glomérulaire diminue [2]. Elle fournit donc une estimation approchée de la fonction rénale. D'autre part, la clairance à la créatinine a les mêmes limites que celles à l'inuline, en termes de fonction séparée de chaque rein et de nécessité de prélèvements sanguins et urinaires. En revanche, l'analyse de la clairance plasmatique de traceurs exogènes du type *EDTA* ou *DTPA* radio-marqués, dont la pharmacocinétique est identique à celle de l'inuline, constitue une technique acceptable pour l'évaluation de la filtration glomérulaire. Parmi ces traceurs, le $^{51}Cr\text{-}EDTA$ est le plus utilisé en Europe [3]. Avec son utilisation, seuls des prélèvements sanguins sont nécessaires, sans besoin de récolter les urines. Mais là encore la méthode ne nous renseigne que sur le DFG global. Or, dans une prise en charge clinique, il est préférable d'obtenir des informations sur la filtration de chaque rein séparément, ce que permettent les techniques d'imagerie. En particulier, la scintigraphie au $^{99m}Tc\text{-}DTPA$ reste actuellement la plus utilisée en routine clinique. Cette scintigraphie permet notamment d'évaluer le pourcentage de la filtration glomérulaire de chaque rein, mais présente un certain nombre d'inconvénients en termes de résolutions spatiale et temporelle et de dosimétrie (technique irradiante [4]). D'où la nécessité d'une nouvelle approche basée sur l'imagerie par résonance magnétique. L'utilisation de l'IRM permet en effet de surpasser toutes les limitations décrites ci-dessus et offre simultanément des détails anatomiques

et des informations fonctionnelles complémentaires au DFG. Cette technique est fondée sur la visualisation du passage d'un produit de contraste dans les reins. Son avantage est de permettre d'évaluer la morphologie et la fonction rénale au cours du même examen [5]. L'IRM est une approche prometteuse au tout début de son développement qu'il reste encore à mettre en place dans l'évaluation du débit de la filtration glomérulaire. Le diagnostic par IRM nucléaire du proton impose ainsi le respect de contraintes techniques spécifiques dont l'optimisation permet en outre d'améliorer les performances de l'étude de la fonction rénale.

Chapitre 1

Contexte Medical et Rappels des Bases de l'IRM

Chapter 1

Contexte Medical et Rappels des Bases de l'IRM

L'objectif final de la thèse est l'évaluation du Débit de Filtration Glomérulaire du rein à l'aide de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) nucléaire du proton en présence de Gadolinium (Gd). Nous présentons dans ce chapitre certaines notions nécessaires à la compréhension de la filtration glomérulaire du rein, de la physique de l'IRM et des produits de contraste à base de Gd. Ces notions d'une part, constituent la base des expériences présentées, et d'autre part présentent l'intérêt potentiel de ce travail.

1.1 La Filtration Glomérulaire

Pour comprendre le phénomène de la filtration glomérulaire, nous rappelons l'anatomie du rein et le phénomène de la filtration rénale. Les ressources bibliographiques employées dans cette partie sont fondées sur 3 ouvrages [6, 7, 8].

1.1.1 Elément d'anatomie rénale

Les reins sont deux organes en forme de «haricot» (cf. Fig. 1.1) situés dans la partie postérieure de l'abdomen , et de part et d'autre de la colonne vertébrale, approximativement entre la douzième vertèbre dorsale et la troisième vertèbre lombaire. Le rein mesure 10 à 12,5 cm de long et 5 cm d'épaisseur environ, pour un poids de 100 à 150 g en moyenne chez l'adulte. Le rein comporte un bord latéral concave sur lequel s'implantent l'artère rénale, la veine rénale et l'uretère (cf. Fig. 1.1). La partie fonctionnelle du rein s'appelle parenchyme rénal, c'est dans cette partie que l'urine est fabriquée.

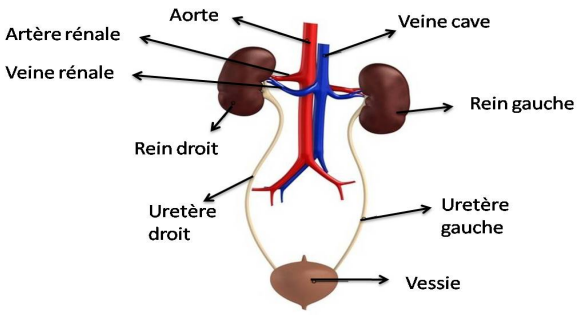


Figure 1.1: Appareil urinaire

Le parenchyme rénal

Le parenchyme rénal (cf. Fig. 1.2) est la partie fonctionnelle du rein, il est entièrement entouré d'une capsule dure et trés résistante qui le protège. Le parenchyme rénal se compose des deux parties suivantes :

- La partie la plus interne appelée médullaire (cf. Fig. 1.2) qui peut être divisée en les deux parties principales, les pyramides de Malpighi et les colonnes de Bertin (entre les pyramides).
- La partie supérieure externe appelé le Cortex rénal (cf. Fig. 1.2) qui est formé par l'ensemble des unités fonctionnelles du rein, le néphron (cf. Fig. 1.3).

Le néphron

Chaque rein contient environ 1 million de nephrons, et un nephron est en quelque sorte un rein en miniature. Les néphrons sont situés dans le tissu interstitiel où cheminent également les vaisseaux et les nerfs. Chaque néphron comporte plusieurs segments (cf. Fig. 1.3) qui sont les suivants :

- le glomérule;
- le tube contourné proximal;
- le tube contourné distal;
- l'anse de Henlé (branche fine descendante et ascendante);

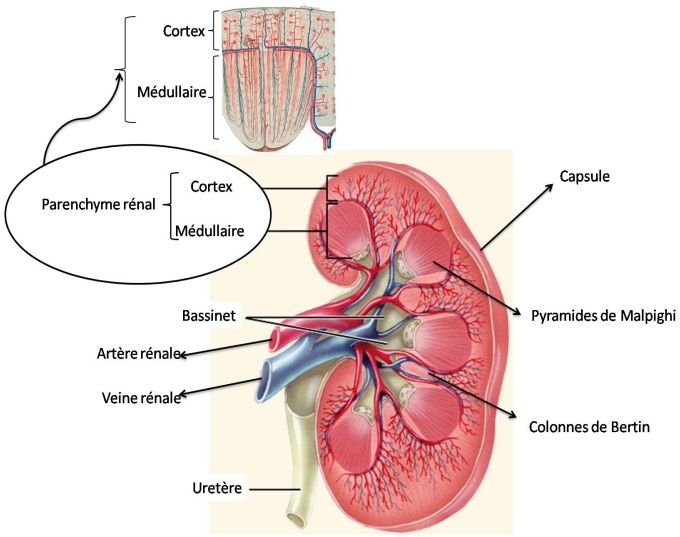


Figure 1.2: Coupe longitudinale du rein [9].

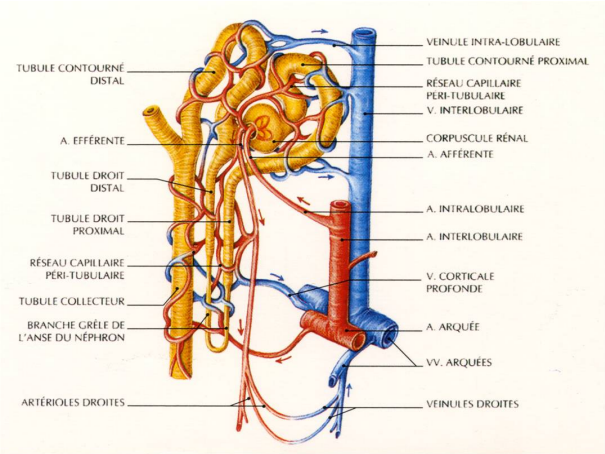


Figure 1.3: Vue schématique du Néphron

- le tube collecteur.

Les glomérules, le tube contourné proximal, et le tube contourné distal sont localisés dans le cortex. Alors que l'anse de Henlé et le tube collecteur se localisent dans la médullaire. Chaque nephron comprend un dispositif de filtration (le glomérule) et un dispositif d'ajustement de la composition de l'urine (le tubule rénal).

Le glomérule

Un glomérule (cf. Fig. 1.4) a la forme d'une sphère limitée par une enveloppe appelée la capsule de Bowmann. Elle est constituée par des cellules épithéliales reposant sur une membrane basale qui se prolonge avec celle du tube contourné proximal et le réseau capillaire. Le glomérule

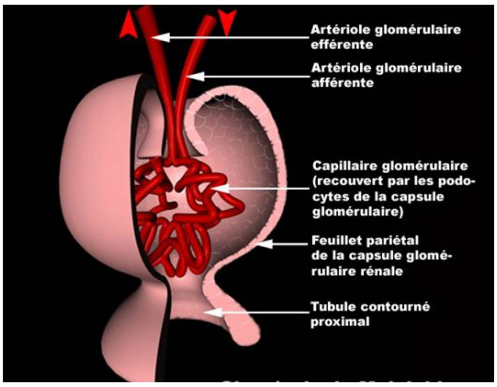


Figure 1.4: Vue schématique du Glomérule [10]

est essentiellement constitué par un réseau capillaire, réalisant un système porte artériel entre l'artériole afférente et l'artériole efférente. L'ensemble capsule de Bowmann et glomérule, forme le corpuscule de Malpighi. A ce niveau le sang et la lumière du tube rénal ne sont séparés que par la paroi capillaire et par celle de la capsule de Bowmann. Toutes deux sont extrêmement minces, leur épaisseur est de l'ordre de 1 μm, et ont les caractères des menbrannes vivantes perméables. La paroi des capillaires du glomérule est percée d'une infinité de pores circulaires, dont le diamètre est de 0.1 μm environ.

Le tubule rénal

Le tubule est le lieu de l'élaboration progressive de l'urine définitive. Le tubule est lui-même composé du tubule contourné proximal, de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et du tube collecteur. C'est ce tube collecteur qui amène l'urine vers les cavités excrétrices.

La vascularisation du rein

Le rein est un organe très vascularisé. Le sang parvient aux deux viscères par les artères rénales et l'artère terminales de gros calibre, directement branché sur l'aorte. Lorsqu'elle atteint le hile chaque artère rénale se divise rapidement en plusieurs branches : les artères interlobaires qui pénètrent dans les reins de chaque côté des pyramides de Malpighi ; les artères interlobulaires

qui pénètrent dans le cortex et donnent naissance aux artérioles afférentes qui vont à leur tour pénétrer dans le glomérule ; l'artériole afférente qui donne naissance au système des capillaires glomérulaires qui donnent naissance aux artériolles efférentes. Les tubules sont vascularisés par un système de capillaires péritubulaires qui, à son tour, donne naissance à un système de veines.

1.1.2 Phénomène de filtration glomérulaire

Pour des raisons d'ordre anatomique, on peut penser que si des phénomènes de filtration interviennent dans l'élaboration de l'urine, c'est au niveau du glomérule de Malpighi qu'ils se produisent. Là, en effet, le sang et la lumière du tube urinaire ne sont séparés que par une membrane extrêmement mince, dont le microscope électronique a révélé la porosité. La filtration glomérulaire réalise un transfert par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique dépourvue de protéine et de haut poids moléculaire depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire, donnant naissance à l'urine primitive. L'évacuation de l'urine se poursuit ensuite à travers un réseau, entrelacement de petits tubules rénaux, dont le premier est le tube contourné proximal. L'urine poursuit son cheminement vers l'anse de Henlé, puis vers le tube contourné distal pour finir à l'intérieur du tube collecteur. Au niveau de ce tube, des transferts bidirectionnels s'effectuent et déterminent la composition de l'urine finalement sécrétée. Ces transferts s'effectuent dans les deux sens :

- De la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires péritubulaires. Ces transferts sont appelés réabsorption.
- Des capillaires péritubulaires vers la lumière tubulaire. Ces transferts sont appelés sécrétion.

Une représentation schématique des phénomènes de la filtration glomérulaire, de la réabsorption et de la sécrétion tubulaires est donnée dans la figure (Fig. 1.5). La filtration glomérulaire est évaluée quantitativement par le DFG. Celui-ci est directement corrélé à la proportion du parenchyme rénal fonctionnel. C'est pour celà que l'évaluation quantitative du DFG est considérée comme le meilleur indice global de la fonction rénale.

1.2 Bases physique de l'IRM

L'IRM étant la technique d'imagerie utilisée dans ce travail, un rappel des phénomènes physiques mis en jeu est présenté dans cette partie. Les ressources bibliographiques sur la présentation de l'IRM sont nombreuses. Pour ce qui est des concepts, nous nous sommes fondés sur les cinq références suivantes [11, 12, 13, 14, 15]. Depuis sa description initiale par Purcell et

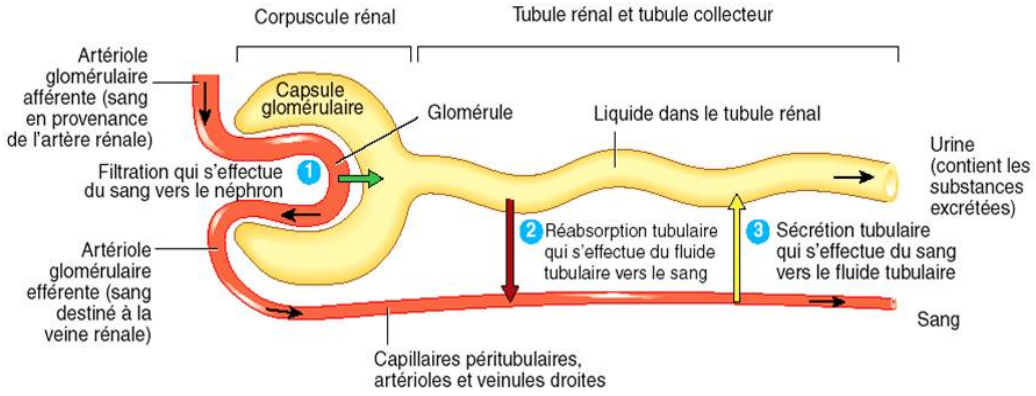


Figure 1.5: Vue schématique des étapes de la formation de l'urine : phénomènes de la filtration glomérulaire (1), de la réabsorption (2) et de la sécrétion tubulaires (3) [9].

Bloch en 1946 [16, 17], la technique de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est utilisée dans différentes disciplines (physique, chimie, biologie) comme outil d'étude spectroscopique. C'est en 1973 que P. Lauterbur [18], réalise la première image bidimensionnelle par RMN avec l'introduction du gradient de lecture. Le codage de phase [19] et la sélection de coupe [20] permirent de poser les bases de cette technique d'imagerie. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ne cesse, depuis lors, de se développer et d'apporter toujours plus d'informations sur le fonctionnement du vivant. Lors de ce travail de thèse, différents aspects de cette technique ont été abordés, concernant principalement l'imagerie fonctionnelle du rein. Dans cette partie sont introduits les principes physiques de l'IRM et le comportement des agents de contraste en IRM.

1.2.1 Principe de la RMN

Les propriétés magnétiques des noyaux atomiques produisent, dans un champ magnétique constant, l'aimantation macroscopique observée par la RMN. L'application d'un champ radiofréquence (RF), perpendiculairement au champ magnétique constant, fait basculer cette aimantation qui se met alors à précesser et à émettre elle-même une onde électromagnétique à une fréquence spécifique pour chaque noyau, appelée fréquence de Larmor (les moments magnétiques subissent un mouvement de rotation autour de la direction du champ magnétique constant à une fréquence) : c'est le signal RMN qu'on peut alors enregistrer dans une bobine de détection.

1.2.2 Phénomène physique de la Résonance Magnétique Nucléaire

Dans le corps humain, la base du signal RMN repose sur l'aimantation des noyaux d'hydrogène présents en grande quantité (eau, graisse, ...). Cependant d'autres noyaux sont également étudiés par RMN (principalement en spectroscopie mais aussi en imagerie pour certains) : carbone, hélium, fluor, sodium, phosphore, ...

L'aimantation

Le spin, est une des caractéristiques intrinsèques d'une particule au même titre que sa masse ou encore sa charge électrique. A ce spin est associé un moment magnétique qui lui est proportionnel, les interactions avec un champ magnétique externe est à la base du phénomène de RMN. Chaque noyau d'hydrogène est caractérisé par le nombre quantique de spins I_s relatif à son moment cinétique intrinsèque $\vec{J}$. Ce moment est quantifié et ne prend pour amplitude que des valeurs demi-entières de $\hbar$ entre $\pm I_s\hbar$ (avec $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ où $h \simeq 6,6262.10^{-34}$ J.s, $\hbar$ est la constante de Planck). Du fait de la charge électrique du noyau, ce moment cinétique entraîne l'apparition d'un moment magnétique noté $\vec{\mu}$ colinéaire au moment cinétique tel que :

$$\vec{\mu} = \gamma\vec{J} \tag{1.1}$$

où γ est le rapport gyromagnétique du noyau [22]. Par extension on utilisera, «spin » pour décrire un système possédant un moment cinétique $\vec{J}$ et un moment magnétique $\vec{\mu}$.

Effet d'un champ magnétique statique sur les protons

En absence de champ magnétique externe, chaque moment magnétique a une direction propre. Par contre en présence d'un champ magnétique statique d'amplitude B_0, deux effets se produisent :

- Les spins se regroupent sur deux niveaux d'énergie : le niveau le plus bas correspond à un moment magnétique parallèle à $\vec{B_0}$ et celui le plus élevé correspond à une direction antiparellèle à $\vec{B_0}$ (cf. Fig. 1.6). La transition du niveau de basse énergie vers le niveau de haute énergie peut s'effectuer par absorption d'une énergie égale à la différence d'énergie entre les deux niveaux :

$$\Delta E = \gamma\hbar B_0 \tag{1.2}$$

- Les spins précessent : les moments magnétiques des protons subissent un mouvement de rotation autour de la direction de la direction du champ magnétique à une fréquence ν_0

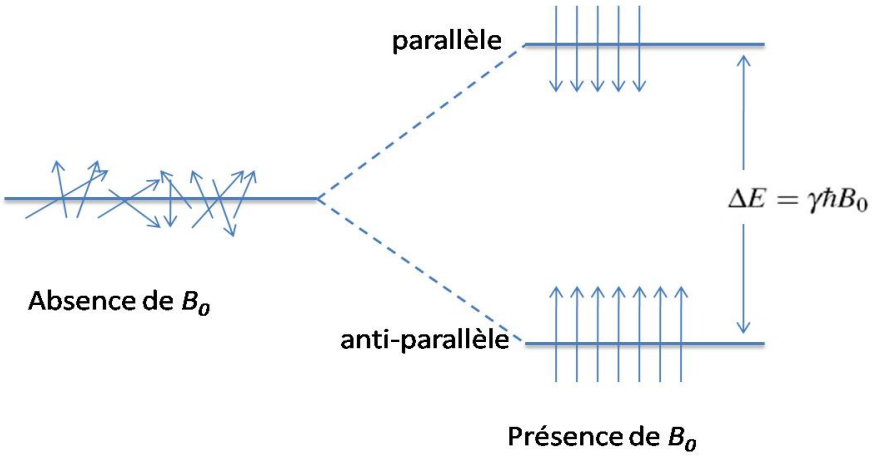


Figure 1.6: Effet d'un champ magnétique statique sur les protons.

appelé fréquence de Larmor qui lui est proportionnelle :

$$\nu_0 = -\frac{\gamma}{2\pi} B_0 \tag{1.3}$$

La valeur du rapport gyromagnétique du noyau d'hydrogène et de sa fréquence sont données dans le tableau 1.1 pour un champ courant de 1,5 T.

Noyau	γ (rad.T^{-1}.s^{-1})	ν_0 à 1.5 T (MHz
^1H	$2,675.10^8$	63.87

Table 1.1: Rapport gyromagnétique du noyau d'hydrogène et son fréquence à 1.5 T

Si l'on considère maintenant, un ensemble de N noyaux de spins non nuls placé dans un champ magnétique statique, cela se traduit par l'apparition d'une aimantation macroscopique $\vec{M}$ alignée avec $\vec{B_0}$ (cf. Fig. 1.7). Cette aimantation est à l'origine du signal détectable en RMN.

Excitation radio-fréquence (RF)

Pour pouvoir détecter l'aimantation d'un échantillon, il est nécessaire d'écarter l'aimantation macroscopique $\vec{M}$ de sa position d'équilibre. Cela est possible s'il on perturbe le système par un champ magnétique RF $\vec{B_1}$ perpendiculaire à $\vec{B_0}$ et tournant à la fréquence de Larmor. A la fin de l'éxcitation RF, on obtient un «basculement» de $\vec{M}$ (cf. Fig. 1.8) d'un angle α (dit «angle de basculement »):$\alpha = \gamma B_1 \tau$ où B_1 est l'intensité de la perturbation et τ, son temps d'application. Les effets de cette perturbation RF peuvent être interprétés au niveau des spins :

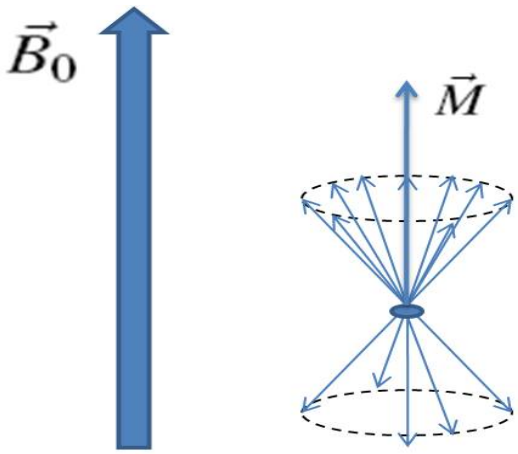


Figure 1.7: Orientation préférentielle des spins avec apparition d'une aimantation macroscopique $\vec{M}$ en présence du champ magnétique $\vec{B}_0$.

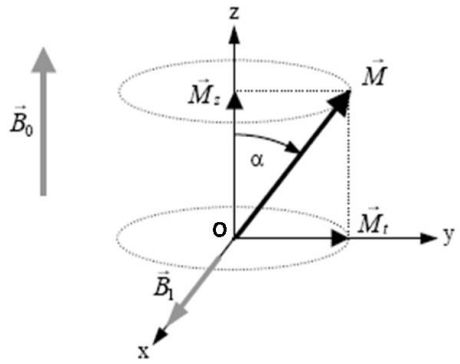


Figure 1.8: Représentation, dans le repère tournant à $\omega_0 = 2\pi\nu_0$ autour de (Oz) à la pulsation ω_0, du basculement de $\vec{M}$ obtenu après application d'un champ RF $\vec{B}_1$ selon l'axe (Ox). Deux composantes apparaîssent : une longitudinale M_z et une transversale M_t qui précesse à ω_0.

- elle donne l'énergie suffisante à certains spins pour passer au niveau d'énergie supérieur (antiparallèle à $\vec{B}_0$) entraînant une diminution de Mz, la composante longitudinale de $\vec{M}$.
- elle met en phase les spins ce qui fait apparaître une composante transversale pour l'aimantation, M_t, qui précesse à la pulsation ω_0 ($\omega_0 = 2\pi\nu_0$)

1.2.3 Relaxation

Après l'excitation RF, l'aimantation revient à sa position d'équilibre dans un mouvement de précession autour de $\vec{B_0}$, à la fréquence de Larmor. L'état d'équilibre est réatteint par deux phénomènes simultanés:

- croissance de la composante longitudinale avec une constante de temps notée T_1 (appelée temps de relaxation longitudinale). Après un basculement de 90°, $M_z = 0$. Le retour de M_z à sa valeur de départ, M_0 (aimantation à l'équilibre) est exponentiel (cf. Fig. 1.9) :

$$M_z = M_0 \left(1 - exp\left(\frac{-t}{T_1}\right)\right) \tag{1.4}$$

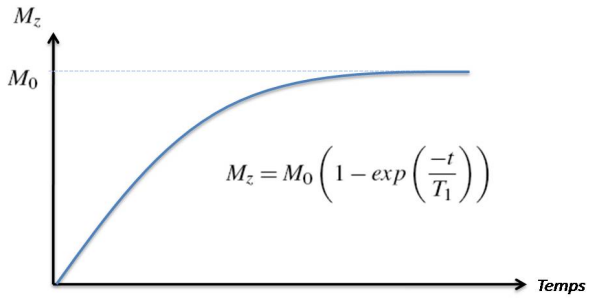


Figure 1.9: Relaxation T_1.

- décroissance de la composante transversale avec une constante de temps notée T_2 (appelée temps relaxation transversale). Après un basculement de 90°, $M_t = M_0$. Le retour de M_t vers 0 est exponentiel (cf. Fig. 1.10):

$$M_t = M_0 exp\left(\frac{-t}{T_2}\right) \tag{1.5}$$

Ces constantes de temps de relaxation sont fortement liées à l'environnement électronique, dynamique et moléculaire des protons : elles pemettent de caractériser différentes populations de protons. Par exemple, les valeurs de T_1 et T_2 associées à des protons situés dans la graisse seront inférieures à celles des protons situés dans l'eau.

1.2.4 Observation du signal RMN

Le mouvement du moment magnétique implique donc celui d'un dipôle magnétique. Ce dipôle oscillant induit dans un circuit résonant placé à proximité, appelé l'antenne (bobine radiofréquence)

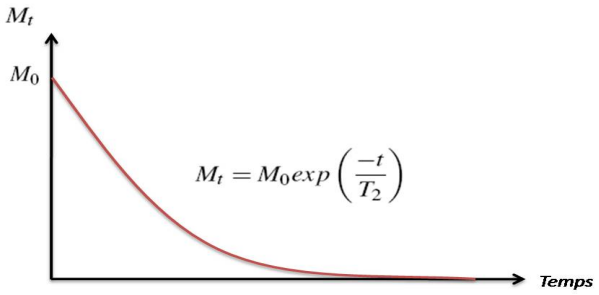


Figure 1.10: Relaxation T_2.

une variation de flux proportionnel à la composante tranversale M_t. Le signal RMN observé (force électromotrice induite dans la bobine) est appelé signal d'induction libre (free induction decay) et noté FID (cf. Fig. 1.11). La diminution du signal au cours du temps est liée à la

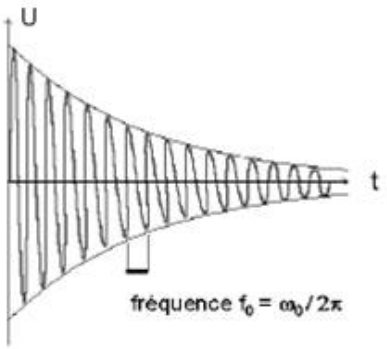


Figure 1.11: Signal de précession libre «FID»

décroissance exponentielle de l'aimantation transversale et sa vitesse est directement liée au T_2 si $\vec{B_0}$ est parfaitement uniforme. Or $\vec{B_0}$ n'est pratiquement pas parfaitement homogène, la décroissance du signal est alors plus rapide est caractérisé par le paramètre $T_2^* < T_2$.

1.2.5 Discrimination spatiale et séquence IRM

En raison de l'impossibilité de localiser précisément les ondes RF (longueur d'onde de l'ordre de quelques mètres), la localisation de l'aimantation en IRM est réalisée en faisant varier spatialement l'intensité du champ magnétique statique par un gradient $\vec{G}$. La fréquence de résonance des spins dépend alors de la position. On y associe l'espace des fréquences spatiales, appelé «plan de Fourier », qui est parcouru à l'aide de gradient dans toutes les directions du

plan pour obtenir l'information nécessaire à la reconstruction de l'image. Dans ce qui suit, différentes techniques de parcours du plan de Fourier et un exemple de séquence d'écho de gradient est abordé. Cette partie introduit les notations et termes classiques de l'IRM.

Gradient de sélection de coupe

Le basculement sélectif de l'aimantation dans une coupe est réalisé par l'application simultanée de l'impulsion RF et d'un gradient de champ magnétique selon une direction perpendiculaire au plan d'intérêt. Seuls les spins situés dans la région où le champ magnétique correspond à une résonance dans le spectre de l'onde RF vont subir le basculement. Pour exciter une tranche d'une manière homogène il faut que le spectre de l'impulsion soit rectangulaire. Ce type de spectre est théoriquement obtenu par une impulsion d'enveloppe $B_1(t)$ en forme de sinus cardinal. La bande passante de l'impulsion correspond à une épaisseur déterminée [23]. Un exemple de sélection de coupe perpendiculairement à la direction z est représenté dans la figure (Fig. 1.12). Pour une bande passante d'éxcitation δf, l'épaisseur de la coupe δZ dépend

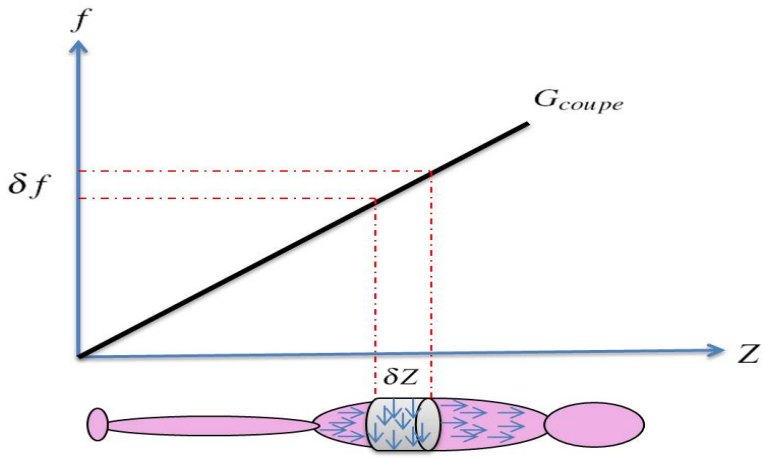


Figure 1.12: Principe de la selection d'une coupe en IRM 2D. L'épaisseur de la coupe est déterminé par la bande passante d'éxcitation δf et la valeur du gradient de sélection G_{coupe}

de l'amplitude du gradient G_{coupe} selon l'équation suivante :

$$\delta Z = \frac{2\pi\delta f}{\gamma G_{coupe}} \tag{1.6}$$

L'excitation sélective telle que décrite précédement produit un changement de phase des aimantations transversales excitées. Pour neutraliser cet effet, on applique, après l'impulsion RF sélective, un autre lobe de gradient dans la même direction mais de sens inverse et de surface

égale à la moitié du lobe de gradient initial. Cette remise en phase des aimantations est donc réalisée par ce qu'on appelle un gradient de refocalisation.

Gradient de lecture

Le codage par la fréquence est effectué par l'application du gradient de lecture lors de l'enregistrement du signal. L'aimantation transversale va décroître rapidement du fait de l'étalement des fréquences de résonance crée dans la direction x. La fréquence du signal va dépendre linéairement de la position dans l'espace selon la direction du gradient de lecture(cf. Fig 1.13). Ce gradient est

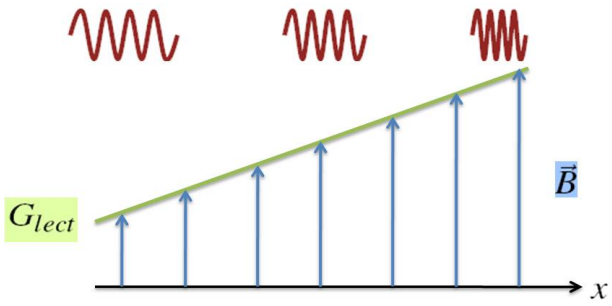


Figure 1.13: En appliquant un gradient de champ magnétique dans la direction x, la fréquence de résonance est proportionnelle à la position x.

considéré constant, d'amplitude G_{lect} . On note FOV le champ de vue spatial. Le signal ainsi codé s'étend sur une bande passante limitée et l'amplitude du gradient est déterminée par la fréquence d'échantillonnage f_e :

$$FOV = \frac{2\pi}{\gamma G_{lect}} f_e \tag{1.7}$$

Le signal est échantillonné en continu pendant le temps d'observation T_{obs} avec le temps d'échantillonnage $t_e = \frac{1}{f_e}$. Ainsi, le nombre d'échantillons $N_x = T_{obs}/t_e$ acquis lors de la lecture donne la taille du plus petit élément de volume ou «voxel » accessible $\frac{FOV}{N_x}$.

Gradient de codage de phase

L'image bidimensionnelle est obtenue par un gradient supplémentaire permettant un codage de phase. En répétant l'expérience de lecture N_y fois, avec différentes valeurs de ce gradient, espacées de $\frac{2\pi}{FOV}$, le plan de Fourier est acquis de manière échantillonnée dans cette direction. Chaque codage de phase est répété avec un temps de répétition noté T_R. Le temps d'acquisition total d'une image 2D est donc dans ce cas $T_{acq} = N_y T_R$. La transformée de Fourier discrète (TF) du signal échantillonné est ensuite effectuée pour obtenir l'image.

1.2.6 Exemples de séquences d'imagerie

On appelle séquence d'imagerie le chronogramme décrivant la chronologie des impulsions radiofréquences et des gradients permettant la localisation. Le chronogramme présenté dans la figure (1.14) décrit une méthode de balayage cartésien du plan de Fourier (cf. Fig. 1.14).

Séquence d'écho de gradient

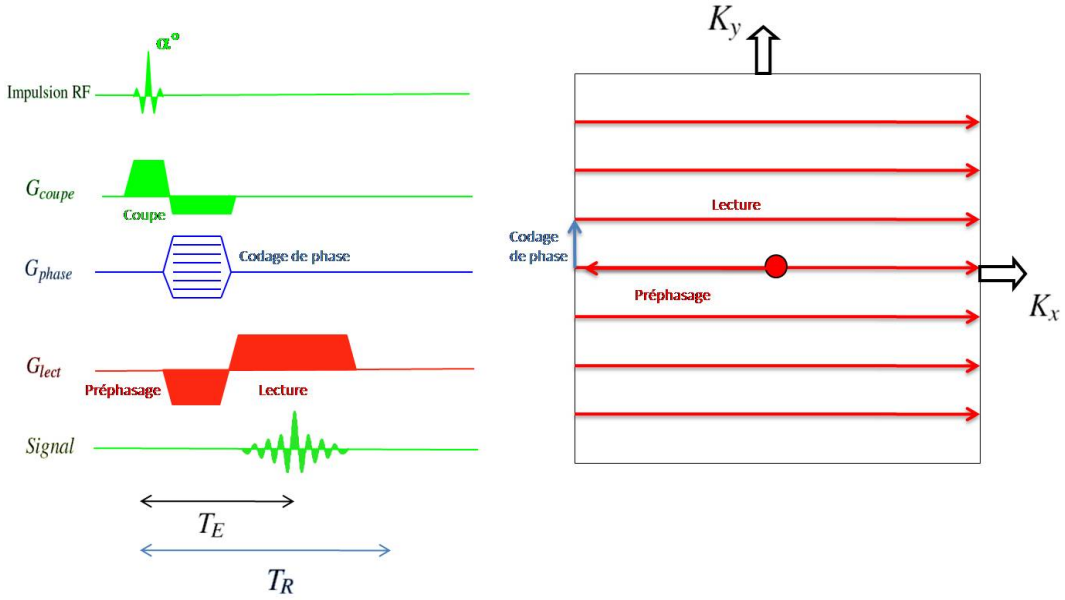


Figure 1.14: Chronogramme de la séquence d'écho de gradient (gauche) et trajectoire correspondante dans le plan de Fourier(droite)

Le basculement sélectif de l'aimantation dans une coupe est réalisé par l'application simultanée de l'impulsion RF et du gradient G_{coupe}. En l'absence des gradients G_{lect} et G_{phase}, K_x et K_y sont nuls et on est à l'origine du plan de Fourier. En appliquant le gradient G_{lect}, on balaie une ligne du plan de Fourier. En deuxième lieu, après un temps de répetition T_R, la séquence précédente est répétée en intercalant entre l'impulsion RF et le gradient G_{lect}, le gradient G_{phase} de codage de phase, avec pour résultat le balayage d'une deuxième ligne du plan du Fourier. Cette étape est répétée N_y fois, correspondant au nombre de pas de codage de phase repartis symétriquement autour du centre du plan de Fourier (ligne $K_x = 0$). Après N_y pas de codage de phase, le plan est construit et l'image est obtenue par une transformation de Fourier 2D. Par convention, l'axe de lecture est en général noté x, l'axe de codage de phase y et l'axe de sélection de coupe z. L'avantage principal de la séquence d'écho de gradient est

qu'elle permet d'obtenir des acquisitions relativement rapides. Son défaut principal est qu'elle ne corrige pas les inhomogénéités statiques du champ magnétique. Cela peut être gênant dans le cas d'importantes différences de susceptibilité magnétique, ce que l'on peut observer entre certains des tissus biologiques.

Séquence FLASH 2D

La séquence FlASH 2D représente la séquence de base dans ce travail de thèse. C'est une séquence d'écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle (cf. Fig. 1.15). Les gradients «spoiler» permettent de détruire l'aimantation transversale restante après

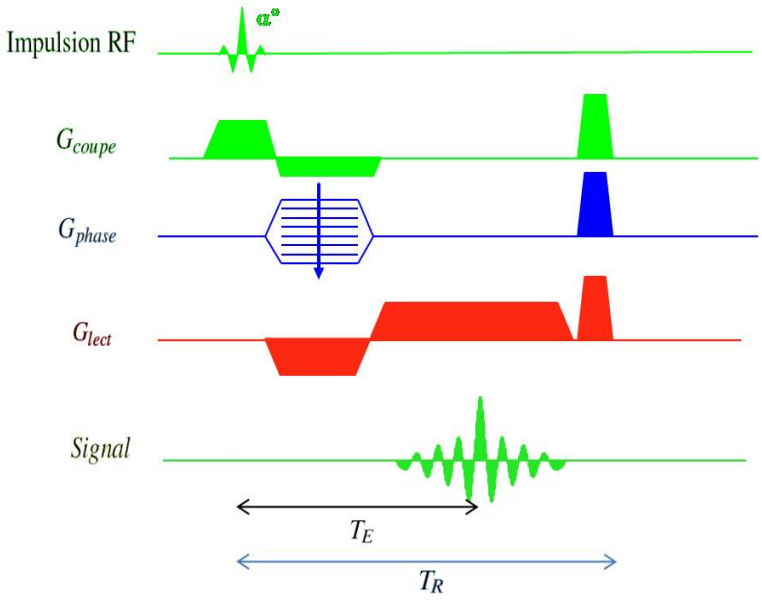


Figure 1.15: Chronogramme de la séquence FLASH (Fast Low Angle Shot). RF : radiofréquence ; G_{coupe} : gradient de sélection de coupe ; G_{phase} : gradient de codage de phase ; G_{lect} : gradient de lecture. Les trois gradients à la fin de la séquence «spoilers » sert à détruire l'aimantation transversale résiduelle.

chaque impulsion RF pour éviter les échos stimulés. Des images pondérés T_1 avec des temps de répétition T_R courts (20, 30 ms) seront alors possible. Il est important de garder le T_E le plus court possible afin d'éliminer les artefacts de susceptibilité et pour minimiser l'effet T_2^*. Pour des T_E courts, le contraste T_1 dépend de T_R, et de l'angle de bascule α. Pour un angle de bascule et un temps de relaxation T_1 donné, il existe un T_R optimal qui permet d'obtenir le maximum de signal lorsqu'il y a une répétition d'impulsions d'excitation. La relation entre l'angle de bascule et le T_R suit la formule de l'angle de Ernst : $cos\alpha_E = exp(-T_R/T_1)$.

1.2.7 Notions de contraste en IRM

Dans la suite, nous présentons succinctement l'origine du contraste en IRM à partir de l'exemple d'un échantillon contenant, en proportion identique, deux populations de protons, A et B, caractérisées par des constantes de relaxation différentes: on supposera $T_1^A < T_1^B$ et $T_2^A < T_2^B$ (la population A pourrait être des protons de la graisse et la population B de l'eau)

Contraste en T_1

Supposons que l'on pulse, sur l'échantillon présenté ci-dessus, deux RF correspondant à un angle de basculement de 90°, chacune séparée d'un temps T_R. Au moment de la nouvelle RF, l'aimantation basculée n'est plus M_0 mais l'aimantation longitudinale qui est réapparue aprés un temps T_R, à savoir pour les familles A et B respectivement: $M_z^A(T_R) = M_0\left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_1^A}\right)\right)$ et $M_z^B(T_R) = M_0\left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_1^B}\right)\right)$. Pour un T_R «optimun» relativement court (cf. Fig. 1.16), la différenciation des deux espèces sera plus facile. On dit qu'on obtient un signal «pondéré T_1 ». Par contre, si TR est trop long, l'aimantation longitudinale tend vers M_0 pour les deux populations et la distinction devient impossible si les deux M_0 sont identiques. Ceci est illustré sur la figure (Fig. 1.16)

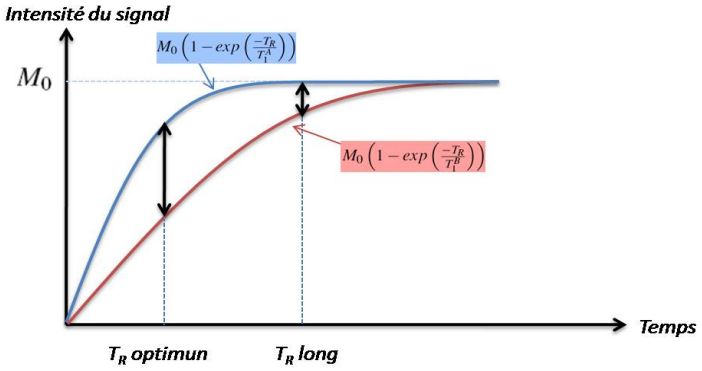


Figure 1.16: Intensité de l'aimantation disponible en fonction de T_R . On distinguera d'autant mieux les protons de la population A de ceux de B si T_R est court (T_R optimun). Pour les deux populations, on retrouve pratiquement pour TR assez long, l'aimantation M_0 initiale.

Contraste en T_2

Pour obtenir une pondération en T_2 , il faut utiliser une RF supplémentaire de 180°. Cette perturbation supplémentaire effectue un retournement des spins, ce qui permet de les remettre en

phase. Une nouvelle double FID apparaît qui est appelée «écho ». Ce protocole, indiqué en figure (Fig. 1.17), porte le nom d'«écho de spins ». Pour illustrer les conditions d'obtention d'une

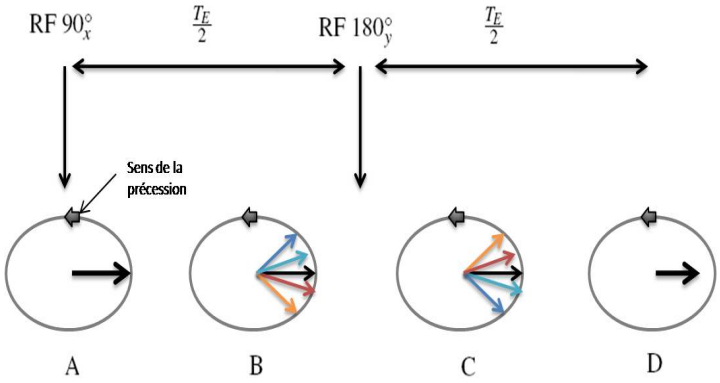


Figure 1.17: Echo de spins. Au moment de la RF 90°_x (A), les spins sont en phase : on observe une première FID due à la relaxation T_2 (de A vers B). Une fois la RF coupée, les spins perdent en effet progressivement leur cohérence (B) : ceux qui se déphasent rapidement (bleu clair et foncé) acquièrent une avance de phase plus grande que ceux qui se déphasent lentement (en rouge et orange). $\frac{T_E}{2}$ plus tard, une RF à 180°_y est envoyée. Les spins «rapide» se retrouvent en retard de phase par rapport aux spins «lents» (C). $\frac{T_E}{2}$ plus tard, les spins les plus rapides rattrapent de nouveau les spins les plus lents. On obtient une nouvelle cohérence de phase donc une nouvelle FID (D). En répétant régulièrement les RF à 180°, on peut créer une série d'échos. Cependant, ceux-ci sont d'intensité plus faible à cause de l'effet T_2 [24]

pondération du signal en T_2, on reprend l'échantillon présenté précédemment (deux populations de protons A et B telles que $T_2^A < T_2^B$. Le protocole précédent (cf. Fig 1.17) est appliqué, avec une série de RF à 180°, chacune étant séparée l'une de l'autre d'un temps T_E. L'enveloppe des échos obtenus est donc respectivement : $M_0 exp\left(\frac{-T_E}{T_2^A}\right)$ et $M_0 exp\left(\frac{-T_E}{T_2^B}\right)$ pour les populations A et B. La différenciation des deux espèces sera alors facilitée si T_E est long (T_E optimun) (cf. Fig. 1.2.7).

Contraste en densité de protons

On obtient un contraste lié à la densité de protons si TR est long (pour assurer une récupération totale de l'aimantation longitudinale pour tous les tissus, (cf. Fig. 1.16) et T_E court (pour que la composante transversale ne soit pas influencée par la décroissance T_2 propre à chaque tissu, (cf. Fig. 1.2.7). Dans ces conditions, la seule différence qu'on observe sur le signal est liée à M_0 donc à la quantité de protons.

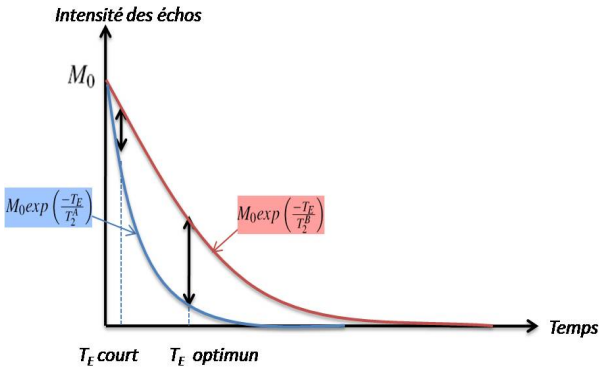


Figure 1.18: Intensité des échos en fonction de T_E. On distinguera d'autant mieux les protons de la population A de ceux de la B si T_E est long (T_E optimun).

1.3 Agents de Contraste

La mesure du Débit de Filtration Glomérulaire fait appel au concept de clairance d'un marqueur, à condition que celui-ci soit filtré par les glomérules et qu'il ne soit ni sécrété ni réabsorbé par les tubules. Dans le cas de l'evaluation par IRM, les produits de contraste utilisés actuellement sont des chélates de Gadolinium (Gd), dont le comportement physiologique ressemble à l'Inuline. Ces substances sont filtrées par les glomérules et ne sont ni réabsorbées ni secrétées par les tubules rénaux, ce qui en fait des marqueurs idéals pour l'étude de la filtration glomérulaire.

1.3.1 Les agents de contraste paramagnétiques

Les agents de contraste paramagnétiques sont largement utilisés pour améliorer le contraste des images en IRM. Comme on l'a déjà expliqué précédemment (cf. Paragraphe 1.2.7), le contraste d'une image de RMN dépend d'une interaction complexe entre les temps de relaxation T_1 et T_2, la densité de protons et les paramètres de séquences d'IRM. Les agents de contraste utilisés en IRM ont pour la plupart un effet indirect sur le signal mesuré. En effet, l'agent de contraste lui même ne produit pas de signal : il agit à la manière d'un accélerateur de la relaxation des protons avoisinants. En effet, il accélère leur vitesse de relaxation tant longitudinale que transversale (la vitesse de relaxation est définie comme l'inverse du temps de relaxation). Afin de comprendre les caractéristiques physico-chimiques de ces agents de contraste, différents aspects chimiques structurels doivent être pris en considération.

1.3.2 Propriétés physico-chimiques

Les agents de contraste IRM sont composés d'ions paramagnétiques qui augmentent les vitesses de relaxation des protons. En matière de conception de ces produits, l'attention est essentiellement axée sur le gadolinium, Gd^{3+}, à la fois en raison de son paramagnétisme élevé (grâce à ses sept électrons non appariés) et de son très lent taux de relaxation électronique (lié à un état S asymétrique). Toutefois, le gadolinium libre est hautement toxique [25], essentiellement en raison de son rayon ionique $(107,8pm)$, proche de celui de Ca^{2+} $(114pm)$. En effet, il entre en compétition avec les systèmes calcium dépendants et bloque le système réticuloendothélial [26]. Le même problème se pose, au niveau de la contractilité myocardique, de la coagulation, des enzymes calcium dépendants, de la respiration mitochondriale et de la neurotransmission [26, 27]. Le Gadolinium doit donc être chélaté avec un ligand coordonnateur de type «polyaminopolycarboxyliques» possédant une très haute stabilité cinétique et thermodynamique, ce qui réduit de façon spectaculaire sa toxicité aiguë (cf. TAB. 1.2).

Composé	Toxicité
	LD50 ($mmol.kg^{-1}$)
GdCl3	0.1
Gd-DTPA	6
Gd-DOTA	11
Gd-HPDO3A	12
Gd-DTPA-BMA	14

Table 1.2: Valeur de toxicité du Gd dans différents chélates de Gd utilisés en IRM [28]

1.3.3 Nature du chélate et ionicité

Les chélates de gadolinium peuvent être classés selon leurs paramètres de conception moléculaire : la nature de la fraction de chélation et leur ionicité (cf. TAB. 1.3). En termes de nature de chélates, ces complexes sont soit des molécules macrocycliques (dans lesquelles le Gd^{3+} est mis en cage dans la cavité pré-organisée du ligand), soit des molécules à chaîne linéaire ouverte. Cette différence structurelle entre macrocyclique et chaîne linéaire ouverte a surtout un effet sur la stabilité des chélates de gadolinium. En terme d'ionicité, les différents complexes peuvent être classés en deux types de ligands: ioniques et non ioniques (cf. TAB. 1.3). Pour les non

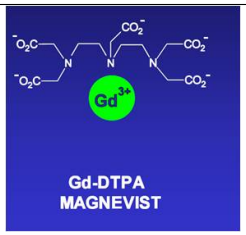
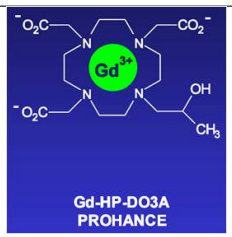
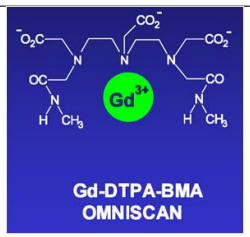
	Macrocyclique	Chaîne linéaire ouverte
Ionique		
Non Ionique		

Table 1.3: Structure de plusieurs chélates de Gd utilisés en IRM [28]

ioniques, les charges sur le ligand et l'ion métallique sont égales [29]).Tous ces caractéristiques moléculaires ont un impact sur les caractéristiques physicochimiques telles que l'osmolalité, la viscosité, la relaxivité. Ces paramètres clés peuvent aussi expliquer pourquoi les chélates de gadolinium diffèrent en termes de leurs constantes de stabilité thermodynamique et cinétique.

1.3.4 Osmolalité et viscosité

Les formulations pharmaceutiques de chélates de gadolinium commercialisées sont hypertoniques en comparaison du sang (l'osmolalité du sang et des liquides de l'organisme est d'environ 280-300 mOsmol/kg) et l'augmentation globale d'osmolalité du plasma après injection de la dose clinique standard est insignifiante [30] et n'a pas d'effet sur l'équilibre osmotique global de l'organisme. La concentration de gadolinium a un effet prépondérant sur la viscosité du sang. Cependant, la viscosité propre de tous les produits commercialisés n'empêche pas l'administration de ces agents.

1.3.5 Relaxivité

La capacité des agents de contraste à raccourcir les temps de relaxation transversale et longitudinale est appelée relaxivité. Cette relaxivité exprime leur efficacité sur l'accélération de la relaxation des protons avoisinants (cf. TAB. 1.4, cf. Fig. 1.19). Elle est définie comme l'accroissement des vitesses de relaxation normalisé par la quantité d'agent de contraste utilisée.

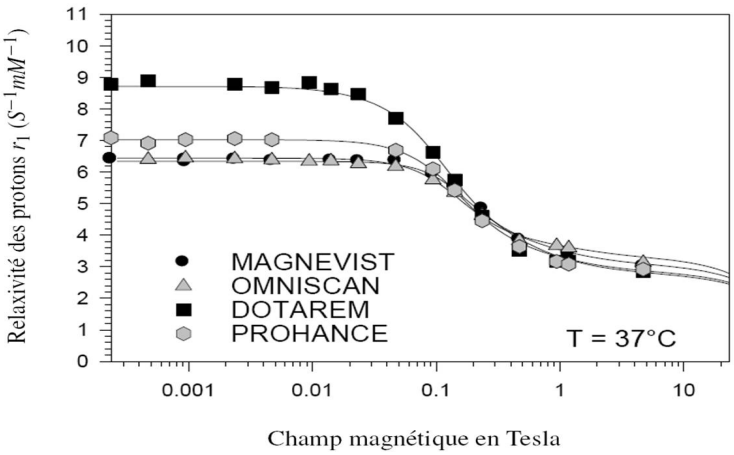


Figure 1.19: Relaxivité des protons r_1 en $S^{-1}mM^{-1}$ en fonction du champ magnétique en Tesla [28]

De façon générale, les temps de relaxation en présence de l'agent de contraste $T_{i_{AC}}$ (longitudinal : $i = 1$ et transversal : $i = 2$) résultent des propriétés propres des tissus (leurs temps de relaxation en l'abcence du produit de contraste : T_{i_0}) et de l'interaction avec l'agent de contraste ($r_i[AC]$). Ils s'expriment ainsi :

$$\frac{1}{T_{i_{AC}}} = \frac{1}{T_{i_0}} + r_i[AC] \tag{1.8}$$

où [AC] est la concentration en AC. Ainsi, dans une séquence pondérée T_1, le signal s'exprimera, en l'absence, $M(T_1, T_R, [0])$ ou en présence de Gd, $M(T_1, T_R, [Gd])$, selon :

$$M(T_1, T_R, [0]) = M_0 \left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_{10}}\right)\right) \tag{1.9}$$

$$M(T_1, T_R, [Gd]) = M_0 \left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_{10}}\right) \times exp\left(-T_R r_1 [Gd]\right)\right) \tag{1.10}$$

1.3.6 Origine de la relaxation

L'origine de la relaxation des agents de contraste paramagnétiques est liée de la présence de spins électroniques (électrons non appariés) au voisinage du spin nucléaire. L'interaction électron-noyau mise en jeu résulte de la combinaison de deux mécanismes : dipolaire et scalaire. Le premier est dû au champ dipolaire exercé directement par les électrons non appariés sur les noyaux, qui peut agir à courte ou longue distance (i.e. sans liaison directe). Le second mécanisme fait intervenir les interactions électroniques exercées au travers des liaisons

Composé	Relaxivité r_1
	r_1 (20 MHz, 37°C)($s^{-1}mM^{-1}$)
Gd-DTPA	3.8
Gd-DTPA-BMA	3.8
Gd-DOTA	3.7
Gd-HPDO3A	3.7

Table 1.4: Relaxivité r_1 pour plusieurs chélates de Gd utilisés en IRM [28]

chimiques. On distingue deux contributions différentes : la contribution de sphère interne [31, 32, 33] qui affecte les protons situés dans la première sphère de coordination du centre paramagnétique, et la contribution de sphère externe [34] qui affecte les protons diffusant à plus longue distance, en dehors de la première sphère de coordination (cf. Fig 1.20). Ces interactions dépendent étroitement de plusieurs temps de corrélation qui sont liés à l'arrangement chimique des molécules en présence.

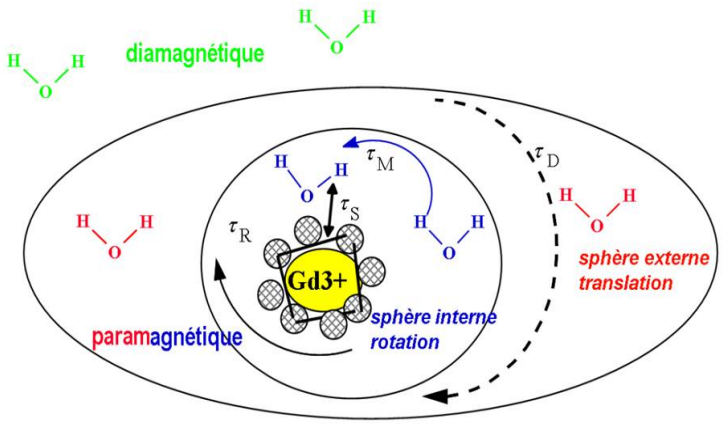


Figure 1.20: Interaction d'un complexe paramagnétique avec un solvant diamagnétique: il s'agit d'un complexe contenant un ion Gd^{3+} en interaction avec les protons des molécules d'eau avoisinantes. Les deux sphères sont représentées sur la figure avec les temps caractéristiques correspondants, à savoir : τ_R le temps de corrélation rotationnel, τ_M le temps d'échange de l'eau dans la première sphère de coordination, τ_S le temps de relaxation électronique et τ_D le temps de corrélation de translation.[35]

1.3.7 Stabilité des chélates

L'intégrité du chélate de *Gd* doit être maintenue afin d'assurer une bonne tolérabilité. La dissociation de Gd^{3+} dans une IRM avec agent de contraste n'est pas souhaitable. Le métal libre et le ligand non chélaté sont généralement plus toxiques que le complexe lui-même c'est en fait le type du chélate qui conditionne la stabilité du complexe. Elle est dans tous les cas élevée, encore qu'elle le soit plus avec les produits macrocycliques. La dissociation des complexes ou leur stabilité est ainsi fonction de différents paramètres :

- **La constante de stabilité thermodynamique *K* :**
  Par définition, comme le gadolinium est chélaté, un équilibre thermodynamique existe entre le métal [M], le ligand [L] et le chélate [ML].

  $[M] + [L] \rightleftarrows [ML]$

  La stabilité des chélates de gadolinium est exprimée en termes de $logK_{therm}$, où K_{therm} est la constante de stabilité thermodynamique, définie comme suit:

  $$K_{therm} = [ML]/([M] \times [L]) \tag{1.11}$$

  On constate dans le tableau (TAB. 1.5) que la constante de stabilité des complexes macrocycliques du *Gd* est supérieure à celle des complexes linéaires.

Types de chélates		$logK_{therm}$	$t_{1/2}$
Chaîne linéaire ouverte	Gd-DTPA	22.1	10 min
Chaîne linéaire ouverte	Gd-DTPA-BMA	16.9	5 min
Macrocyclique	Gd-DOTA	25.8	$>$ 1 mois
Macrocyclique	Gd-HPDO3A	23.8	3 heures

Table 1.5: Stabilité thermodynamique ($logK_{therm}$) et demie-vie ($t_{1/2}$) pour différents chélates de Gd utilisés en IRM [28]

- **La demi-vie ($t_{1/2}$) de décomplexation (inertie cinétique) :**
  L'important est de définir si le complexe est susceptible de se dissocier pendant le temps où il est présent dans l'organisme (temps de résidence dans les différents compartiments impliqués). Cette notion de cinétique peut être évaluée par la demi-vie de décomplexation à un certain pH. Cette demi-vie est extrêmement longue pour des complexes macrocycliques du *Gd* (de l'ordre de la vingtaine d'années) alors qu'elle n'est que de quelques heures pour un complexe linéaire.

1.4 Problème de FSN

Au cours de ces dernières années, il y a eu un regain d'intérêt dans l'etude des propriétés physico-chimiques des chélates de gadolinium utilisés comme agents de contraste en IRM. Il a été suggéré [36, 37] que la déchélatation de ces molécules pourrait être impliquée dans le mécanisme d'une récente maladie, à savoir la Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN). La FSN a d'abord été reconnue en 1997 chez 15 patients dialysés et décrite en 2000 [38]. Cette rare et très invalidante maladie se caractérise par de longs épaississements et un durcissement de la peau associés à l'apparence d'une peau de couleur orange. La FSN se produit toujours chez des patients en insuffisance rénale (très) sévere, voire au stade terminal d'insuffisance rénale [39]. En 2006, deux équipes européennes ont suggéré, de façon indépendante, un lien entre l'administration de chélates de gadolinium et le développement de la FSN chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale [40, 41]. Dans ces études, une relation temporelle directe a été trouvée entre l'injection d'un chélate Gd^{3+} et les début de la FSN. Les composés de Gd^{3+} sont administrés par voie intraveineuse et excrétés sous forme inchangée par filtration glomérulaire. La demi-vie plasmatique est d'environ 1,5 h chez des volontaires sains, mais elle est augmentée de façon spectaculaire chez les patients ayant une insuffisance rénale et pourra alors dépasser les 30 h [42, 43]. Parmi de nombreuses hypothèses proposées pour expliquer cette maladie, celle la plus retenue [36, 37] postule que, dans le cadre d'insuffisance rénale, la rémanence d'un chélate de Gd^{3+} dans le corps est considérablement augmentée, améliorant ainsi la chance de dissociation du Gd^{3+} de son chélate, en particulier dans le cas des molécules non ioniques, à chaîne linéaire ouverte telles que Gd-DTPA-BMA. In vivo, la quantité de gadolinium libre disponible sera dépendante soit du taux de dissociation (stabilité cinétique) soit de la stabilité thermodynamique (lorsque le système ne peut pas parvenir à un équilibre thermodynamique : phase cinétique) (cf. paragraphe 1.3.7). Il apparaît qu'une stabilité cinétique élevée, combinée avec une grande stabilité thermodynamique (chélates macrocycliques, cf. TAB. 1.3 et TAB. 1.5) diminue la quantité du gadolinium libre disponible in vivo. Des études récemment publiées sur l'association entre doses élevées de chélates de Gd et risque de développement d'une FNS [44, 45] semblent démontrer que la dose injectée doit rester inférieure à celle couramment utilisée en clinique (égale à 0.1 mmol/kg), une dose de 0.025 mmol/kg étant préférable. Cette association entre le développement d'une FNS et les doses élevées de chélates de Gd nécessite donc une grande précaution dans l'utilisation de ces produit, surtout en termes de choix du produit de contraste (nature du chélate), de la réduction de la dose injectée, du choix du volume de dilution et du débit d'injection. Notons qu'avec de petites doses de Gd, le rapport signal sur bruit est réduit, ce qui exige un imageur et des séquences (hautement) performants.

Chapitre 2

Evaluation du DFG par IRM

Chapter 2

Evaluation du DFG par IRM

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est un paramètre fondamental en physiologie, physiopathologie et pathologie rénale [46]. L'IRM constitue idéalement une très bonne technique de mesure du DFG, dans la mesure où les produits de contraste utilisés comme marqueurs ne subissent aucune sécrétion ni réabsorption tubulaire. Les différentes voies d'évaluation de la filtration glomérulaire actuellement possibles sont donc fondées sur l'utilisation de produits de contraste et la mesure de leur concentration sérique et urinaire. Ce chapitre a pour objectif de présenter et discuter les techniques d'évaluation du DFG par IRM.

2.1 Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) : définition

Le DFG d'un traceur est, par définition, le volume de traceur filtré par unité de temps depuis le niveau artériel glomérulaire vers l'urine tubulaire. La mesure du DFG fait appel au concept de la clairance d'un marqueur (endogène ou exogéne) à condition qu'il soit filtré par les glomérules et qu'il ne soit ni sécrété ni réabsorbé par les tubules. Le DFG d'un traceur est, par définition, le volume de traceur filtré (V_f) par unité de temps depuis le niveau artériel glomérulaire vers l'urine tubulaire.

$$DFG = \frac{dV_f}{dt} \tag{2.1}$$

Le DFG peut donc se concevoir dans le cadre du concept de clairance rénale qui repose sur la loi de conservation de masse : la quantité d'une substance filtrée par le rein sera égale s'il n'y a pas de réabsorption, à la quantité éliminée dans l'urine, ce qui permet de montrer que le DFG n'est autre que le débit urinaire du traceur (DUR) modulé par le rapport de sa concentration urinaire ($[U]$) à sa concentration plasmatique ($[P]$).

$$DFG = \frac{[U]}{[P]} \times DUR \tag{2.2}$$

Le débit de filtration glomérulaire peut également être évalué à partir de la fraction d'extraction (FE) rénale du traceur et du débit sanguin rénal (DSR), corrigé de l'hématocrite (Ht) si la distribution du traceur utilisé est purement plasmatique.

$$DFG = FE \times DSR \times (1 - H_t) \tag{2.3}$$

La FE s'exprimant en fonction des concentrations artérielles afférente et efférente du traceur, elle peut être estimée par la différence artério-veineuse des concentrations rénales du traceur :

$$FE = \frac{[P] - [V]}{[P]} \tag{2.4}$$

où $[P]$ et $[V]$ sont, respectivement, les concentrations plasmatiques rénales artérielle et veineuse du traceur.

2.1.1 Principes d'evaluation du DFG par IRM

Le DFG peut donc se concevoir avec la méthode de clairance rénale ou d'extraction. Dans ce dernier cas, la détermination du DFG impose la mesure de concentrations sanguines et urinaires en traceur. En outre l'existence, dans les méthodes précédentes, de paramètres cinétiques comme le DFG, le DUR (débit urinaire du traceur) et le DSR (débit sanguin rénale), impose l'acquisition dynamique de ces concentrations. En clinique, seule la fonction rénale globale est accessible, les concentrations étant évaluées biochimiquement à partir de prélèvements biologiques étagés dans le temps et donc au prix d'une certaine «agressivité ». En IRM au contraire, le choix judicieux d'un produit de contraste uniquement filtré rendra possible l'étude directe de sa cinétique intra-rénale sur l'image de chaque rein, permettant la détermination des variations temporelles de concentrations dans les différents espaces rénaux et donc l'estimation du DFG sur chaque rein séparément. Il est donc indispensable, d'une part de préciser le lien entre le signal d'IRM mesuré à un instant donné et la concentration en traceur au même instant, d'autre part soit d'appliquer la méthode de Fraction d'Extraction (FE) pour chaque rein, soit d'utiliser une modélisation compartimentale des données dynamiques (Cinétique Intrarénale). Dans les deux méthodes, la nature et l'intensité des effets du produit de contraste sur le signal de RMN, la dose injectée du-dit produit, le choix des séquences et la méthode de conversion des intensités de signal en concentrations de Gd sont des étapes discriminantes qu'il est essentiel d'optimiser afin d'assurer une évaluation fiable du DFG. Ces étapes seront présentés et discutés par la suite.

2.1.2 Produit de contraste IRM : nature et lien signal-concentration

Les chélates de Gd à faible poids moléculaire, comme Gd-DOTA, Gd-DTPA et Gd-HPDO3A, ont tous une élimination rénale prépondérante (environ 98 %) par filtration glomérulaire, sans aucune sécrétion ou réabsorption tubulaire. Par conséquent, ces agents peuvent être considérés comme des traceurs glomérulaires tout comme l'inuline où l'EDTA et peuvent facilement être utilisés pour calculer le DFG avec l'IRM. Le comportement physique du Gd est lié à ses propriétés paramagnétiques qui ont pour effet de raccourcir les temps de relaxation T_1 et T_2^* (temps de relaxation transversale apparente) des noyaux d'hydrogène des tissus et des liquides environnants (cf . équation 1.8), modifiant ainsi les contrastes locaux proportionnellement à sa concentration . Le produit de contraste n'est donc qu'indirectement observable c'est pourquoi la relaxivité du produit de contraste exprime en fait son efficacité sur l'accélération de la relaxation des protons avoisinants.(cf. Paragraphe 1.3.5).

2.1.3 Produit de contraste IRM : effet-dose sur le signal de RMN

Il importe de noter que l'effet T_2^* des chélates de Gd n'est prépondérant et visible qu'à fortes concentrations. Plusieurs études suggèrent ainsi l'utilisation de faibles doses de Gd (inférieures à $0.1 mmol/kg$) afin de réduire la perte de signal due à l'effet de T_2^*. Rusinek et al [47] ont fait des simulations de Monte Carlo pour déterminer la dose optimale à injecter. Leurs résultats montrent que les petites doses sont plus appropriées à la mesure de la fonction rénale : 2.8 à 3.8 ml ($\sim 0.015 mmol/kg$) chez des patients normaux et 3.8 à 5.6 ml ($\sim 0.025 mmol/kg$) chez des patients ayant un dysfonctionnement rénal. Dans la littérature, la quantité de Gd injectée varie entre 2 et 16 ml (pour les adultes), avec un débit d'injection variable, entre 1 et 4 ml/s, pour une dose ajustée par dilution avec différents volumes de NaCl. Le choix de la dose exacte dépend aussi du rapport signal sur bruit exigé et donc de la séquence et du système utilisés.

2.1.4 Choix de la séquence d'impulsions

En pratique, pour assurer la proportionnalité du signal à la concentration du traceur, il faut certes favoriser l'effet de rehaussement du signal IRM en T_1 en choisissant d'utiliser une faible concentration d'agent de contraste, où l'effet T_2^* est négligeable par rapport aux effets T_1, mais il faut aussi l'associer à des séquences qui, soit permettent une estimation directe de T_1 (Technique Look Locker (cf. FIG. 2.1) [48, 50]), soit sont (fortement) pondérées en T_1, type FLASH («Fast Low Angle Shot») avec paramètres appropriés La technique Look Locker, connue en Imagerie sous la dénomination de séquence «TOMROP » (cf. Fig. 2.1), permet une mesure

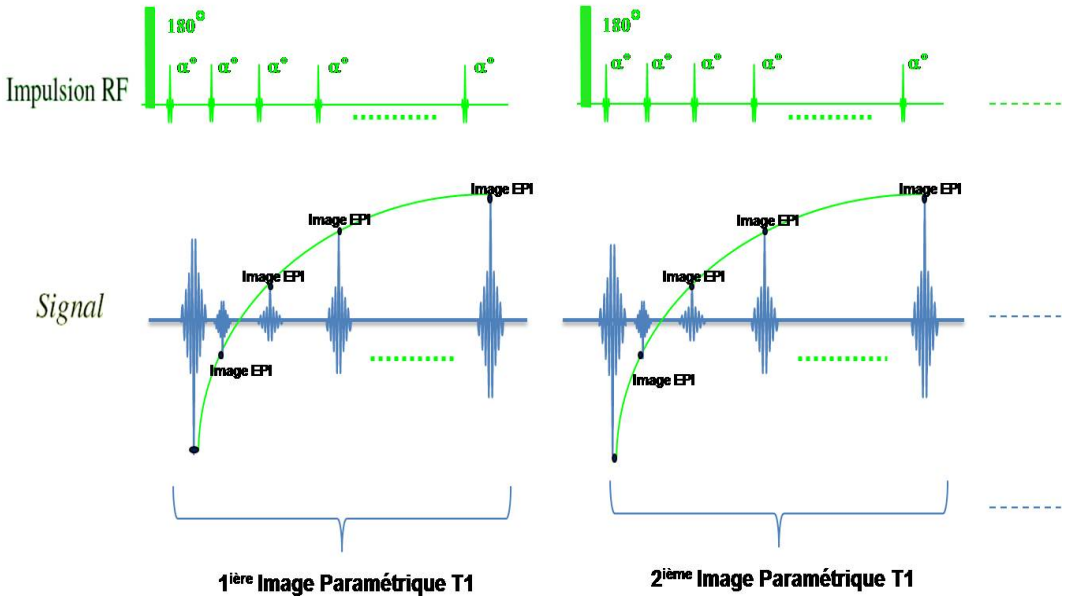


Figure 2.1: Chronogramme de la technique Look-Locker EPI : L'impulsion d'inversion (180°)prépare l'aimantation longitudinale qui, dès lors, se rétablit de façon exponentielle en fonction de T_1. On répète ensuite une séquence rapide d'acquisition des images (EPI: Echo Planar Imaging) pendant la repousse de l'aimantation de façon à échantillonner les étapes de ce retour à l'équilibre. Les signaux résultants offrent donc un ensemble de mesures étagées le long de la courbe de croissance en T_1, à partir duquel le T_1 (Image paramétrique T_1) peut être estimé par ajustement sur la courbe théorique de repousse.

directe du temps de relaxation T_1. Elle se compose d'une impulsion d'inversion initiale, suivie d'un train d'acquisition à partir d'une séquence de séquence d'imagerie très rapide de type EPI («Echo Planar Imaging »). L'impulsion d'inversion prépare l'aimantation longitudinale qui, dès lors, se rétablit de façon exponentielle en fonction de T_1. On répète la séquence (EPI) rapidement pendant la repousse de l'aimantation de façon à échantillonner les étapes de ce retour à l'équilibre. Les signaux résultants offrent donc un ensemble de mesures étagées le long de la courbe de croissance en T_1, à partir duquel le T_1 peut être estimé par ajustement sur la courbe théorique de repousse. Cette technique impose cependant une mesure directe de T_1 pour chaque instant acquis avant et après injection de l'agent de contraste. Une variante consiste à estimer directement T_1 en utilisant une séquence écho de gradient avec des angles de bascule variable. Ces deux séquences ne sont cependant pas disponibles en routine et sont limitées en termes de résolution temporelle. La séquence FLASH, utilisant des angles de bascule entre 45° et 90°, peut constituer une séquence modèle pour ce type de mesure. Le contraste y est

en effet univoque, pondéré en T_1 seul pour des angles de bascule au delà de 45°, le «spoiler » (gradient supplémentaire qui sert à détruire toute aimantation résiduelle) assurant la destruction de toute aimantation transversale qui persisterait après la mesure (pas de pondération T_2^*) : une séquence FLASH, de T_E court et d'angle de bascule situé entre 45° et 90°, permet une relation pratiquement linéaire entre l'intensité du signal et la concentration du Gd, mais l'image n'est en fait que «pondérée T_1 » et non pas purement T_1, car l'effet T_2 (T_2^*), s'il reste faible, peut ne pas être négligeable. En pratique, pour atteindre des temps d'acquisition aussi courts que possible tout en préservant une pondération T_1 suffisante, la séquence FLASH devra comporter des temps de répétition et d'écho de l'ordre de quelques ms et de petits angles de basculement mais le maintenir d'une pondération T_1 imposera de le faire précéder d'un motif préparatoire d'aimantation non sélectif. La préparation de l'aimantation se fera soit par une impulsion de saturation (90°), soit par une impulsion d'inversion (180°).

2.1.5 Conversion de signal en concentration

Pour quantifier la fonction rénale, il faut accéder à la variation de la concentration du traceur dans les régions étudiées. Avec les séquences qui permettent une estimation directe du T_1 (Look Locker ou écho de gradient avec des angles de bascule variables), il suffit d'utiliser la relation linéaire suivante entre le taux de relaxation longitudinal et la concentration locale du Gd (cf. équation 1.8)

$$\frac{1}{T_{1_{Gd}}} = \frac{1}{T_{10}} + r_1[Gd] \tag{2.5}$$

pour convertir les courbes d'évolution temporelle de T_1 en variations temporelles de la concentration du produit de contraste. Notons que le r_1, coefficient d'accélération de la relaxation T_1, est habituellement mesuré dans l'eau pour le produit de contraste utilisé, tandis que le temps de relaxation longitudinal avant injection du Gd est mesuré par des techniques d'inversion récupération (avant bien sûr injection du produit de contraste). Pour les séquences pondérées T_1, il faut acquérir la variation temporelle du signal et la transformer en variation temporelle de T_1, ce qui peut se faire de deux manières, soit au moyen d'une courbe de calibration mesurée «in vitro», soit au moyen de l'équation analytique décrivant la séquence dynamique utilisée [49]. Il suffit ensuite de transformer les variations temporelles de T_1 en celles de $[Gd]$ via la relation linéaire décrite dans l'équation 2.5. La courbe de calibration peut être obtenue en appliquant la séquence d'imagerie dynamique utilisée sur une batterie de tubes contenant différentes concentrations de Gd. Cette méthode a été utilisé par plusieurs auteurs [53, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63] cependant, elle est sensible aux différences de remplissage d'antennes entre les études in vivo et in vitro. Dans la solution analytique, il suffit de résoudre l'équation théorique décrivant

la séquence dynamique pour en déduire la variation de T_1. Cette méthode de conversion n'a été utilisé que dans une seul étude sur les rats [52], jamais sur l'homme. La figure (Fig.2.2) résume les méthodes de détermination de la variation temporelle de la concentration du *Gd*.

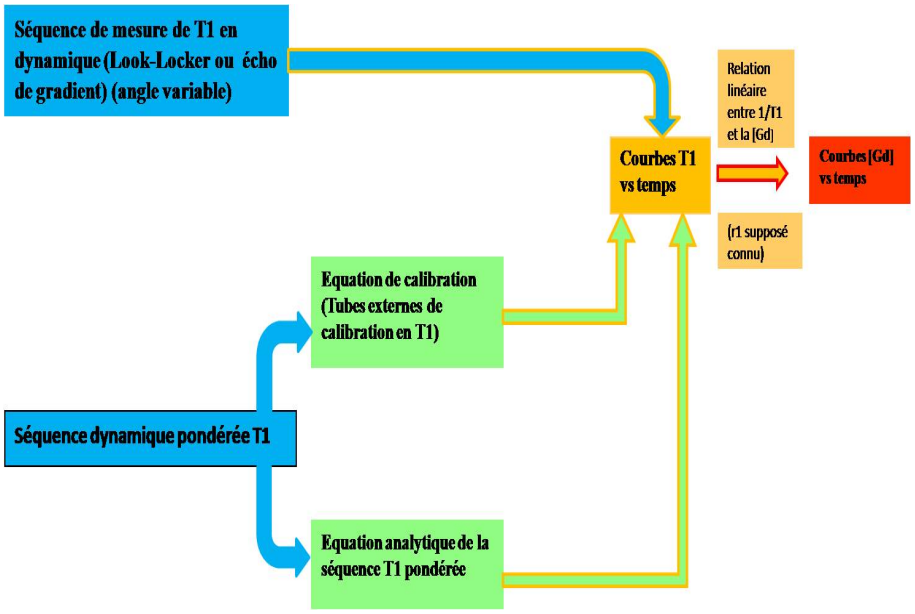


Figure 2.2: Les 2 grandes méthodes de détermination de la variation de concentration du Gd.

2.2 Mesure du DFG par IRM : deux méthodes

L'estimation du DFG nécessite soit le calcul de la concentration artérielle et veineuse du Gd (méthode FE), soit la mesure des modifications dynamiques de la concentration du Gd dans les reins (cinétique intrarénale)(cf. paragraphe 2.1.1). Aprés avoir décrit les différents aspects techniques nécessaires aux mesures de la concentration du traceur en IRM, on s'appliquera à détailler et discuter le déroulement pratique des évènements dans le cadre de ces deux méthodes.

2.3 Mesure du DFG par la Fraction d'Extraction du Gd

En IRM, la quantification de la fraction d'extraction (FE) de chaque rein se fonde sur la mesure du temps de relaxation longitudinale (T_1) dans le sang circulant dans l'artère et dans la veine rénales immédiatement après l'injection du Gd [64, 65, 66, 67, 68] (cf. équation 2.6). En partant de la relation linéaire qui existe entre le taux de relaxation T_1 en présence de Gd et

sa concentration locale (cf. équation 2.4), l'extraction FE pourra aisément être exprimée en fonction des T_1 dans les artères et veines rénales avant et pendant le passage du Gd :

$$FE = \frac{(1/T_{1_{in}} - 1/T_{1_{out}})}{(1/T_{1_{in}} - 1/T_{10})} \tag{2.6}$$

où $T_{1_{in}}$, $T_{1_{out}}$ et T_{1O} représentent respectivement le T_1 dans l'artère rénale afférente, dans la veine rénale et dans le sang en l'absence de Gd. Il suffit de mesurer les T_1 à l'aide d'une séquence de type Look-Locker [48] (TOMROP[50]) ou écho de gradient avec différentes valeurs d'angle de bascule (cf. paragraphe 2.1.4). Une fois que la FE pour chaque rein est determinée, le DFG est calculé en mesurant le débit sanguin rénal (*DSR*) sur chaque artère rénale au moyen de techniques de contraste de phase (cf. Fig. 2.3). En effet, le déplacement des spins est codé au moyen d'un gradient bipolaire, ce qui permet une mesure directe de la vitesse des spins mobiles à partir de la phase de l'aimantation transversale.

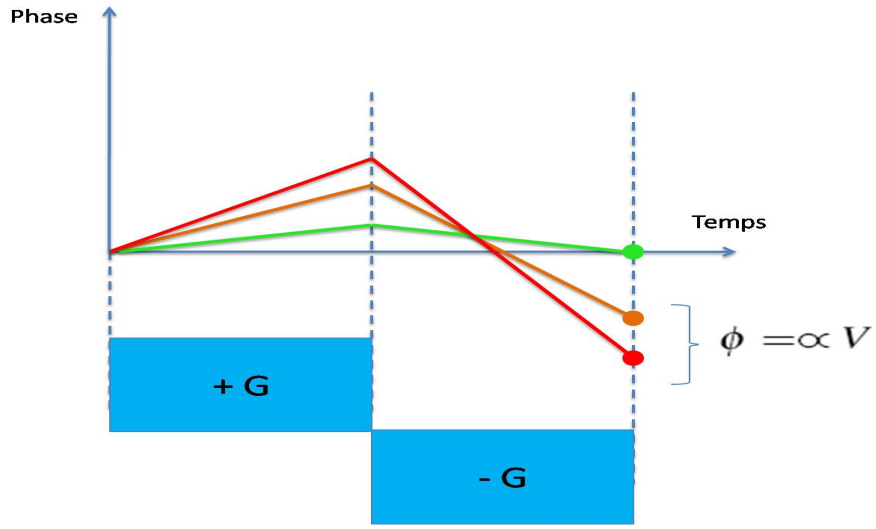


Figure 2.3: Principe de la technique de contraste de phase : après une impulsion de gradient de champ magétique positive puis négative, la phase de l'aimantation est proportionnelle à la vitesse de déplacement des spins circulant (orange et rouge). Les spins fixe (vert) regagnent leur phase initiale, donc V=0. Pour les spins mobiles, le déphasage est proportionnel à leur vitesse.

Le DFG est determiné par l'équation 2.3. Bien que des études préliminaires sur animaux aient montré une bonne concordance avec la clairance de l'inuline (corrélation de 0.77 [68]), cette technique reste insatisfaisante pour un usage clinique courant. En effet, elle présente plusieurs inconvénients :

- La difficulté de mesurer le débit sanguin et le T_1 dans de petits vaisseaux comme l'artère

rénale, le choix des plans de coupes nécessitant une séquence 3D avec injection de Gd (cf. Fig. 2.4 et 2.5).

- Le fait que le T_1 du sang correspondant à l'entrée artérielle est estimé par le T_1 du sang dans la veine cave inférieure.
- L'imprécision de la mesure des vitesses et des sections.
- La limitation de la résolution temporelle des séquences Look-Locker [48, 50] ou de l'écho de gradient avec différents angles de bascule.

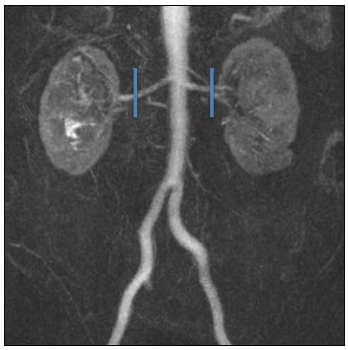


Figure 2.4: Reconstruction MIP (Projection du Maximun d'Intensité) à partir d'une acquisition en séquence FLASH 3D avec injection de produit de contraste. Les images représentent le rehaussement précoce et visualisent les artères rénales. Les lignes bleues représentent les plans de coupes utilisés pour mesurer la relaxation logitudinale arérielle $T_{1_{in}}$

La méthode qui se développe aujourd'hui repose sur les courbes temps/intensité du signal obtenues après injection d'un chélate de gadolinium en bolus, sur le principe de la cinétique des traceurs, comme en scintigraphie.

2.4 Mesure du DFG par cinétique intra-rénale du Gd

Le principe de la mesure consiste, comme en scintigraphie, à acquérir, à l'aide d'une séquence IRM pondérée en T_1, une série dynamique d'images rénales (sur les deux reins et sur l'aorte) avant, pendant, et après injection du produit de contraste et à mesurer l'évolution temporelle du signal dans des régions d'intérêt (ROIs) rénales. La séquence d'acquisition doit fournir une résolution temporelle suffisante pour suivre les modifications de signal intrarénal pendant le premier passage du traceur et ceci pour bien définir le pic de rehaussement maximal sur l'aorte

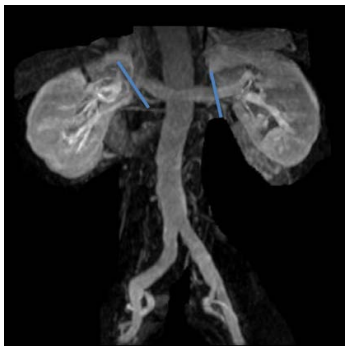


Figure 2.5: Reconstruction MIP à partir d'une acquisition en séquence VIBE 3D avec injection de produit de contraste. Les images représentent le rehaussement tardif et visualisent les veines rénales. Les lignes bleues représentent les plans de coupes utilisés pour mesurer la relaxation logitudinale dans les veines $T_{1_{out}}$

et le cortex. Ainsi, le signal sera transformé en variations temporelles du T_1 qui, à leur tour, seront converties en variations temporelles de la concentration du produit de contraste grâce à la connaissance de sa relaxivité r_1. Notons que la précision de la mesure du DFG est directement dépendante de la précision de la conversion du signal en concentrations locales de l'agent de contraste. Le débit de filtration glomérulaire est alors quantifié à partir des courbes d'évolution temporelle de la concentration sur la base d'une modélisation compartimentale des données dynamiques d'IRM.

2.4.1 Modélisation compartimentale

Plusieurs modèles ont été récemment publiés [51, 52, 53, 54, 55, 56], qui représentent le rein comme combinaison d'un compartiment glomérulaire et d'un ou plusieurs compartiments tubulaires. Quatre (cf. tableau 2.1) sont utilisés pour calculer le DFG en IRM à partir des données obtenues post injection intraveineuse de Gd en bolus : le modèle de Bauman-Rudin (BR) [51, 52], celui utilisé dans la méthode de Patlak-Rutland (PR) [53, 55, 59], un modèle bicompatimental avec [54] et sans [55] dispersion du bolus, et un modèle à trois compartiments avec dispersion [56, 58].

Tous ces modèles ont été développés pour analyser les courbes d'évolution temporelle de la concentration de Gd dans le tissu rénal. Le DFG est identifié au flux sortant du compartiment de préfiltration vers celui de postfiltration, en négligeant non seulement la perte de contraste dans l'espace interstitiel mais également l'influence du compartiment veineux. C'est l'entrée du

Modèle	Compartiments		Donnés	Nombre de paramètres
	Vasculaire	Tubulaire		
Bauman-Rudin (BR)	SD	E	C_x et Med	1
Patlak-Rutland (PR)	SD	ES	A_0 et R (ou C_x)	2
Bicompartimental	SD / AD	ES	A_0 et R (ou C_x)	3/2
Tricompartimental	AD	ES	A_0, C_x) et Med	6

Table 2.1: Synthèse des différents modèles compartimentaux utilisés. SD : sans dispersion ; AD : avec dispersion ; E : Entrée ; S : Sortie ; C_x : cortex ; Med : Médullaire ; A_o : Aorte ; R : Rein entier

traceur au niveau du compartiment de préfiltration qui constitue la fonction d'entrée artérielle.

Modèle de Bauman-Rudin [51, 52]

Le modèle proposé par Bauman et Rudin (cf. Fig 2.6) décrit seulement le passage de l'agent de contraste du cortex (glomérules) vers la médullaire [51, 52]. La sortie de la médullaire est négligée. L'index de clairance, k_{cl} relié au DFG, est le seul paramètre calculé et il définit le taux d'écoulement unidirectionnel entre le cortex et la médullaire. Il est calculé à partir des

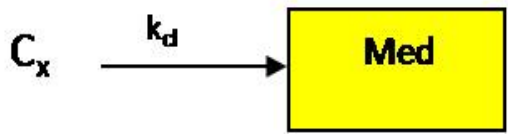


Figure 2.6: Modèle de Bauman-Rudin.C_x et Med sont les concentrations corticale et médullaire respectivement

concentrations corticale et médullaire, $C_x(t)$ et $Med(t)$, comme suit :

$$\frac{dMed(t)}{dt} = k_{cl}C_x(t) \tag{2.7}$$

Modèle de Patlack-Rutland [53, 55, 59]

La méthode de Patlack-Rutland (le modèle PR) est fondée sur un modèle à deux compartiments (cf. Fig. 2.7)(vaisseaux du cortex, tubules) dans lequel la sortie du compartiment tubulaire est négligée [53, 54, 55, 59]. Le modèle ne tient pas compte de la dispersion du bolus dans le glomérule et la concentration dans ce dernier est considérée comme étant celle du plasma dans l'aorte, A_{0_p}. Le modèle fournit deux paramètres, la fraction du volume vasculaire dans le cortex rénal et le DFG. Ce dernier représente le taux d'écoulement entre les régions glomérulaire et tubulaire. Pour assurer la condition «pas de flux sortant des tubules rénaux », la méthode de Patlack-Rutland est en fait appliquée sur des données recueillies sur la totalité du rein [53, 54, 55, 59]. La concentration dans le rein, $R(t)$, peut être définie comme une combinaison entre les

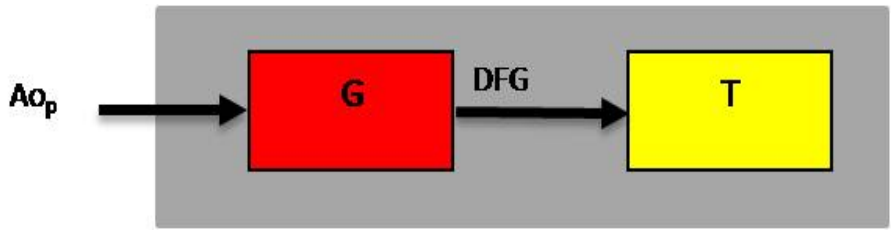


Figure 2.7: Modèle de Patlack-rutland. A_{0_p} est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; G et T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; DFG est le débit de filtration glomérulaire

concentrations vasculaire et tubulaire, $G(t)$ et $T(t)$:

$$R(t) = f_a G(t) + f_t T(t) \tag{2.8}$$

où $f_a = \frac{V_G}{V}$, $f_T = \frac{V_T}{V}$, V_G et V_T étant les volumes compartimentaux et V le volume du rein. f_a représentant la fraction du volume vasculaire et $f_T = (1 - f_a)$. $G(t)$ est assimilé à A_{O_p}, la concentration du traceur dans le plasma aortique, qui peut être calculée à partir de celle dans l'aorte, Ao(t), et de la connaissance de l'hématocrite Ht :

$$G(t) = A_{O_p}(t) = \frac{A_0(t)}{(1 - Ht)} \tag{2.9}$$

Pendant le passage (l'augmentation) du produit de contraste dans les tubules, le modèle illustré par la figure (2.7) s'écrit sous la forme différentielle suivante :

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{DFG}{V} G(t). \tag{2.10}$$

L'équation (2.9) combinée avec la solution de l'équation différentielle (2.10) nous donne :

$$R(t) = f_a A_{0_p}(t) + \frac{DFG}{V} \int_0^t A_{0_p}(u)du \tag{2.11}$$

la solution du modèle de PR peut être donc ajustée aux données rénales avec les deux paramètres libres f_a et DFG

Modèle à deux compartiments avec sortie tubulaire [54, 55]

Ce modèle (cf. Fig. 2.8) a été initialement proposé par Annet et al [54]. Il est semblable à celui de Patlack-Rutland mais en diffère par la prise en compte de la sortie des tubules. Cette différence permet de tracer des régions d'intérêt strictement limitées au cortex. Pour tenir

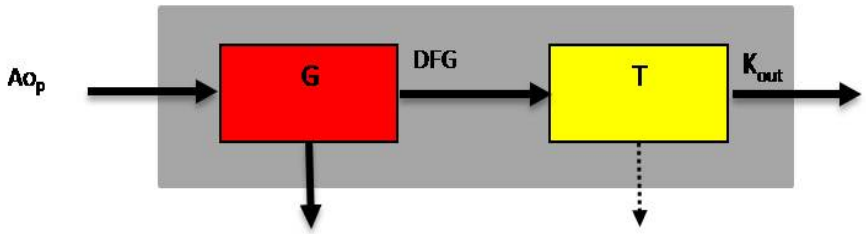


Figure 2.8: Modèle à deux compartiments avec sortie tubulaire. A_{0_p} est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; G et T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; DFG est le débit de filtration glomérulaire

compte du temps de transit entre l'aorte et le rein ainsi que de la dispersion dans les glomérules, la courbe aortique est translatée et dispersée. Ce modèle est ainsi en mesure de fournir cinq paramètres : la fraction de volume vasculaire rénal, le DFG, le taux de sortie des tubules, la dispersion et le délai de translation aorte-glomérules. En ignorant le délai et la dispersion du bolus lors de son passage de l'aorte abdominale vers les artères et artérioles rénales [55], les paramètres inconnus se réduisent à trois : la fraction de volume vasculaire, le DFG et le taux de sortie des tubules. Que se soit dans l'approche avec où sans dispersion, le modèle illustré dans la figure 2.8 peut être modéliser par ces deux équations différentielle suivante :

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{DFG}{V} G(t) - k_{out} T(t). \tag{2.12}$$

la concentration du produit de contraste dans le rein a la même forme que celle décrite par l'équation (2.8). Combinée avec la solution de l'équation différentielle (2.12) la concentration du produit de contraste dans le rein peut s'écrire sous la forme suivante :

$$R(t) = f_a G(t) + \frac{DFG}{V} \int_0^t G(u) exp\left(-k_{out}(t-u)\right) du \tag{2.13}$$

où k_{out} représente le débit de sortie des tubules. Dans l'approche sans dispersion, $G(t) = A_{0_p}(t)$, alors que dans l'approche avec dispersion, le passage du produit de contraste entre l'entrée artérielle A_{0_p} et les glomérules G peut être modélisé par l'équation suivante :

$$G(t) = \frac{1}{d}\int_0^t A_{0_p}(u) exp\left(\frac{-(t-u)}{d}\right) du \tag{2.14}$$

Où d représente la dispersion du bolus. De plus, un délai a été introduit dans l'implémentation originale du modèle [54] : $A_{0_p}(t) \rightarrow A_{0_p}(t-\tau)$ afin de prendre en considération le délai du passage du produit entre l'aorte et les glomérules, τ étant un paramètre supplémentaire du modèle.

Modèle à trois compartiments [56, 58]

Ce modèle (cf. Fig. 2.9) a été introduit par Lee et al [56] et permet de décrire le cortex et la médullaire comme une combinaison de trois compartiments connectés en série : le compartiment vasculaire, partagé par les glomérules corticaux et la médullaire, les tubules proximaux, contenus uniquement dans le cortex, et l'anse de Henlé, présente seulement dans la médullaire. L'ajustement simultané des concentrations du Gd dans le cortex et la médullaire fournit les paramètres suivants : le débit plasmatique rénal (*DPR*), le *DFG*, les volumes cortical et médullaire et la fraction d'eau réabsorbée dans les tubules proximaux et l'anse de Henlé.
Notons que Zhang et al [58] ont utilisé un modèle similaire à celui-ci mais en supposant en outre un temps de transit minimal pour la traversée de chaque compartiment par l'agent de contraste. Ce modèle nécessite les paramètres suivants : le *DPR*, le *DFG*, la fraction du volume vasculaire

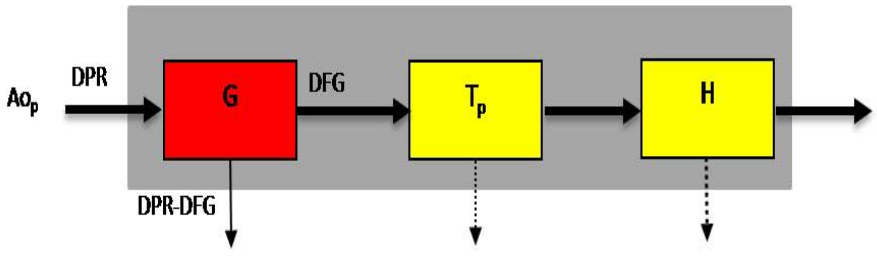


Figure 2.9: Modèle à trois compartiments. A_{0_p} est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; G et T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; *DPR* est le débit plasmatique rénal ; *DFG* est le débit de filtration glomérulaire ; T_p et L sont les concentrations dans les tubules proximaux et dans l'anse de Henlé respectivement.

rénal, le temps de transit moyen dans les trois compartiments et le taux d'écoulement sortant de ces trois compartiments. Seuls les six premiers paramètres peuvent être identifiés d'une manière fiable. Dans ce modèle, les concentrations corticale et médullaire ($C_x(t)$ et $Med(t)$) du produit de contraste sont exprimées comme une combinaison de la concentration vasculaire $G(t)$, des tubules proximaux T_{pr}, et de l'anse de Henlé H :

$$C_x(t) = f_{a_{C_x}} G(t) + f_{T_{pr}} T_{pr}(t) \tag{2.15}$$

$$Med(t) = f_{a_{Med}} G(t) + f_H H(t) \tag{2.16}$$

Chaque passage de produit de contraste entre les différents compartiments peut être modélisé par des équations différentielles dont les solutions sont données par :

$$G(t) = \frac{DPR}{V_{a_{C_x}} + V_{a_{Med}}} \int_0^t A_{0_p}(u) exp\left(\frac{-DPR(t-u)}{V_{a_{C_x}} + V_{a_{Med}}}\right) du \tag{2.17}$$

$$T_{pr}(t) = \frac{DPR}{V_{T_{pr}}} \int_0^t G(u) exp\left(\frac{-DFG(1-f_{r_{T_{pr}}})(t-u)}{V_H}\right) du \tag{2.18}$$

$$H_p(t) = \frac{DFG(1-f_{T_{pr}})}{V_H} \int_0^t T_p(u) exp\left(\frac{-DFG(1-f_{r_{T_p}} - f_{r_H})(t-u)}{V_H}\right) du \tag{2.19}$$

Notons que $f_{a_{C_x}} = \frac{V_{a_{C_x}}}{V_{C_x}}$, $f_{a_{Med}} = \frac{V_{a_{Med}}}{V_{Med}}$, $V_{a_{C_x}}$ et $V_{a_{Med}}$ sont les volumes vasculaires du cortex et de la médullaire respectivement, V_{C_x}, V_{Med} leurs volumes tissulaires, que $f_{T_{pr}}$ et f_H sont les fractions de volume des tubules proximaux et du volume de l'anse de Henlé respectivement, et que $f_{r_{T_p}}$ et f_{r_H} sont les fractions de réabsorption d'eau dans T_p et H.

Le modèle idéal pour l'analyse des données dynamique d'IRM reste à définir. Même s'il y a différents descriptions et analyses critiques sur les différents modèles, il faut bien noter qu'à ce jour aucun modèle n'a demontré sa superiorité par rapport aux autres [71].

L'application de ces différents modèles impose de suivre un certain nombre d'étapes telles que le choix du volume et du plan d'acquisition, la correction des mouvements, le tracé des différentes régions d'intérêt et l'évaluation des GFR avec les programmes d'ajustement appropriés. Ces étapes seront discutées par la suite.

2.4.2 Choix du volume et du plan d'acquisition, correction de mouvements

Les choix du volume et du plan d'acquisition dépendent de l'approche utilisée. La plus simple nécessite une seule coupe médiane (cf. Fig. 2.10); elle permet une très haute résolution



Figure 2.10: Image type (chez un volontaire sain) d'une coupe médiane en séquence SR-FLASH. (dose injectée de Gd, «Prohance» : $0.025 mmol/kg$)

temporelle mais pas de prendre en compte la probable hétérogénéité de la fonction rénale. Une autre approche consiste à couvrir l'ensemble du parenchyme rénal de chaque rein au moyen d'acquisitions 3D dans le but de sommer le DFG de chaque coupe dans le volume. Une approche intermédiaire consiste à n'acquérir qu'une seule coupe médiane et quelques coupes coronales (cf. Fig. 2.11). Les deux dernières approches souffrent cependant d'une résolution

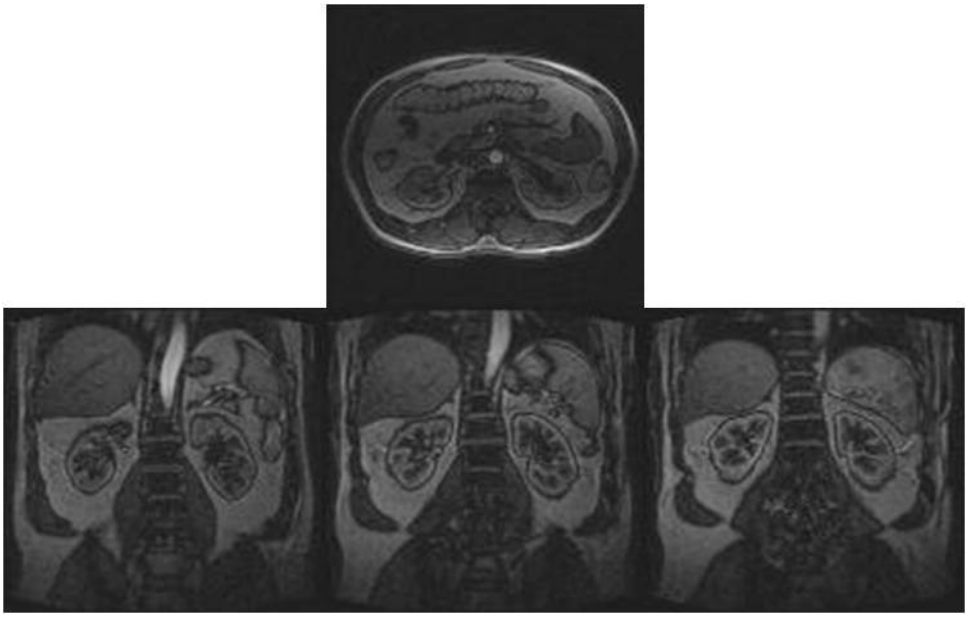


Figure 2.11: Images types (chez un volontaire sain) de 4 coupes (1 coupe transversale et 3 coronales) en séquence SR-FLASH (dose injectée de Gd, «Prohance»: $0.025 mmol/kg$)

temporelle moindre vu le temps nécessaire pour acquérir un volume. Pour le plan d'acquisition, les images dynamiques sont acquises soit dans un plan coronal passant par le grand axe des deux

reins, soit dans un plan transversal. Dans ce dernier cas, plusieurs coupes sont nécessaires pour couvrir l'ensemble des reins, ce qui entraîne une mauvaise résolution temporelle ; en outre, la correction des mouvements (respiration, bougés) reste trés difficile à effectuer ; enfin, les mouvements pulsatiles et la vitesse du flux aortique peuvent avoir un impact non négligeable sur l'estimation de la fonction d'entrée artérielle, particulièrement en cas d'acquisition non synchronisée à l'ECG. L'imagerie dynamique rénale s'acquière en effet en respiration libre, ce qui impose d'avoir recours à une correction de mouvements. Cette correction peut être faite manuellement mais le repositionnement des images nécessite un temps de traitement considérable. Il est donc préférable d'utiliser des algorithmes de correction semi-automatique, comme ceux proposés par Sun et al. [69] et Denis de Seneville et al. [70], dont les résultats sont très encourageants. L'absence de toute correction de ce type produit des artéfacts dans l'évolution temporelle de l'intensité du signal et par suite une quantification imprécise, voire incorrecte.

2.4.3 Choix des régions d'intérêt

Le choix d'un modèle compartimental permet d'orienter le type d'analyse des courbes d'évolution temporelle de la concentration de Gd dans le tissu rénal. Ces courbes ne peuvent être obtenues qu'à partir des images dynamiques du rein, dans des régions d'intérêt (ROIs) placées sur les structures anatomiques rénales représentatives de ces compartiments, par exemple l'aorte et le cortex rénal. C'est la variation d'intensité du signal de RMN dans ces ROIs qui sera convertie en variation de concentration locale de Gd, à savoir dans le compartiment «recouvert» par la ROI. La plupart des études placent ces régions d'intérêt manuellement, ce qui peut constituer une éventuelle source d'erreur compte tenu de la difficulté à différencier entre cortex et médullaire ainsi qu'à bien définir les limites de l'aorte. L'extraction des informations fonctionnelles s'effectuera à partir des courbes de variation de $[Gd]$ tracées en fonction du temps pour les différents régions d'intérêts. Des programmes d'ajustement sont ensuite appliqués pour déterminer les valeurs les plus probables des paramètres recherchés, dont le DFG. Le calcul du DFG total de chaque rein (en ml/min) est ensuite obtenu en multipliant le DFG moyen (dans la région corticale) par le volume du rein (le volume total du rein ou bien le volume cortical, représentant 70% du volume total). Notons qu'il est possible de générer des cartes paramétriques de DFG en appliquant la modélisation et effectuant les calculs pixel à pixel. Cette approche permet de prendre en compte l'hétérogénéité spatiale de la filtration dans chaque rein mais nécessite une trés bonne correction des mouvements et un rapport signal sur bruit suffisant dans chaque pixel sans parler de nombre de coupes à acquérir.

2.5 Discussion et conclusion

Ce chapitre a décrit de façon synthétique et aussi complète que possible les différentes étapes permettant une quantification par IRM du débit de filtration glomérulaire. L'IRM offre un énorme potentiel dans l'évaluation non invasive de multiples paramètres de la fonction rénale, tel le débit de filtration glomérulaire. Les résultats reportés dans la littérature sont trés encourageants, mais leurs applications cliniques restent toujours limitées à des évaluations semi-quantitatives [49]. La plupart des méthodes employées sont en effet d'un abord technique rendu difficile en raison des mouvements respiratoires, des artéfacts de susceptibilité abdominale et de l'exigence de conversion du signal en concentration. Des améliorations et des solutions adaptées sont donc nécessaires avant une diffusion plus large en pratique clinique. En particulier, la complexité du lien entre variation d'intensité du signal de RMN et concentration de gadolinium peut entraîner des conversions erronées et de fausses valeurs de débits de filtration glomérulaire ; en outre, les modèles cinétiques utilisés dans la littérature ne sont pas encore parfaitement validés [49] et le choix d'un modèle particulier doit se faire avec beaucoup de précaution, en liaison avec les propriétés physiques et biologiques du traceur employé (stabilité chimique du traceur, métabolisme, passage en extra-vasculaire, proportion de rétrodiffusion par rapport à la filtration, éventuelle réabsorption tubulaire). C'est sur la base d'un choix judicieux et adapté et de l'amélioration des techniques d'analyse et de traitement d'image que pourra se faire le passage d'une IRM fonctionnelle rénale actuellement confinée à des applications cliniques de routine.

Chapitre 3

Mise en oeuvre de nouvelles séquences

Chapter 3

Mise en oeuvre de nouvelles séquences

Au cours de ces dernières années, l'analyse de la cinétique intrarénale du produit de contraste était la méthode la plus utilisée pour évaluer le débit de filtration glomérulaire. Comme nous l'avons exposé au chapitre précédent, la séquence d'acquisition utilisée dans cette méthode doit fournir une résolution temporelle suffisante pour suivre les modifications de signal intrarénal pendant le premier passage du traceur et ceci pour bien définir le pic de rehaussement maximal du signal sur l'aorte et le cortex. La mesure du temps de relaxation longitudinale T_{10} en l'abscence du produit de contraste est une étape nécessaire à la conversion du signal en concentration. Il y a donc un intérêt particulier à mettre en oeuvre des séquences d'IRM donnant la possibilité de mesurer précisement et rapidement l'évolution du signal RMN pendant le passage du produit de contraste et d'estimer le T_{10} avec une technique d'inversion robuste et rapide. Ce chapitre présente ainsi, deux séquences developpées sur le principe d'une FLASH. La première consiste en une FLASH 2D avec codage de phase centré, précedée d'une impulsion de Saturation(Impulsion 90°+ «spoiler ») (SR-FLASH, codage de phase centré). La deuxième consiste en une FLASH 2D toujours avec codage de phase centré mais précedée d'une impulsion d'Inversion (Impulsion 180°+ «spoiler ») (IR-FLASH avec codage de phase centré). La première servira pour les acquisitions dynamiques et la deuxième pour la mesure du temps de relaxation longitudinale T_{10} en l'abscence de produit de contraste.

3.1 Description des deux séquences

3.1.1 Séquence SR-FLASH avec codage de phase centré

Une séquence FLASH utilisant des angles de bascule entre 45° et 90° peut constituer une séquence modèle pour la mesure dynamique de la cinétique intrarénale car elle permet une rela-

tion pratiquement linéaire entre l'intensité du signal et la concentration du Gd au même instant. Mais pour garantir un meilleur diagnostic médical, la dynamique temporelle de la réponse doit être améliorée en augmentant le rythme d'enregistrement des images tout en conservant une pondération suffisante en T1. Pour cela, la séquence FLASH doit donc comporter des temps de répétition et d'écho de l'ordre de quelques millisecondes et de petits angles de basculement, ce qui impose de la faire précédé d'un motif préparatoire d'aimantation non sélectif qui assure la pondération T_1. Le but est de mettre en évidence la variation du signal liée à la variation du T_1, elle même liée à la variation de la concentration de Gd. Il importe donc de priviliger le contraste (basses fréquences, centre du plan de Fourier) plutôt que la (haute) résolution spatiale (périphérie du plan de Fourier). Ainsi, pour que le contraste soit déterminé au début de la période d'acquisition, un codage de phase centré est nécessaire. De plus pour assurer le maximun de contraste entre les différents moments du passage du produit de contraste, un temps de préparation (optimun) court doit être choisi. Le chronogramme de la séquence SR-FLASH avec codage de phase centré est présenté en figure 3.1. Cette séquence comporte une pré Saturation via une impulsion de 90° suivie d'un gradient «spoiler » suivant Z afin de détruire toute aimantation transversale. Un délai post saturation (appelé temps de préparation $T_p = 100ms$) permet d'assurer la pondération T_1 de la séquence d'imagerie rapide (FLASH) à laquelle elle est associée. La valeur choisie de T_p sera justifiée dans le paragraphe 3.3.4. comportant des temps de répetition T_R de 4.3 ms, un temps d'echo T_E de 2.2 ms et un angle de bascule de 15°. Ceci permet un temps d'acquisition par image 2D de l'ordre de 500 ms (T_p + temps d'acquisition de toutes les lignes de codage de phase de la FLASH). De plus avec le codage de phase centré, les lignes centrales du plan de Fourier seront acquises au début de l'image, permettant l'acquisition rapide d'un maximun de contraste (dû au passage du produit de contraste). Avec ce temps d'acquisition très court, l'acquisition peut être synchronisée au rythme cardiaque, le recueil du signal pour une même coupe se faisant alors toujours au même moment du cycle cardiaque. les artefacts de mouvements seront très atténués (surtout si le flux est pulsatile comme dans l'aorte).

3.1.2 Séquence IR-FLASH avec codage de phase centré

Pour éstimer le DFG à partir des données dynamiques, une conversion de signal en concentration est nécessaire. Cette conversion necessitera la connaissance de la relaxation longitudinale dans le sang et dans le rein en l'abscence du produit contraste. L'Inversion-Récupération (IR) est la technique la plus utilisé pour estimer ce paramètre. L'IR est une technique de préparation de l'aimantation. Elle est suivie d'une séquence d'imagerie de type écho de spin dans sa ver-

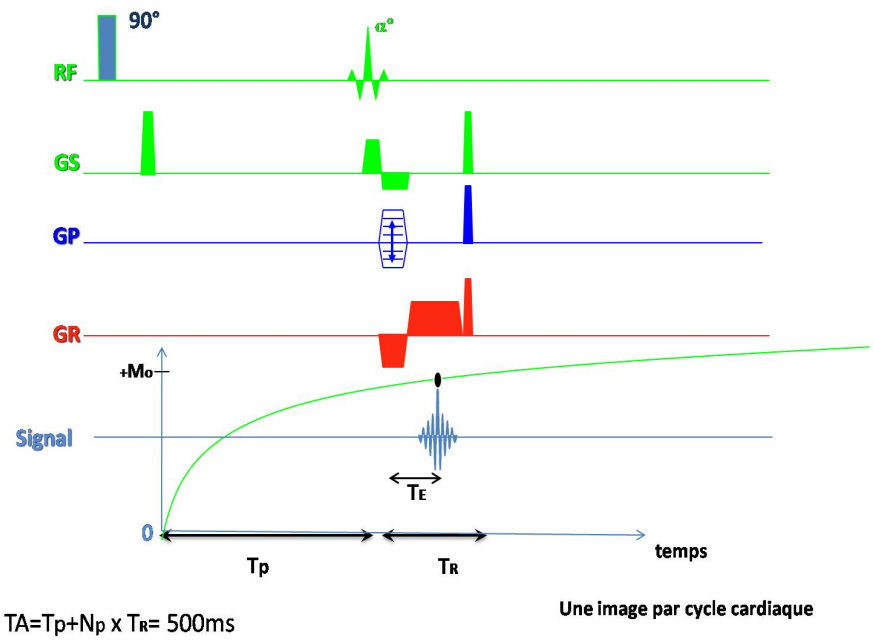


Figure 3.1: Saturation Récupération suivi d'une séquence FLASH 2D rapide avec codage de phase centré. Elle consiste en une impulsion de impulsion de 90° suivi d'un gradient «spoiler » suivant la direction du plan de coupe pour détruire l'aimantation dans le plan transversal. Après la destruction de l'aimantation par SR, un temps d'attente (appelé temps de préparation T_p) est appliqué avant de lancer l'acquisition au moyen d'une séquence FLASH avec codage de phase centré. Notons que T_A est le temps d'acquisition de la séquence, N_p le nombre de ligne de codage de phase, T_R le temps de répétition de la séquence FLASH

sion «standard ». Cette technique consiste à faire d'abord une impulsion de 180° qui inverse l'aimantation longitudinale, puis à laisser celle-ci «remonter » pendant un délai T_i avant de la lire dans le plan transversal par une séquence d'imagerie de type écho de spin à différents T_i. Dans notre cas, on va remplacer la séquence d'écho de spin par une FLASH rapide (T_R et T_E courts) avec codage de phase centré (IR-FLASH) dans le but de récuperer le contraste au début de l'acquisition de l'image.

Le chronogramme de la séquence IR-FLASH avec codage de phase centré est présenté dans la figure 3.2.

La séquence IR-FLASH débute par une impulsion RF de 180° non sélective qui va inverser l'aimantation longitudinale Mz dans la direction opposée à $+M_0$. Du fait de la relaxation longitudinale, l'aimantation longitudinale va croître pour revenir à sa valeur initiale, en passant par la valeur nulle. Pour estimer le T_1 on mesure le signal à l'aide de la séquence FLASH appliquée

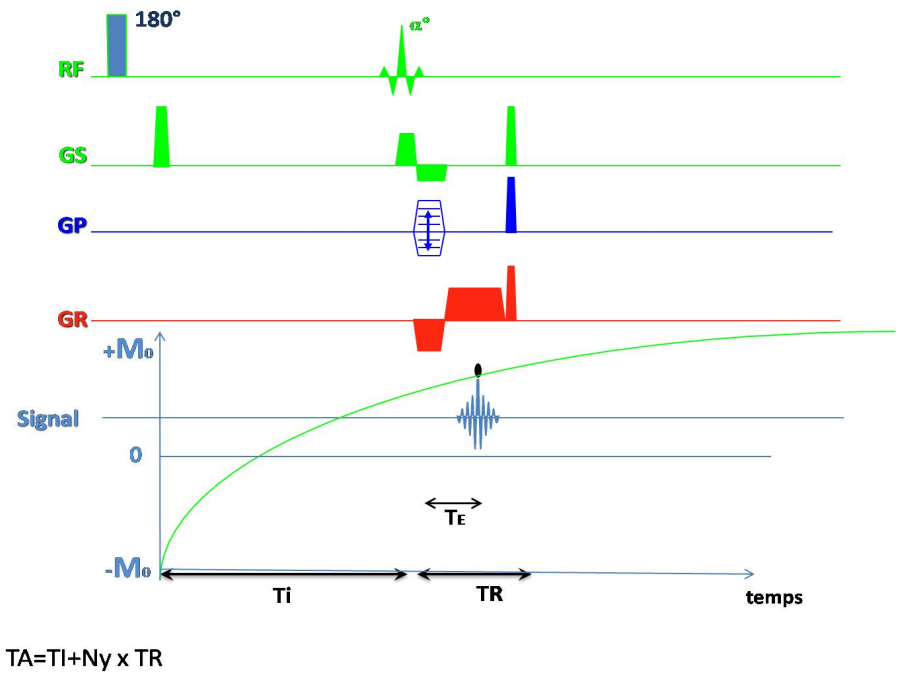


Figure 3.2: Inversion et Récupération suivies d'une séquence FLASH 2D rapide avec codage de phase centré. Elle consiste en une impulsion de impulsion de 180° qui va faire basculer l'aimantation longitudinale Mz dans la direction opposée (négative). L'IR est suivi d'un gradient «spoiler » suivant la direction du plan de coupe pour détruire l'aimantation dans le plan transversal. Aprés, un temps d'inversion T_i est appliqué avant de lancer l'acquisition au moyen d'une séquence FLASH avec codage de phase centré.

après différents T_i. Les paramètres expérimentauxs sont un T_R de 4.3 ms, un T_E de 2.2 ms et un angle de bascule de 15°. Le Ti varie entre 100 ms et 3000 ms.

Pour répondre aux différents caractéristiques des deux séquences, nous avons été amené à les développer sous IDEA SIEMENS (Integrated Development Environment for Application). Ces séquences sont fondées sur le code source d'une séquence FLASH «basique » que nous avons modifié pour qu'il contienne un motif de préparation d'aimantation suivi d'un délai (temps de préparation ou d'inversion) et d'un train d'impulsion de petits angles pour l'acquisition des données. De plus, un codage de phase centré a été utilisé dans ces séquences. Les deux séquences devront être installées sur une IRM Siemens Avanto en routine clinique. Nous expliquons briévement dans le paragraphe suivant le developpement de séquences sur ce genre d'imageur, depuis la programmation des séquences sous ordinateur personnel jusqu'au transfert de ces séquences vers l'imageur pour des essais cliniques.

3.2 Developpement de séquences sur un Imageur Siemens

Le développement et l'utilisation de ces séquences sur les êtres humains nécessite, avant tout essai clinique, d'en vérifier le mode de fonctionnement et la sécurité, puis d'évaluer la qualité des images générées. Nous rappelons que, dans le cadre de cette thèse, le Scanner IRM utilisé est une IRM Siemens Avanto VB15 placée dans le service de Radiologie A de l'hôpital Lapeyronie et utilisé en routine clinique. Ce paragraphe explique brièvement les étapes nécessaires au développement de séquence sur cet appereillage.

L'écriture des séquences se fait à l'aide du logiciel IDEA («Integrated Development Environment for Application ») Siemens qui est fondé sur le langage C++. Notons que la modification (programmation des séquences) se fait sur un ordinateur personnel (Il est strictement interdit et impossible de modifier directement les séquences sur l'imageur). L'écriture des séquences sous IDEA Siemens signifie la création d'une bibliothèque de liaison dynamique («.dll »), qui est liée à la mesure du signal ou au processus de reconstruction d'image lors de l'exécution. Pendant l'exécution d'une séquence, plusieurs types de matériels sont mis en jeu, car un système «MAGNETOM » dispose de trois systèmes informatiques différents:

- Le «HOST» est l'ordinateur («Windows XP ») utilisé par l'opérateur. Il est utilisé pour planifier et lancer l'exécution des mesures et pour stocker et évaluer les données.
- Le «MPCU» («Measurement and Physiologic Control Unit») est l'ordinateur («VX-Works ») contrôlant le système de mesure. Il fournit au système les données nécessaires.
- Le «MRIR » («MR Image Reconstruction ») est l'ordinateur sur lequel est installé l'environnement de calcul des images.

Par conséquent, plusieurs cibles d'une séquence sont construites à partir du même fichier «séquence.cpp ». Ce fichier a deux fonctions primaires :

- Contrôler les options que l'utilisateur peut modifier sur le «HOST». Cette partie de contrôle se divise en trois sous-parties:
    1. Chargement et initialisation (classe «fSEQInit ») de la séquence : après le chargement de la séquence, le jeu des paramètres (les valeurs par défaut pour les T_E, T_R, FOV, etc) sera spécifié et l'interface utilisateur sera ainsi configurée. De plus, toutes les exigences requises par le système pour l'exécution de la séquence seront vérifiées.

2. Préparation (classe «fSEQPrep» de la séquence: avant que la séquence ne puisse être exécutée, il faut s'assurer que les ensembles de paramètres sont cohérents. Une bonne préparation est nécessaire avant que la séquence ne puissse être exécutée.
3. Verification de la séquence: avant que la séquence ne soit exécutée, certaines vérifications sont effectuées sur le «HOST». Des parties de l'exécution sont simulées et les données obtenues sont utilisées pour les contrôles.

- Executer la séquence tout en fournissant les instructions à l'imageur IRM (via le «MPCU »). Cette partie d'execution se divise en deux parties:

1. Préparation (classe «fSEQPrep ») : cette étape déclenche tous les calculs nécessaires (par exemple le temps d' «Acquisition totale») définis dans la bibliothèque de la séquences.
2. Exécution de la séquence (classe «fSEQRun »)

Habituellement, la création d'une nouvelle séquence (sous IDEA) commence par la recopie du code source (le fichier .cpp) d'une séquence existante ; il suffit alors de la renomer et la modifier. Une fois les modifications appliquées en respectant les étapes décrites précédemment, le nouveau code source est compilé sous C++ pour génerer le fichier .dll et permettre ainsi la simulation sous IDEA et les tests de sécurité patient. Si tous les tests sont réussis, la séquence pourra être transféré à l'appareil d'IRM en toute sécurité. Dans notre situation, nous avons modifié le code source de la séquence FLASH.cpp, puis testé les séquences modifiées.

3.2.1 Programmation de nos séquences sous ordinateur personnel

Ce paragraphe présente brièvement les étapes de programmation des deux séquences développées sous IDEA à partir du code source d'une FLASH basique (FLASH.cpp).

- La première étape de programmation consiste à faire préceder la FLASH d'un motif préparatoire (une impulsion non selective qui servira à préparer l'aimantation). Elle se présente sous la forme d'une Inversion non sélective (utilisant une impulsion RF «Hyperbolic secant 180° ») pour la IR-FLASH et d'une saturation non sélective (utilisant une impulsion RF de 90°) pour la SR-FLASH. Les deux impulsions RF seront suivies par un gradient «spoiler» suivant Z pour détruire toute aimantation dans le plan transversal (cf. Fig. 3.3). Un délai supplémentaire doit être inséré entre le bloc de préparation et la séquence Flash. Ce temps est appelé temps d'inversion (T_i) dans le cas d'une impulsion

180° et temps de préparation T_p dans le cas d'une impulison 90°. Pour appliquer ces modifications dans le fichier (FLASH.cpp) source, on a commencé par initialiser et préparer ce motif préparatoire dans les classes «fSEQInit» et «fSEQPrep» pour qu'ils puissent être contrôlés par le «Host». De plus, on déclare ces motifs préparatoires dans «fSEQRun» pour que le «MPCU» fournisse cette information supplémentaire à l'imageur.

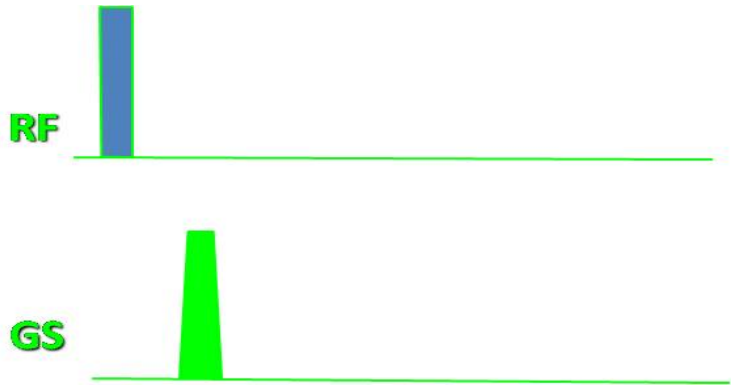


Figure 3.3: Motif préparatoire. Impulsion RF suivi d'un «spoiler »

- La deuxième étape de programmation consiste à transformer le codage de phase linéaire en codage de phase centré. A cet effet, il faut avoir accès à l'organisation des lignes de codage de phase. Pour cela on a créé une structure de boucle qui contrôle les lignes de codage de phase. De même que pour la première étape, ce changement de codage de phase a été déclaré dans les différentes cibles («Host» et «MPCU»)

- La troisième étape de programmation sert à recalculer le temps total d'acquisition ainsi que la puissance totale deposée (P_{dep} pendant la mesure (en prenant en considération l'ajout des motifs préperatoires et le changement de codage de phase). Ces deux valeurs serviront pour le calcul du «SAR» (Specific Absorption Rate). Ce SAR intervient dans la sécurité du patient et il sera calulé à partir d'un modèle qui prend également en compte le poids du patient :

$$SAR = \frac{P_{dep}}{masse} \tag{3.1}$$

$$P_{dep} = P_E D (1 - Q_c/Q_v) \tag{3.2}$$

où P_{dep} la puissance déposée, P_E la puissance émise, D le «Duty cycle» (% du temps de séquence pendant lequel la RF est appliquée), Q_c le facteur de qualité de l'antenne avec l'échantillon, Q_v son facteur de qualité sans léchantillon. Par exemple, le SAR devra

être inférieur à 10 W/kg pour une antenne corps entier et inférieur à 1.5 W/Kg pour une antenne tête. [74]

- la quatrième étape consiste à modifier l'interface utilisateur de telle sorte que l'opérateur ait un accés directe aux modifications appliquées (le choix du motif préparatoire, le choix du codage de phase).

Une fois ces étapes de programmation (IDEA, C++) achevées, les nouveaux codes sources de chaque séquence développée sont compilés puis simulés sous IDEA afin de tester l'ensemble des contraintes de sécurité exigées par Siemens Medical Solutions. Une fois l'étape de simulation franchie (avec succés), les séquences sont prêtes à être transférées sur l'imageur Siemens de l'hôpital Lapeyronie.

3.2.2 Insertion et exécution des séquences sous l'Imageur

L'insertion de nouvelles séquences sur l'IRM de Lapeyronie a nécessité d'installer une licence IDEA VB15 sur l'imageur. Nous avons ensuite procédé au transfert, vers l'imageur, des deux séquences que nous avons développées. Notons bien que l'insertion de toute séquence sur l'imageur n'est possible que parce que toutes les sécurités nécessaires ont bien été respectées, rendant l'utilisation de ces nouvelles séquences FLASH modifiées possible dans le cadre d'essais cliniques.

3.3 Essai des séquences sur des fantômes

Pour évaluer et valider ces deux séquences, des études ont été réalisées sur des fantômes composés de plusieurs tubes (diamètre intérieur environ 9 mm) remplis d'eau dopée avec différentes concentrations de Gd (ces concentrations ont été préparées pour donner des valeurs de T_1 dans la gamme de celles existant dans le corps humain). Dans un premier temps, on a comparé les deux séquences développées à une séquence FLASH standard et ceci pour vérifier l'orientation des images, les plans de coupes, le champ de vue ... Une fois vérifiés et comparés tous les paramètres avec succès, nous avons mesuré le T_1 de sept tubes à différentes concentrations de Gd à l'aide de notre séquence IR-FLASH et puis avons vérifié expérimentalement, après determiniation par simulation, le choix du temps de préparation T_p optimal en considération de la séquence dynamique.

3.3.1 Matériel d'imagerie

Le scanner Siemens Avanto 1.5 T a été utilisé pour ces expériences. Pour l'acquisition du signal RMN, nous avons utilisé l'antenne crâne émettrice et réceptrice. Les axes des tubes étaient perpendiculaires au plan de l'image.

3.3.2 Mesure de T_1 avec la séquence IR-Flash

Pour mesurer le temps de relaxation longitudinale dans les différents tubes de Gd, la séquence IR-Flash a été utilisée avec les paramètres suivants : T_R/T_E 4.5/2.3 ms, angle de bascule 10°; une seul coupe coronale, épaisseur de coupe 7 mm, champ de vue 100×229 mm^2, matrice 100×192 (codage de phase $\times$ codage de fréquence). Les T_i varient entre 30 et 8000 ms. Les valeurs de T_1 de chaque tube ont été obtenues en ajustant le signal en fonction du temps d'inversion par l'équation suivante :

$$S = M_0(1 - 2exp(-T_i/T_1)) \tag{3.3}$$

avec comme paramètres d'ajustement M_0 et T_1, représentant respectivement l'aimantation à l'équilibre et le temps de relaxation longitudinale. La figure (3.4) représente $(log(1 - S/M_O) - log(2))$ en fonction de T_i. Les valeurs de T_1 mesurées sont listées en figure 3.4

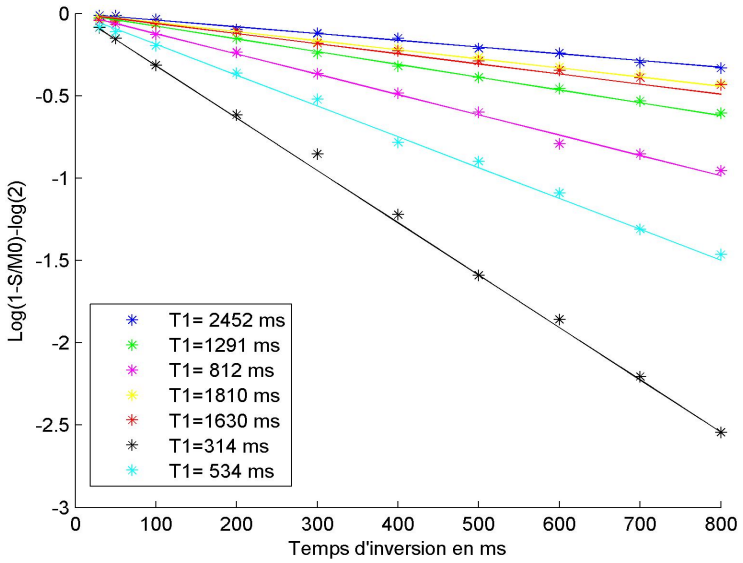


Figure 3.4: Valeurs de T_1 en ms et représentation de $(log(1 - M/M_O) - log(2))$ en fonction de T_i

3.3.3 Choix du Tp otpimun pour la séquence SR-FLASH : validation sur fantôme

Le choix du temps de préparation T_p dans la séquence SR-FLASH est essentiel pour les acquisitions dynamiques. Pour choisir ce paramètre nous avons eu recours, dans un premier temps, à une étude théorique et, dans un deuxième temps, à une étude expérimentale sur une batterie de tubes contenant différentes concentrations de Gd.

Etude théorique Le choix du T_p dépend essentiellement de la variation de T_1 lors du passage du produit de contraste en bolus. En effet, un T_p optimun peut être estimé si on a une idée du T_1 minimun et du T_1 maximun lors du passage du bolus : le signal après une séquence de saturation récupération peut être décrit par l'équation suivante :

$$S = M_0(1 - exp(-T_p/T_1)) \tag{3.4}$$

avec M_0 représentant l'aimantation à l'équilibre. En présence d'un $T_{1_{max}} = 2452ms$, l'équation précéedente représente le signal minimun :

$$S_{min} = M_0(1 - exp(-T_p/T_{1_{max}})) \tag{3.5}$$

En revanche, en présence du $T_{1_{min}} = 314ms$, l'équation précédente représente le signal maximun :

$$S_{max} = M_0(1 - exp(-T_p/T_{1_{min}})) \tag{3.6}$$

Le T_p optimun est celui qui correspond à une différence de signal ($\Delta S = S_{max} - S_{min}$) maximale. Il suffit donc de prendre la dérivée par rapport à T_p de cette différence et chercher pour quelle valeur de T_p elle sera nulle. Le T_p optimun ainsi obtenu sera donné par la formule suivante :

$$T_p = \frac{T_{1_{max}} \times T_{1_{min}}}{T_{1_{max}} - T_{1_{min}}} \times log(\frac{T_{1_{max}}}{T_{1_{min}}}) \tag{3.7}$$

Pour valider la théorie par l'expérience on a appliqué la séquence SR-FLASH (avec différents temps de préparation) sur la même batterie de tubes dont on a mesuré les T_1 avec la IR-FLASH. Les paramètres de séquences sont les suivants T_R/T_E 4.5/2.3 msec, angle de bascule 10°, une seule coupe coronale, épaisseur de coupe 7 mm, champ de vue $100 \times 229\ mm^2$, matrice 100×192 (codage de phase $\times$ codage de fréquence). Les T_i varient entre 50 et 2000 ms. En prenant deux régions d'intérêt sur les deux tubes correspondant aux valeurs maximun et minium de T_1 ($T_{1_{max}} = 2452ms$ et $T_{1_{min}} = 314ms$), on peut tracer la variation de la différence de signal en fontion de T_p (cf. Fig. 3.5).Les valeurs maximales de cette courbe nous permettent d'estimer

le T_p qu'il faut utiliser pour assurer un maximun de contraste entre les différents tubes : un T_p entre 700 et 800 ms devra être utilisé, ce qui se trouve être en correspondance avec la simulation utilisant les formules analytique de la Saturation Récupération (figure 3.6).

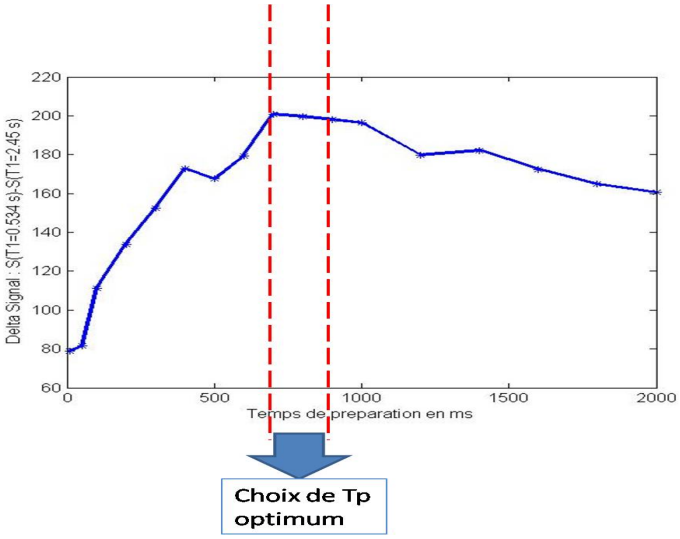


Figure 3.5: Variation de la différence de signal ($\Delta S = S_{T1_{min}} - S_{T1_{max}}$) en fontion de T_p ; $T1_{max} = 2452ms$ et $T1_{min} = 314ms$. Les traits rouges représentent les limites d'un T_p optimun

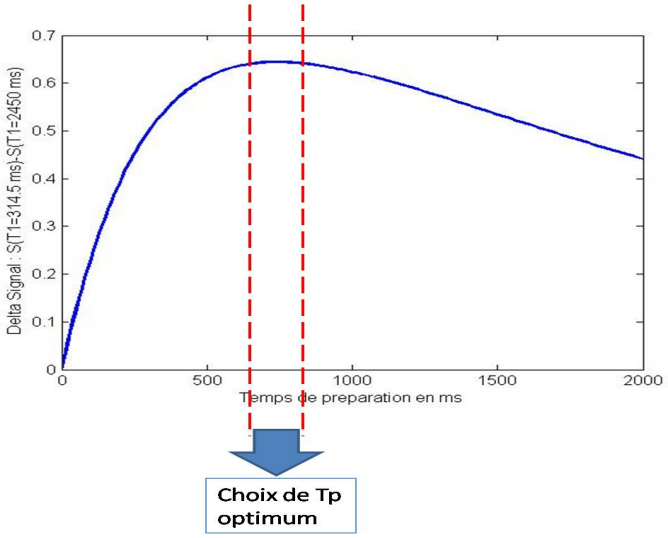


Figure 3.6: Simulation de la variation de la différence de signal ($\Delta S = ST1_{min_}S_{T1_{max}}$) en fontion de T_p ; $T1_{max} = 2452ms$ et $T1_{min} = 314ms$. Les traits rouges représentent les limites d'un T_p optimun, qui se trouve être comparable à l'experience (cf. Fig. 3.5)

Ainsi, notre méthode théorique pour le choix de T_p est vérifiée et nous allons l'utiliser pour choisir le T_p optimun dans nos expériences sur le rein (in vivo).

3.3.4 Choix du T_p otpimun pour la séquence SR-FLASH in vivo

Lors du premier passage du produit de contraste dans l'aorte (après une injection intraveineuse en bolus), les temps de relaxation longitudinale $T_{1_{Gd}}$ varient entre 40 ms et 400 ms. Pour bien échantillonner le passage du produit et assurer le maximun de contraste entre les différents moments de ce premier passage, il convient donc de choisir le T_p optimun en simulant la différence de signal correspondant aux valeurs de T_1 (40 ms et 400 ms) (cf. Fig. 3.7).

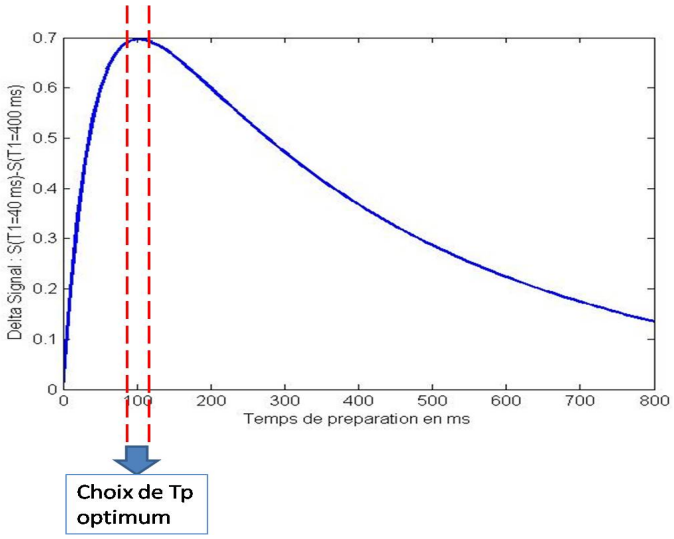


Figure 3.7: Simulation de la variation de la différence de signal ($\Delta S = S_{T_{1_{min}}} - S_{T_{1_{max}}}$) en fontion de T_p ; $T_{1_{max}} = 400$ ms et $T_{1_{min}} = 40$ ms. Les traits rouges représentent le choix d'un T_p optimun

De plus, nous avons simulé la différence de signal correspondant à $T_{1_{min}} = 40$ ms et $T_{1_{max}} = 1300$ ms (temps de relaxation longitudinale estimé dans le sang de l'aorte en l'abscence du produit de contraste) (cf. Fig. 3.8). Les deux figures (Fig. 3.7 et 3.8) montrent qu'un T_p de l'ordre de 100 ms représente un optimun. Cette valeur de T_p sera utilisée par la suite dans toutes nos expériences in vivo.

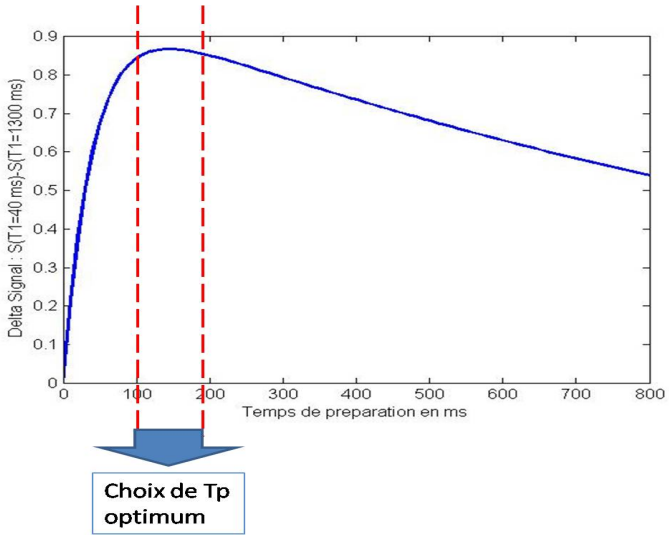


Figure 3.8: Simulation de la variation de la différence de signal ($\Delta S = S_{T_{1_{min}}} - S_{T_{1_{max}}}$) en fontion de T_p ; $T_{1_{max}} = 1300$ ms et $T_{1_{min}} = 40$ ms. Les traits rouges représentent le choix d'un T_p optimun

3.4 Discussion et conclusion

La modification des séquences sur les nouvelles machines IRM Siemens (comme celle que nous avons utilisée) nécessite, dans un premier temps, un apprentissage de tous les détails informatiques de la machine et, dans un deuxième temps, impose une certaine pratique en programmation C++. Il nous a été possible de développer et simuler deux nouvelles séquences en utilisant le logiciel IDEA Siemens. Les tests de sécurité patients ont été respectés et les séquences transférées et insérées sur la machine IRM de l'hôpital Lapeyronie. La première séquence consiste en une Saturation combinée à une FLASH. Cette séquence dynamique, utilisant le codage de phase centré avec un temps de préparation optimun, permet d'injecter une faible dose de Gd (4 ml ou 0,025 mmol/kg) ce qui permet de prévenir le développement éventuel d'une Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) associée à des fortes doses de Gd (cf. paragraphe 1.4). Cette séquence offre une résolution temporelle de 500 ms permettant un suivi rapide de la cinétique intrarénale après une injection de produit de contraste en bolus. La deuxième séquence est composée d'une Inversion combinée à une FLASH rapide (avec codage de phase centré). Cette séquence permet l'estimation rapide des temps de relaxation longitudinal dans l'aorte et le cortex. Ces deux séquences ont été validées sur des fantômes. De plus, des études expérimentales et théoriques ont permis le choix d'un temps de préparation optimal assurant une utilisation efficace de la séquence dynamique pour les explorations rénales dynamiques.

.

Chapitre 4

Modélisation compartimentale et étude numérique

Chapter 4

Modélisation compatimentale et étude numérique

4.1 Introduction

Deux groupes de méthodes d'IRM ont été décrits dans la littérature pour le calcul du DFG (cf. paragraphe 2.2). Dans le premier groupe, l'IRM a été utilisée pour calculer la Fraction d'Extraction rénale de chélates de Gadolinium en se fondant sur l'écoulement et les mesures de concentration dans l'artère et la veine rénales. Cette approche présente plusieurs défis techniques, notamment la nécessité de déterminer le flux plasmatique rénal par contraste de phase dans d'aussi «petits» vaisseaux que les artères rénales [54, 72]. Dans le second groupe, le DFG peut être quantifié à partir des données de contraste dynamique (cinétique intrarénale) en utilisant un modèle compartimental décrivant le comportement physiologique du rein. C'est cette méthode, fondée sur les modèles compartimentals sera utilisée dans ce travail. Ce chapitre a pour but de décrire en détail le modèle comparatimental retenu et la méthode d'ajustement developpée ; il a aussi pour propos de vérifier, par simulation, la robustesse de la technique d'ajustement.

4.2 Le modèle bicompartimental

Le modèle présenté dans la figure ci-dessous sera utilisé pour analyser nos courbes de rehaussement de contraste. Dans ce modèle, l'agent de contraste est conduit par le flux entrant k_{DPR} provenant de l'aorte vers le tissu du cortex. Tout d'abord il entre dans les glomérules, par la suite une fraction de l'agent de contraste entrant est filtrée des glomérules et conduit par un flux

k_{DFG}, (représentant le débit de filtration glomérulaire) vers les tubules rénaux. La sortie tubulaire est prise en compte ce qui permet de tracer des régions d'intérêt strictement limitées au cortex (l'endroit où se passe la filtration glomérulaire). De plus, ce modèle tient compte du flux entrant dans les glomérules, représentant le débit plasmatique rénale. Ce modèle fournit ainsi quatres paramètres : la fraction de volume vasculaire rénal, le DFG, le débit plasmatique rénal (DPR) et le taux de sortie des tubules. Notons que, dans la version initiale de ce modèle (proposé par Annet et al [54]), le DPR n'était pas fourni ; il était remplacé par un autre paramètre appelé dispersion (d) avec $d = 1/k_{DPR}$ (cf. paragraphe 2.4.1). En appliquant la loi de conserva-

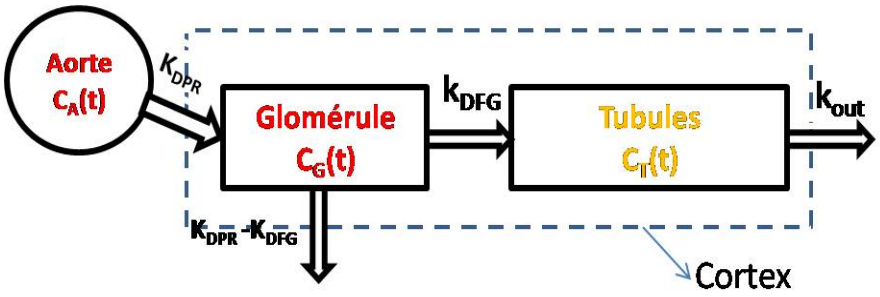


Figure 4.1: Modèle à deux compartiments avec sortie tubulaire. C_A est la concentration du Gd dans l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; C_G et C_T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; k_{DPR} est le flux entrant dans les glomérules, k_{DPR} représente le débit plasmatique rénal ; k_{DFG} et k_{out} représentent respectivement le flux entrant et sortant des tubules. k_{DFG} représente le débit de filtration glomérularire.

tion de la quantité du produit de contraste dans les tubules, le modèle illustré par la figure (4.1) s'écrit sous la forme différentielle suivante :

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = k_{DFG}C_G(t) - k_{out}C_T(t). \tag{4.1}$$

où $C_T(t)$ et $C_G(t)$ sont les variations temporelles des concentrations dans les tubules rénaux et les glomérules respectivement. k_{DFG} et k_{out} représentent respectivement le flux entrant et sortant des tubules. k_{DFG} représente le débit de filtration glomérularire.

La solution générale de cette équation différentielle est de la forme suivante :

$$\begin{aligned} C_T(t) &= C_T(0)\, e^{-\int_0^t k_{out}\, dy} + \int_0^t \left(k_{DFG} C_G(y)\, e^{-\int_y^t k_{out}\, dx} \right) dy \\ &= C_T(0)\, e^{-k_{out}\, t} + k_{DFG} \int_0^t C_G(y)\, e^{-k_{out}\,(t-y)}\, dy. \end{aligned} \tag{4.2}$$

Si l'on suppose que la concentration initiale du produit de contraste est nulle, c'est-à-dire que $C_T(0) = 0$, la solution de l'equation (4.1) devient :

$$C_T(t) = k_{DFG} \int_0^t C_G(y)\, e^{-k_{out}(t-y)}\, dy. \tag{4.3}$$

Ainsi, la concentration donnée par (4.3) n'est autre que le produit de convolution suivant :

$$C_T(t) = k_{DFG} C_G(t) \otimes e^{-k_{out} t}. \tag{4.4}$$

De même, en appliquant la loi de conservation de la quantité du produit de contraste dans les glomérules, le passage entre l'aorte et les glomérules peut être modélisé par l'équation différentielle suivante :

$$\begin{aligned} \frac{dC_G(t)}{dt} &= k_{DPR} C_A(t) - k_{DFG} C_G(t) - (k_{DPR} - k_{DFG}) C_G(t) \\ &= k_{DPR} C_A(t) - k_{DPR} C_G(t) \end{aligned} \tag{4.5}$$

où k_{DPR} est le flux entrant dans les glomérules représentant le débit plasmatique rénal. La variation temporelle de la concentration dans les glomérules s'écrit donc

$$C_G(t) = k_{DPR} C_A(t) \otimes e^{-k_{DPR} t}, \tag{4.6}$$

où $C_A(t)$ représente la variation temporelle de la concentration dans l'aorte. Notons que $C_A(t)$ est divisé par [1-Hematocrit] pour obtenir la concentration dans le plasma. La variation temporelle de la concentration théorique dans le cortex, notée $C_{ROI_{theo}}(t)$, s'exprime en fonction des concentrations $C_T(t)$ et $C_G(t)$ par la relation

$$C_{ROI_{theo}}(t) = f_{\mathrm{a}} C_G(t) + (1 - f_{\mathrm{a}}) C_T(t), \tag{4.7}$$

f_{a} étant la fraction volumique de plasma sanguin dans la ROI. Ainsi, en substituant la valeur de $C_{\mathrm{T}}(t)$ donnée par (4.4), et la valeur de $C_{\mathrm{g}}(t)$ donnée par (4.6) dans l'équation (4.7), on aboutit à

$$C_{ROI_{theo}}(t) = f_a \left(C_A(t) \otimes k_{DPR} e^{-k_{DPR} t} \right) + (1 - f_a) k_{DFG} \int_0^t \left(C_A(y) \otimes k_{DPR} e^{-k_{DPR}\, y} \right) e^{-k_{out}(t-y)}\, dy \tag{4.8}$$

Notons que $C_A(t) = C_{A_{exp}}(t)$ représente la variation temporelle de la variation expérimentale de la concentration dans l'aorte.

4.2.1 Méthode d'ajustement

Nous diposons par la mesure de deux courbes expérimentales l'une aortique $C_{A_{exp}}$ et l'autre rénal $C_{ROI_{exp}}$. Notre modèle (cf. équation 4.8) permet, par ajustement de paramètre d'intérêt

avec la courbe expérimentale $C_{A_{exp}}$ de générer une courbe théorique $C_{ROI_{theo}}$ que l'on confronte à la courbe expérimentale. Les paramètres k_{DFG}, f_a, k_{DPR} et k_{out} peuvent donc être obtenus au moyen d'une technique d'ajustement que nous avons devellopée à partir de l'algorithme non linéaire de Levenberg-Marquadt. En effet, pour résoudre l'équation (4.8) numériquement, $C_{ROI_{theo}}(t)$ peut être exprimé de la manière suivante:

$$C_{ROI_{theo}}(t) = f_a I_1 + (1 - f_a) k_{DFG} I_2. \tag{4.9}$$

En utilisant la formule de quadrature du trapèze, I_1 et I_2 peuvent s'exprimer par les équations (4.10) et (4.11).

$$\begin{aligned} I_1(t) &= k_{DPR} \int_0^t C_A(T) e^{-k_{DPR}(t-T)}\, dT \\ &= h \times k_{DPR} \Big(\frac{C_A(0) e^{-k_{DPR}t} + C_a(t_N) e^{-k_D PR(t-t_N)}}{2} + \sum_{i=1}^{N-1} C_A(t_i) e^{-k_{DPR}(t-t_i)} \Big), \end{aligned} \tag{4.10}$$

$$\begin{aligned} I_2(t) &= k_{DPR} \int_0^t I_1(y) e^{-K_{out}(t-y)}\, dy \\ &= h \times k_{DPR} \Big(\frac{I_1(0) e^{-K_{out}t} + I_1(t_N) e^{-K_{out}(t-t_N)}}{2} + \sum_{i=1}^{N-1} I_1(t_i) e^{-kout(t-t_i)} \Big), \end{aligned} \tag{4.11}$$

En outre, au lieu d'ajuster les données à partir d'un choix fixe de valeurs initiales, nous avons choisi de répéter l'ajustement pour plusieurs choix de valeurs initiales, ce qui permet plusieurs convergences vers la solution ; seule celle qui minimise les erreurs quadratiques a été conservée.

4.3 Etude numérique

La détermination du DFG par la méthode de modélisation bicompartimentale présentée précédemment, impose la mesure de concentrations dans l'aorte et dans le cortex rénal. La figure 4.2 montre une courbe typique de la variation temporelle de la concentration dans l'aorte et dans les deux cortex (droit et gauche). Ces courbes se divisent en plusieurs parties. La première peut être modelisée par une constante, donnant accès au bruit de mesure (concentration nulle en l'absence de produit de contraste), la deuxième partie pouvant être modélisée par une fonction gamma représentant le pic principal de la courbe (1^{er} passage du Gd). Nous observons ensuite un second pic, de taille plus faible, qui a aussi la forme d'une fonction gamma et qui correspond à la première recirculation du produit de contraste. La dernière partie de la courbe est linéaire, fortement bruitée et que l'on modélisera aussi par une droite.

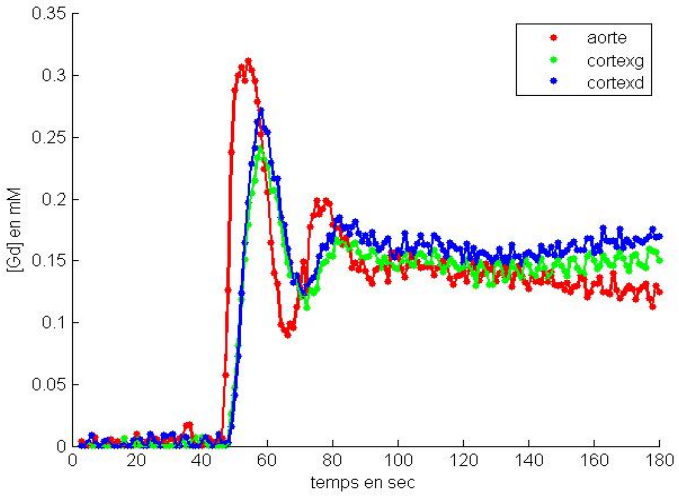


Figure 4.2: Exemple de variation temporelle de la [Gd] dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert)

4.3.1 Modélisation

Les différents parties de ces courbes seront modélisées par une fonction mathématique appropriée afin de générer un modèle complet de la variation temporelle de la concentration (dans l'aorte et dans le cortex) de Gd.

Modélisation de la deuxième partie : le pic principal (de 1^{er} passage du Gd)

Le pic principal représente le premier passage du Gd et peut se modéliser à l'aide d'une fonction gamma dont l'équation prend la forme suivante :

$$Y_{\gamma_1}(t) = A.(t-t_0)^{\alpha}.exp(-\beta(t-t_0)) + B, \tag{4.12}$$

où α, β, t_0, A et B sont les paramètres déterminants la fonction Gamma. α intervient sur le front montant (arrivé du bolus), β joue sur la décroissance après le passage par la maximun, t_0 le temps initial de l'arrivé du bolus, A représente l'amplitude et B la constante de base

Modélisation de la troisième partie : la recirculation

De la même manière que précédemment, on modélisera ce pic par une fonction gamma. On précise que ce pic représente la recirculation du sang chargé de produit de contraste. L'équation utilisée pour ce modèle est de la même forme que la précedente :

$$Y_{\gamma_2}(t) = A.(t-t_0)^{\alpha}.exp(-b(t-t_0)) + B \tag{4.13}$$

Modélisation des première et quatrième parties (les deux droites)

La quatrième partie de la courbe est la partie linéaire qui débute après le pic de recirculation. On la modélise par une simple droite d'équation suivante :

$$Y_{droite}(t) = a.t + b, \tag{4.14}$$

où a et b sont les paramètres de la droite (pente et ordonné à l'origine). La première partie est reproduite par une constante, sachant qu'elle représente les points dont la concentration en Gd est nulle (avant l'arrivée du produit de contraste), ce qui permet d'évaluer le bruit dans les mesures.

Modèle complet de la courbe de variation temporelle de la [Gd] dans l'aorte et le cortex rénal.

Ayant modélisé les différents parties de chaque courbe, nous avons additionné les 4 afin d'établir le modèle final de la variation temporelle globale de la [Gd] dans l'aorte et dans le cortex. Ainsi, nous obtenons :

$$Y_{\text{modèle complet}}(t) = Y_{cte_1} + Y_{gamma_1}(t) + Y_{gamma_2}(t) + Y_{droite_4}(t), \tag{4.15}$$

où Y_{cte_1} et $Y_{droite_4}(t)$ représentent les première et dernière parties des courbes de [Gd]. La figure (4.3) montre les modèles complets ainsi établis sur l'aorte et le cortex.

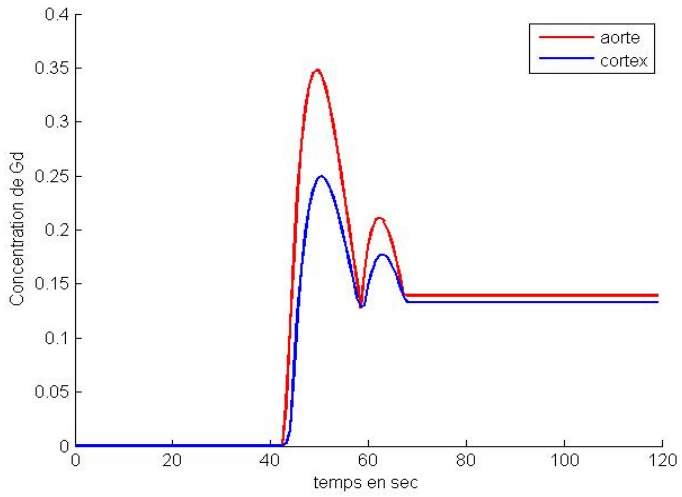


Figure 4.3: Exemple de simulation de la variation temporelle de la concentration du Gd dans l'aorte et dans l'un des deux cortex.

4.3.2 Vérification de la robustesse de la méthode d'ajustement

Les courbes de variation temporelle de la [Gd] (dans l'aorte et dans le cortex) ainsi simulées serviront à évaluer la robustesse de la technique d'ajutement sur nos données. En effet, nous avons ajouté différents pourcentages de bruit aléatoire sur les courbes afin d'étudier l'effet du bruit sur la valeur du DFG estimé. Nous avons tout d'abord appliqué la méthode d'ajustement sur les courbes non bruitées (cf. Fig. 4.4) puis sur des courbes pour lesquelles ont été ajoutés différents pourcentages de bruit aléatoire (par rapport au niveau de base avant produit de contraste) (cf. Fig. 4.5). Par la suite, nous avons tracé (cf. Fig. 4.6) l'incertitude relative sur

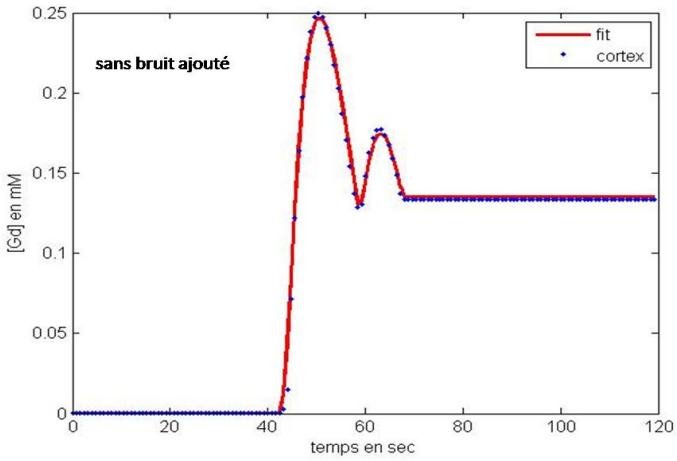


Figure 4.4: Courbes d'Ajustement ($C_{ROI_{theo}}$, trait rouge) de la variation de la concentration du cortex simulé avec le modèle complet (points bleu). Notons que les courbes simulés de l'aorte et du cortex sont non bruitées.

le DFG calculé en fonction du niveau de bruit aléatoire ajouté. Nous remarquons que pour un bruit de 30%, l'incertitude relative sur le DFG reste inférieure à 10%. Ceci est une première preuve de robustesse de la méthode d'ajustement sachant que le bruit dans les mesures in vivo reste inférieur 15%. Par ailleurs, pour une meilleure étude de la robustesse de l'ajustement, nous avons repété la mesure du DFG 1000 fois pour une erreur aléatoire de 10 % puis de 20 %. Ensuite, nous avons tracé la distribution de l'erreur relative commise sur le DFG dans les deux cas (cf. Fig. 4.7). Dans la figure 4.7, les points représentent une valeur du DFG calculé (1000 points ont été mesurés pour chaque pourcentage de bruit), $b = \mu$ est l'espérance mathématique, $c = \sigma$ est l'écart type et $a = \frac{1}{\sigma\sqrt{(2\pi)}}$. La largeur à mi-hauteur, H, vaut $H = 2\sqrt{(2\ln(2)\sigma)}$. Cette distribution suit une loi Gaussienne et on ajuste les deux courbes au moyen de l'équation

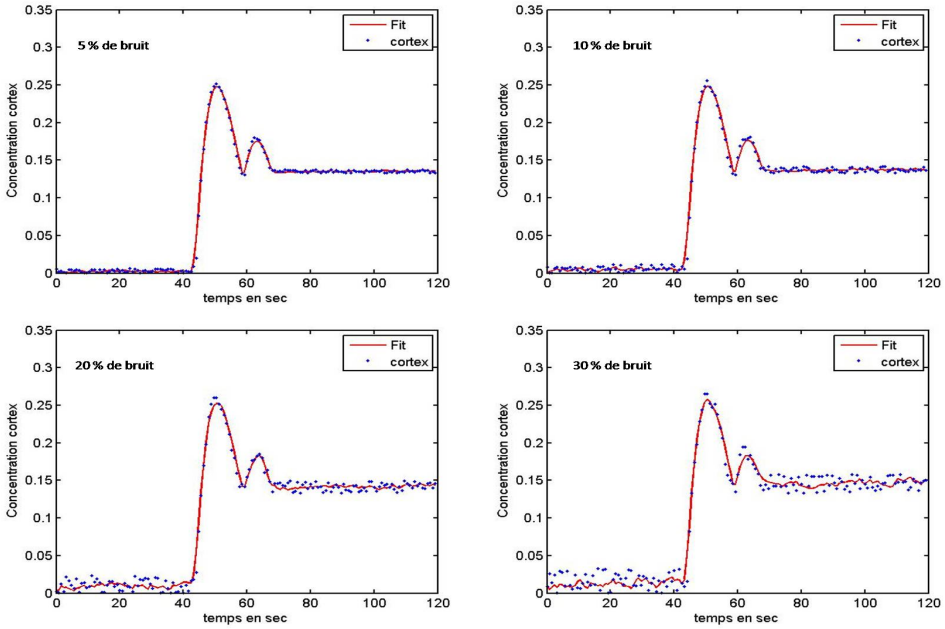


Figure 4.5: Courbes d'Ajustement ($C_{ROI_{theo}}$, trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu) du cortex (a) avec ajout de 5% de bruit, (b) de 10% de bruit, (c) de 20% de bruit, (d) de 30% de bruit (par rapport au niveau de signal de base avant l'arriveé du produit de contraste)

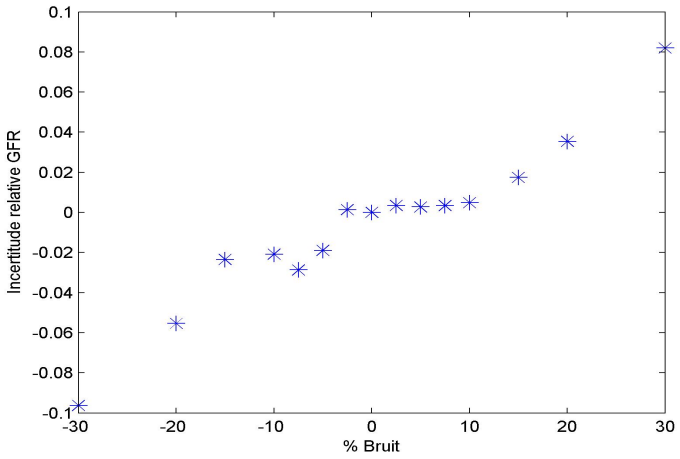


Figure 4.6: Incertitude relative du DFG en fonction du pourcentage de bruit ajouté.

suivante :

$$f(t) = a\ exp\left(\frac{-(t-b)^2}{2c^2}\right), \tag{4.16}$$

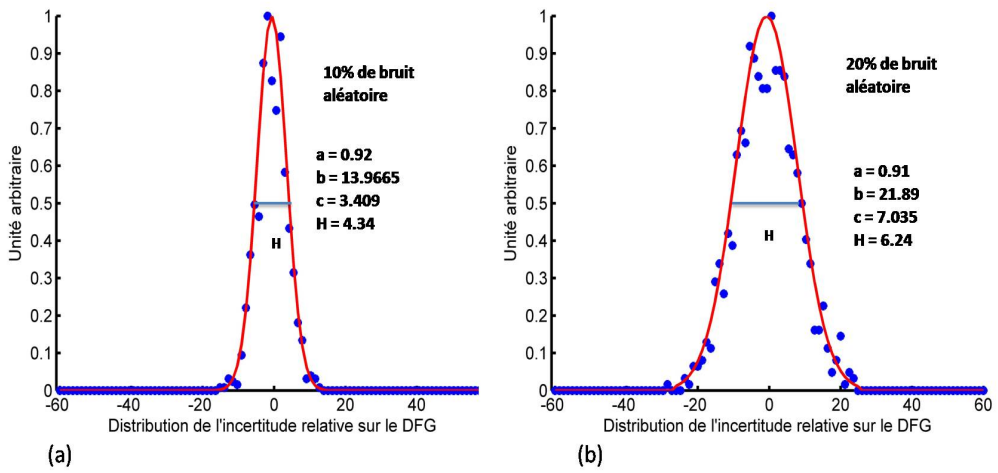


Figure 4.7: Distribution de l'erreur relative sur le DFG pour un bruit aléatoire de 10 % (a) et pour un bruit aléatoire de 20 % (b).

où $b = \mu$, $c = \sigma$ et a sont décrits ci-dessus. Pour un bruit de 10 %, la largeur à mi-hauteur est $H_{10\%} = 4.34\%$ et pour un bruit de 20 %, elle est $H_{10\%} = 6.24\%$. Ces courbes de distribution représentent une deuxième preuve que notre méthode d'ajustement converge vers des valeurs raisonnables du DFG, et ce même en présence de 20 % de bruit.

4.4 Discussion et conclusion

Le modèle bicompartimental présentant le cortex comme une combinaison d'un compartiment glomérulaire et d'un compartiment tubulaire a été décrit en détail. Une description mathématique par équations différentielles en a été donnée. La solution de ces équations différentielles permet d'exprimer la concentration dans la ROI corticale en fonction de la concentration dans l'aorte et des différents paramètres d'ajustement. De plus, l'ajustement des données à partir de plusieurs valeurs initiales constitue une technique d'ajustement robuste et fiable, comme vérifié par simulation. Une étude numérique fondée sur une modélisation des courbes de concentration dans l'aorte et dans le cortex a permis d'étudier l'effet du bruit sur la valeur du DFG calculé. Nous avons démontré que la méthode converge vers des valeurs raisonnables de DFG, même en présence de courbes bruitées. Dans la littérature, plusieurs équipes ont évalué le DFG en ajustant leurs courbes de concentration sans évaluer la robustesse des méthodes employées alors que l'on sait que ces techniques d'ajustement sont très sensibles au bruit surtout si le nombre de paramètres à ajuster dépasse les trois.

Chapitre 5

Conversion de l'intensité de signal en concentration

Chapter 5

Conversion de l'intensité de signal en concentration

5.1 Introduction

La précision de la mesure du DFG est directement dépendante de la précision de la conversion de l'intensité de signal (IS) en concentration de Gd ([Gd]), et cela est important, non seulement pour les reins mais aussi pour la fonction d'entrée artérielle. Cette conversion de signal en [Gd] dépend beaucoup de la séquence dynamique utilisée. Dans notre cas, la séquence SR-Flash présentée dans le chapitre 3 sera utilisée. Deux méthodes de conversion d'IS en [Gd] sont présentées dans ce chapitre. Ces deux méthodes sont fondées sur l'équation analytique de la séquence SR-Flash.

5.2 Première méthode de conversion

Les lignes centrales du plan du Fourier sont responsables du contraste de l'image. L'IS au centre du plan de Fourier représente donc le niveau global de signal dans l'image, ce qui justifie notre choix d'utiliser le codage de phase centré dans notre séquence dynamique. En effet, dans la séquence SR-FLASH présentée en figure 5.1, l'IS provenant de la FLASH, $S(FL)$, peut s'exprimer par l'équation analytique suivante :

$$S(FL)[0] = S(T_P)[0] \frac{\left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_{10}}\right)\right) exp\left(\frac{-T_E}{T_{2_0}^*}\right) sin\alpha}{\left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_{10}}\right) cos\alpha\right)} \tag{5.1}$$

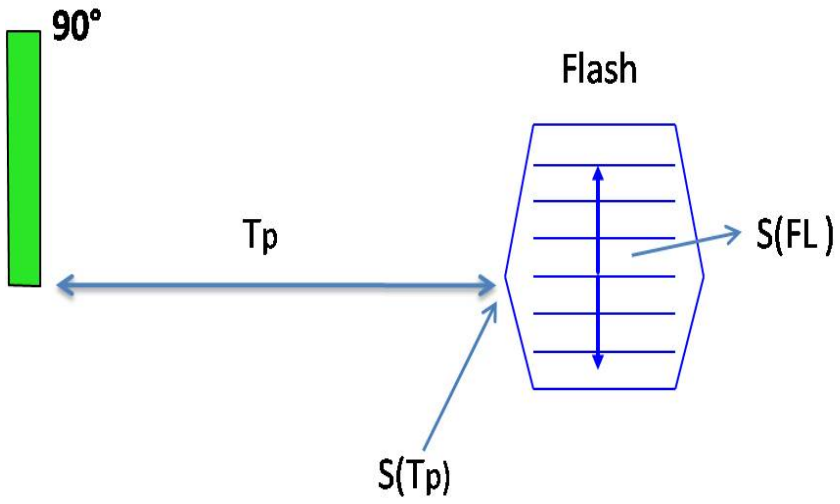


Figure 5.1: Représentation de la Séquence SR-FLASH

avec

$$S(T_P)[0] = S_0\left(1 - exp\left(-\frac{T_p}{T_{10}}\right)\right) \tag{5.2}$$

où $S(FL)[0]$ est l'IS en l'absence du produit de contraste, $S(T_P)[0]$ est l'IS (donné par l'équation 5.2) après le temps préparatoire (juste avant l'application de la FLASH (cf. Fig. 5.1). S_0 est une constante qui dépend de la densité de protons et du gain du récepteur, α est l'angle de bascule, T_R et T_E sont respectivement les temps de répétition et d'écho de la séquence FLASH, T_p est le temps de préparation, T_{10} le temps de relaxation longitudinale en l'absence du Gd et $T^*_{2_0}$ le temps de relaxation transversal apparent en l'absence du Gd. A la suite de l'administration des chélates de Gd, le temps de relaxation longitudinale en présence du Gd est exprimé par les équations suivantes :

$$\frac{1}{T_{1_{Gd}}} = \frac{1}{T_{10}} + r_1[Gd] \tag{5.3}$$

$$\frac{1}{T_{2^*_{Gd}}} = \frac{1}{T^*_{2_0}} + r_2[Gd] \tag{5.4}$$

où $T_{1_{Gd}}$ et $T^*_{2_0}$ sont respectivement les temps de relaxations logitudinale et transversale apparents en présence du Gd. $r_1 = 3.7\,sec^{-1}.mmol^{-1}.l$ [28] et $r_2 = 4\,sec^{-1}.mmol^{-1}.l$ [73] sont respectivement les relaxivités longitudinale et transversale et [Gd] la concentration locale du Gadolinium.

Par conséquent, le signal théorique en présence du Gd est donné par :

$$S(Fl)[Gd] = S_0 \left(1 - exp\left(-\frac{T_p}{T_{10}}\right) exp\left(r_1 T_p [Gd]\right)\right) \frac{\left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_{10}}\right) exp\left(-r_1 T_R [Gd]\right)\right) exp\left(\frac{-T_E}{T_{2_0}^*}\right) exp\left(-r_2 T_E [Gd]\right) sin\alpha}{\left(1 - exp\left(\frac{-T_R}{T_{10}}\right) exp\left(-r_1 T_R [Gd]\right) cos\alpha\right)} \quad (5.5)$$

où $S(FL)[Gd]$ est l'IS en présence du produit de contraste. Notons que nous avons pris en considération l'effet de T_2^* sur le signal. Le gain du récepteur est constant pendant toute l'acquisition (avant et après injection) En faisant le rapport de l'IS en présence et en absence de Gd, on peut éliminer T_{20}^* via le terme $S_0 exp\left(\frac{-T_E}{T_{20}^*}\right)$ pour aboutir à l'équation suivante :

$$\frac{S(FL)[Gd]}{S(FL)[0]} = \frac{(1 - exp\,(-T_i/T_1)\, exp\,(-T_i\, r_1\, x))}{(1 - exp\,(-T_i/T_1))} \frac{(1 - exp\,(-T_R/T_1)\, exp\,(-T_R\, r_1\, x))}{(1 - exp\,(-T_R/T_1))} \frac{(1 - exp\,(-T_R/T_1)\,\cos(\alpha))}{(1 - exp\,(-T_R/T_1)\, exp\,(-T_R\, r_1\, x)\cos(\alpha))} exp\,(-T_E\, r_2\, x), \quad (5.6)$$

où l'on a noté $[\mathrm{Gd}] = x$. Les inconnues dans l'équation (5.6) sont les x (les concentrations) et le temps de relaxation longitudinale T_{10} en l'absence du produit de contraste. Pour la conversion du signal dans l'aorte, le T_{10} est remplacé par le temps de relaxation longitudinale dans l'aorte ($T_{10_{aorte}}$) alors que pour la conversion des signaux dans le cortex droit et gauche le T_{10} est remplacé par le temps de relaxation longitudinale dans le cortex ($T_{10_{cortex}}$) droit et gauche. Ces valeurs de T_{10} sont déterminées à l'aide de la séquence IR-FLASH (cf. 3). Les valeurs de la concentration x_i du Gd seront donc calculées à partir des données expérimentales, les signaux en absence et en présence du gadolinium notés respectivement $S[0]$ et $S[Gd]$. Notons que la valeur de $S[0]$ expérimentale représente l'IS moyenne en l'absence du Gd (la moyenne de la ligne de base). Pour trouver les valeurs de x_i, il suffit de résoudre un système de n (nombre de points expérimentaux) équations à n inconnues fondés sur l'équation suivante :

$$\frac{S(FL)[x]}{S(FL)[0]} - \frac{S[x]}{S[0]} = 0.$$

.

La technique de conversion proposée est simple et rapide. Elle nécessitera cependant la connaissance du temps de relaxation longitudinale en l'absence de Gd. Pour la conversion de l'intensité du signal dans le cortex, la mesure du temps de relaxation longitudinale $T_{10_{cortex}}$ est nécessaire. Nous étudions donc par la suite l'effet de ce paramètre sur la valeur du DFG estimé.

5.3 Effet de l'incertitude sur $T_{10_{cortex}}$ sur le DFG

Les courbes de variation temporelle de concentrations étant obtenues à partir des courbes de variation temporelle d'IS, une mauvaise conversion de l'IS en concentration peut aboutir à des estimations erronnées du DFG. Or, la conversion de l'IS en concentration dans le cortex dépend du temps de relaxation longitudinale dans le cortex (en l'absence du Gd) ($T_{10_{cortex}}$). L'objectif de cette partie est donc d'étudier l'impact de la variation de la valeur de base $T_{10_{cortex}}$ sur la valeur du DFG estimé. Dans la première méthode de conversion, un temps de relaxation longitudinale $T_{10_{cortex}}$ moyen est mesuré à l'aide de la séquence IR-FLASH pour chaque rein, tout en supposant que le cortex se caractérise par un T_{10} unique en première approximation. Mais cette approximation n'est pas très raisonnable car le cortex est composé de sang et de tissu rénal.

Si nous partons de courbes typique de rapport d'IS (cf. Fig. 5.2), nous pouvons étudier l'effet de la variation de $T_{10_{cortex}}$ sur la valeur du DFG calculé. A cette fin, pour chaque vari-

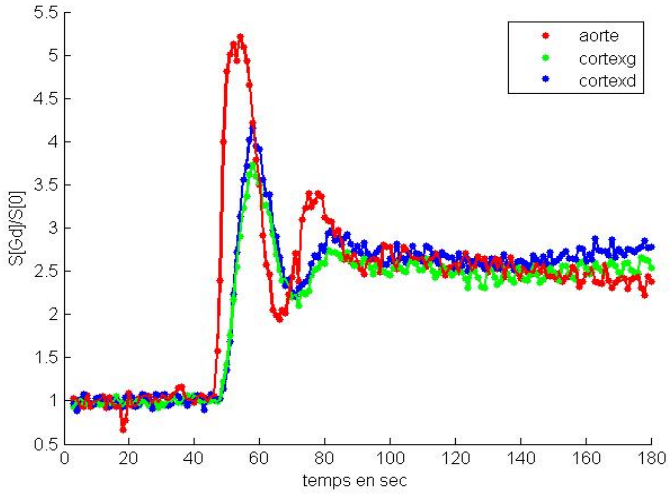


Figure 5.2: Exemple de variation temporelle du rapport de signal (en présence et en absence du Gd) dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert)

ation, nous effectuons la conversion du signal en concentration (en utilisant la méthode de conversion décrite dans le paragraphe 5.2) et nous calculons le DFG du cortex en utilisant la technique d'ajustement par modèle bicompartimental (cf. paragraphe 4.2.1). Par la suite, nous traçons l'erreur relative du DFG en fonction de l'erreur relative du $T_{10_{cortex}}$ (cf. Fig. 5.3). Nous remarquons que, si nous sous-estimons la valeur de la relaxation longitudinale $T_{10_{cortex}}$ de 10%

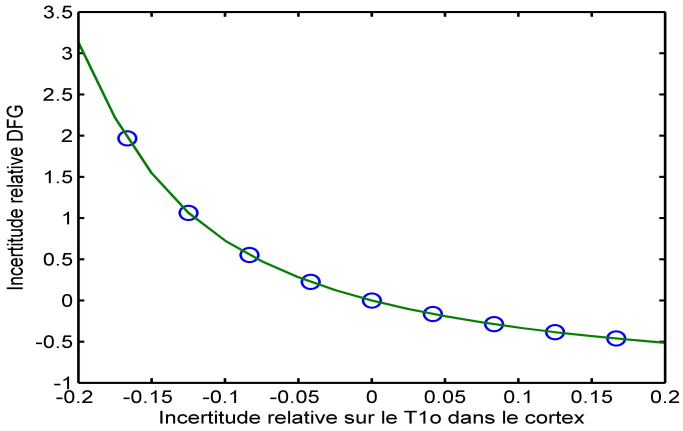


Figure 5.3: Incertitude relative du DFG en fonction de l'erreur relative sur le $T_{10_{cortex}}$.

et plus , nous obtenons une incertitude relative supérieure à 50% sur la valeur du DFG. Pour pallier ce problème, nous proposons une technique de conversion d'IS en concentration qui soint indépendante de $T_{10_{cortex}}$.

5.4 Deuxième méthode de conversion

Dans la méthode proposée dans le paragraphe 5.2, la conversion d'IS en concentration était fondée sur le rapport de signal en présence et en absence de Gd ainsi que sur l'équation analytique de la séquence SR-Flash (cf. équation 5.6). Cette méthode imposait la connaissance précise de la valeur de $T_{10_{cortex}}$. Dans notre nouvelle proposition, nous essayons d'éliminer ce problème sachant que le cortex est composé de sang et de tissu rénal. L'IS (acquise par la séquence SR-Flash) dans le cortex en l'absence de Gd, peut être exprimé par :

$$S(FL)[0]_{cortex} = fr \times S(FL)[0]_{sang} + (1 - fr) \times S(FL)[0]_{tissu}, \tag{5.7}$$

où $S(FL)[0]_{cortex}$ représente l'IS dans le cortex en absence du Gd, fr est la fraction de sang dans le cortex, $S(FL)[0]_{sang}$ est l'IS dans le sang du cortex en absence du Gd et $S(FL)[0]_{tissu}$ l'IS dans le tissu cortical en absence du Gd. En présence du Gd, la variation de l'IS dans le cortex est due uniquement à la variation de l'IS dans le sang du cortex, l'IS dans le tissu restant contante en $1^{\text{ère}}$ approximation (pas de diffusion extravasculaire du Gd). L'IS (acquise par la séquence SR-Flash) dans le cortex peut alors être exprimée par :

$$S(FL)[Gd]_{cortex} = fr \times S(FL)[Gd]_{sang} + (1 - fr) \times S(FL)[0]_{tissu}, \tag{5.8}$$

où $S(FL)[Gd]_{cortex}$ représente l'IS dans le cortex en présence du Gd, fr est la fraction du sang dans le cortex, $S(FL)[Gd]_{sang}$ est l'IS dans le sang du cortex en présence du Gd. Notons que f_r est différent de f_a utilisé dans les paramètres du modèle compartimental (cf. paragraphe 4.2), f_a étant la fraction volumique de plasma sanguin dans la ROI corticale.

Rappelons que dans les équations (5.5) et (5.1), $S(FL)[Gd]$ ne dépend que de la concentration de Gd et du temps de relaxation longitudinal T_{10} ($T_{10_{aorte}}$ pour l'IS dans l'aorte et $T_{10_{cortex}}$ pour l'IS dans le cortex) et que $S(FL)[0]$ ne dépend que du temps de relaxation longitudinal T_{10} ($T_{10_{aorte}}$ pour l'IS dans l'aorte et $T_{10_{cortex}}$ pour l'IS dans le cortex). En se fondant sur l'équation (5.8) et sur ces différents rappels, il suffit de faire la différence $S(FL)[Gd]_{cortex} - S(FL)[0]_{cortex}$, pour éliminer le $S(FL)[0]_{tissu}$ qui dépend du $T_{10_{cortex}}$ dans le tissu cortical. Cette différence ne dépend plus alors que de la concentration du Gd, du $T_{10_{aorte}}$ (dans le sang) et des fr. Elle n'est pas cependant suffisante car nous ajoutons une autre inconnue qui n'est autre que la fraction de sang dans le cortex (fr), sachant que le $T_{10_{aorte}}$ (dans le sang) est déterminé par la séquence IR-FLASH. Pour éliminer le fr, il suffit alors de faire le rapport suivant :

$$\frac{S(FL)[Gd_{i+1}] - S(FL)[Gd_i]}{S(FL)[Gd_i] - S(FL)[0]}, \tag{5.9}$$

$S(FL)[Gd_i]$ et $S(FL)[Gd_{i+1}]$ représentant l'IS aux points i et i+1 respectivement, et $S(FL)[0]$ étant l'IS en absence du Gd. Ce rapport (cf. équation 5.9) ne dépend que d'une seul variable, la concentration du [Gd], sachant que le T_{10} du sang ($T_{10_{aorte}}$) est déterminé par la séquence IR-FLASH. Ainsi, Les valeurs de la [Gd] seront-elles calculées à partir des données expérimentales, les signaux en absence et en présence du gadolinium notés respectivement $S[0]$ et $S[Gd]$. La valeur de $S[0]$ sera expérimentalement représentée par l'IS moyenne en l'absence du Gd (la moyenne de la ligne de base). Il suffit alors de résoudre un système de n (nombre de points expérimentaux) équations à n inconnues fondé sur l'équation suivante :

$$\frac{S(Fl)[x_{i+1}] - S(Fl)[x_i]}{S(Fl)[x_i] - S(Fl)[0]} - \frac{S[x_{i+1}] - S[x_i]}{S[x_i] - S[0]} = 0, \tag{5.10}$$

où l'on a noté $[\mathrm{Gd}] = [x]$. Ce système dépend des n inconnues x_i.

5.5 Discussion et conclusion

Deux méthodes de conversion de signal en [Gd] ont été proposées dans ce chapitre. La première est fondée sur le rapport des IS en présence et en absence de Gd et sur l'équation anlytique de la séquence dynamique SR-FLASH. Cette méthode est simple, rapide et robuste mais nécessite la mesure exacte du temps de relaxation longitudinal en l'absence de Gd dans l'aorte et dans le

cortex. Or nous avons étudié l'effet de la relaxation longitudinale dans le cortex (en l'absence de Gd) sur les valeurs du DFG estimé, et nous avons tracé l'erreur relative sur le DFG en fonction de celle sur $T_{10_{cortex}}$. Nous avons démontré qu'une sous estimation de la valeur de $T_{10_{cortex}}$ peut engendrer des valeurs inexactes du DFG (supérieur à 50 % d'erreur). A notre connaissance, personne dans la littérature n'a étudié l'effet de ce temps de relaxation $T_{10_{cortex}}$ sur le DFG estimé. Pour éviter cette incertitude, nous avons proposé une technique de conversion de signal en concentration indépendante de la valeur du $T_{10_{cortex}}$. Cette denière est fondée sur le rapport de la différence des signaux (cf l'équation 5.4) et sur l'équation analytique de la séquence dynamique utilisée.

Ces deux méthodes sont utilisées et comparées pour nos expériences d'évaluation du DFG sur des sujets humains qui sont pésentées dans le chapitre suivant.

Chapitre 6

Evaluation du DFG chez 5 sujets

Chapter 6

Evaluation du DFG chez 5 sujets

6.1 Introduction

Le taux de filtration glomérulaire (DFG) est un indice quantitatif parmi les plus utiles de la fonction rénale et il est utilisé en clinique comme méthode de référence pour les études de dysfonction rénale [49]. Le rehaussement dynamique du contraste par IRM est de plus en plus utilisé pour l'évaluation des paramètres de filtration rénale. Comme nous l'avons déjà précisé au chapitre 4, le DFG sera évalué en utilisant la méthode de cinétique intrarénale de Gd. Il sera donc quantifié à partir des données de contraste dynamique en utilisant le modèle bicompartimental décrivant le comportement physiologique du rein (décrit dans le chapitre 4). L'analyse des données d'IRM est très complexe et influencée par de multiples facteurs. Parmi ces facteurs, la précision et la fiabilité de conversion de l'Intensité du Signal (IS) en concentration locale d'agent de contraste représentent la base pour l'estimation du DFG à partir des données dynamiques. La précision de la mesure du DFG est en effet directement dépendante de la précision de la conversion du signal en concentration, et cela est important non seulement pour les reins, mais aussi pour la fonction d'entrée artérielle. Cette conversion de signal depend elle même de plusieurs facteurs:

- Le choix des séquences d'impulsions IRM
- L'effet T_2^* lié à la concentration de l'agent de contraste
- Le problème posé par le risque de Fibrose Néphrogénique Systémique (FNS), lié à l'injection de fortes doses de chélates de Gadolinium.
- La correction des mouvements.

Pour surmonter ces problèmes, nous proposons d'utiliser la séquence dynamique décrite au chapitre 3. Elle servira pour l'acquisition des images dynamiques lors du passage du produit du contraste dans le rein. Les caractéristiques de cette séquence nous permettront d'utiliser le quart d'une dose standard ($0,025 mmol/kg$) de produit de contraste (ProHance® Gadoteridol). De plus, nous proposons une méthode simple et robuste pour la correction partielle des mouvements. En outre, nous traitons les données dynamiques par les deux méthodes de conversion de l'IS en [Gd] (fondées sur l'équation dérivée de la séquence SR-FLASH, cf. chapitre 3). Enfin, les courbes de rehaussement de contraste obtenues à partir des deux méthodes sont analysées avec le modèle à deux compartiments (cf. paragraphe 2.4.1)proposé initialement par [54] (cf. Fig. 6.1) fondé sur les régions du seul cortex afin d'estimer les paramètres de filtration. L'objectif de ce chapitre est donc d'évaluer le taux de filtration glomérulaire chez 5 sujets humains sans pathologie rénale connue, de comparer les deux méthodes de conversion de signal en [Gd] et d'analyser les résultats obtenus.

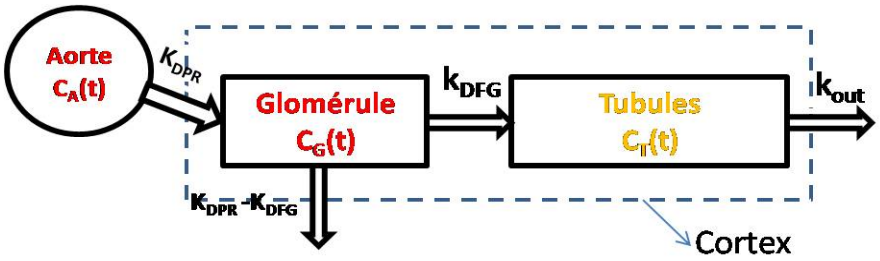


Figure 6.1: Modèle à deux compartiments avec sortie tubulaire. C_A est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; C_G et C_T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; k_{DPR} est le flux entrant dans les glomérules représentant le débit plasmatique rénal ; k_{DFG} et k_{out} représentent respectivement le flux entrant et sortant des tubules. k_{DFG} représente le débit de filtration glomérularire.

6.2 Matériel et méthodes

6.2.1 Sujets

Le protocole est appliqué à cinq sujets humains (âgés de 25 à 35 ans) ayant une fonction rénale normale et sans maladie rénovasculaire connue ou soupçonnée, qui sont adressés à l'hôtpial Lapeyronie pour un examen d'IRM «injecté» dans la région abdominale. Nous avons profité de

cette injection pour évaluer la filtration glomérulaire, le fonctionnement de leurs reins pouvant être considéré comme normal (non pathologique).

6.2.2 Protocole et matériel d'imagerie

Les examens d'IRM ont été réalisés sur un appareil IRM 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, France). Une coupe transversale au niveau central des reins a été acquise de façon dynamique chez ces 5 sujets à fonction rénale normale. Une série dynamique de 180 images a été obtenue (une image par cycle cardiaque) en utilisant la séquence dynamique SR-FLASH (cf. paragraphe 3.1.1 du chapitre 3) avant, pendant et après injection en bolus du produit de contraste ($0,025 mmol/kg$, ProHance® Gadoteridol). Cette séquence, que nous avons implémentée en utilisant le logiciel IDEA de Siemens (Integrated Development Environment for Application), se compose d'une «préparation T_1 » impulsion de 90° non selective suivie d'un temps de préparation ($T_p = 100ms$) (pour le choix de T_p cf. paragraphe 3.3.4 du chapitre 3) et d'un train de faibles angles d'excitation pour l'acquisition des images (au moyen d'une séquence FLASH rapide), le tout au sein d'un cycle cardiaque. La séquence utilise le codage de phase centré. Le contraste de l'image est ainsi déterminé dès le début de la période d'acquisition ($\sim$ 100 ms post saturation). Pour la réception du signal, une matrice de 4 antennes réceptrices indépendantes et 4 éléments de la matrice d'antenne dédiée pour l'imagerie de la colonne vertébrale ont été utilisés. Les paramètres suivants ont été choisis: épaisseur de coupe 7 mm, angle de bascule de 15°, temps d'écho T_E 2,2 ms, temps de repetition T_R 4.3 ms et matrice de 128 x 102. Les patients ont été invités à respirer doucement pendant l'acquisition des images dynamiques pour minimiser les artéfacts dûs aux mouvements respiratoires. Une dose de $0.025 mmol/kg$ de ProHance® Gadoteridol (Laboratoire d'imagerie Bracco, France) a été injectée par voie intraveineuse avec un débit de 4 ml/s, suivie d'une injection de 20 ml de sérum physiologique avec le même débit. Un injecteur automatique (Spectries MR Injecteur SOM 200F) a été utilisé. L'acquisition des images a débuté 30 s avant l'injection de produit de contraste pour permettre l'acquisition d'images en l'absence du produit de contraste (ces données initiales étant nécessaires dans les méthodes de conversion que nous proposons).

6.2.3 Synchronisation cardiaque

Pour la synchronisation cardiaque, des électrodes spécifiques à l'IRM ont été utilisées : le cable comporte 3 électrodes qui sont fermement collées sur le thorax (positionnées selon les consignes de Siemens). Pour la sécurité du patient, on isole les fils de la peau à l'aide de

tissu ou sopalin. De plus, pour éviter tout problème de courant induit et d'échauffement, le croisement des fils est interdit (pour ne pas créer de boucles de courant). Les électrodes sont parfois repositionnées jusqu'à l'obtention d'un bon tracé cardiaque. On a utilisé la méthode de synchronisation prospective (l'acquisition est déclenchée par la détection de chaque onde R, cf . Fig. 6.2 et Fig. 6.3). L'acquisition des images s'effectue donc en fin de diastole, période pendant laquelle le coeur subit le moins de mouvements (les fenêtres d'acquisition sont comprises dans chaque intervalle RR, cf. Fig. 6.3).



Figure 6.2: Représentation de l'onde R-R dans un ECG (Electro Cardio gramme)

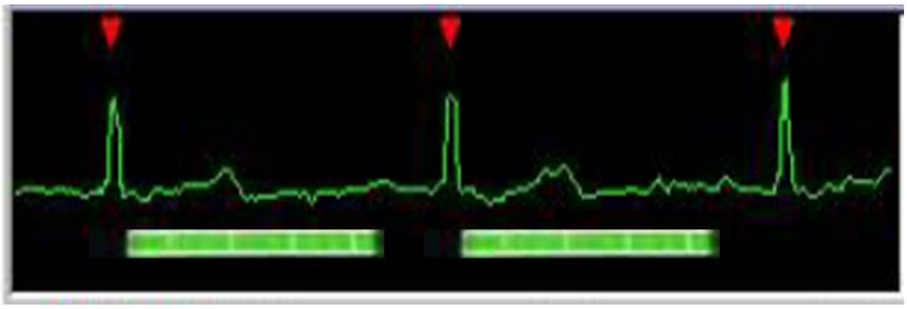


Figure 6.3: Synchronisation prospective : les fenêtres d'acquisition en vert sont comprises dans chaque intervalle R-R

6.2.4 Régions d'interêt et correction des mouvements

Les données sont exportées en format DICOM puis importées sous Matlab 6.5 (Mathworks; release 13) pour le post traitement. Afin de générer des courbes d'IS en fonction du temps sur le rein, des régions d'interêt sur le cortex gauche et droit (cf. Fig. 6.4) ont été établies manuellement à l'aide d'une routine (fondée sur la fonction «ROIPOLY» de Matlab) que nous avons developpée. Pour déterminer la fonction d'entrée artérielle, une région d'interêt artérielle (cf.

Fig. 6.4) est traçée à l'intérieur de l'aorte abdominale. Toutes les régions d'intérêt sont d'abord traçées sur l'image qui a montré le maximun de contraste (sur l'image prise pendant la phase vasculaire lorsque le rehaussement du cortex rénal est maximal), puis recopiées dans toutes les autres images. Mais, sachant que nos images dynamiques ont été acquises en respiration li-

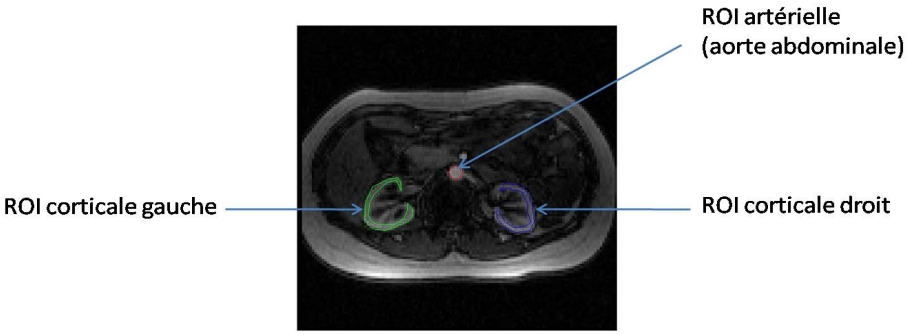


Figure 6.4: Régions d'intérêt : 3 régions d'intérêt sont positionnées, l'une sur l'aorte, les deux autres sur le cortex droit et le cortex gauche

bre, le positionnement des régions d'intérêt a dû être corrigé dans les séries dynamiques. Une routine matlab supplémentaire a été ajoutée au programme de régions d'interêt précédent afin de corriger ces mouvements. En effet, connaissant les coordonnées de chaque région traçée, nous avons deplacé automatiquement la position de la région d'intérêt (sur chaque image de la dynamique) dans plusieurs sens de l'espace (le pas de déplacement étant fixé à 3 pixels) afin de rechercher la position donnant le maximun de signal. Cette position est celle qui a été prise afin de compenser les décalages. Les courbes d'IS en fonction du temps ainsi générées ont été enregistrées. Un exemple de correction de mouvement est présenté dans la figure (cf. Fig. 6.5)

6.2.5 Conversion de l'intensité du signal en concentration de Gd

Deux méthodes de conversion de signal en concentration sont utilisées pour traiter les données dynamiques. La première méthode nécessite la connaissance du temps de relaxation longitudinal, dans le sang pour l'IS dans l'aorte et dans le cortex rénal pour l'IS dans le cortex rénal (cf. paragraphe 5.2). La deuxième méthode nécessite seulement la connaissance du temps de relaxation longitudinal dans le sang en absence de Gd, utilisé aussi bien pour l'IS dans l'aorte que dans le cortex. Les temps de relaxation longitudinale ($T_{1_{0_{aorte}}}$ et $T_{1_{0_{cortex}}}$) sont mesurés à l'aide de la séquence IR-FLASH développée sous IDEA (cf. paragraphe 3.1.2). Cette séquence utilise une impulsion non sélective de 180° suivi d'un train de faibles angles d'excitation pour l'acquisition des images. Notons que cette séquence utilise le codage de phase centré, le

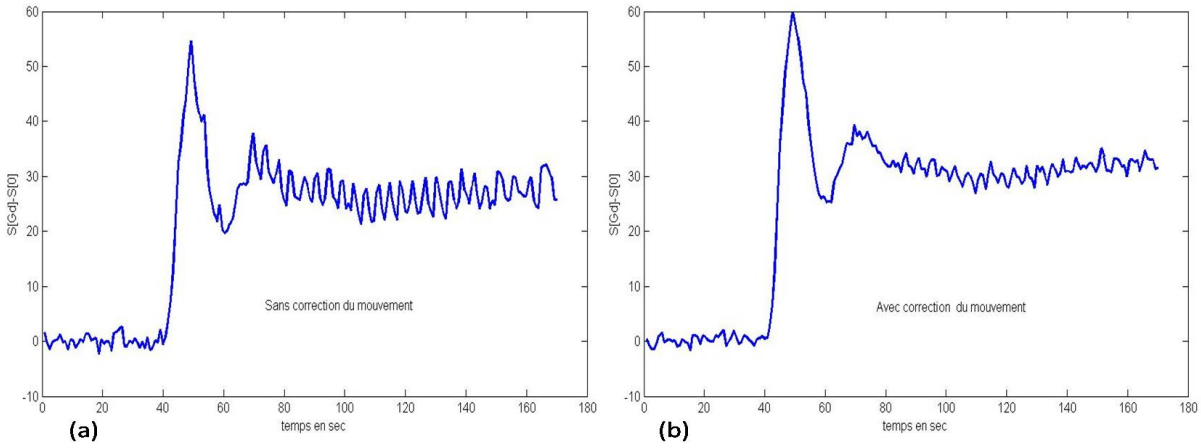


Figure 6.5: Evolution temporelle de l'intensité moyenne de signal sur une région d'intérêt corticale, rapportée sans correction de mouvement (a) et avec (b)

contraste de l'image étant déterminé au début de la période d'acquisition. Les paramètres d'imagerie suivants ont été utilisés T_R/T_E 4.5/2.3 msec, angle de bascule 10°; une seul coupe coronale, épaisseur de coupe 10 mm, champ de vue $100 \times 229\ mm^2$, matrice 100×192 (codage de phase $\times$ codage de fréquence). Les T_i varient entre 100 ms et 6000 ms. Les valeurs de T_{1_0} dans le sang et dans le cortex sont obtenues en ajustant les signaux vs temps d'inversion par l'équation suivante :

$$S = M_0(1 - 2exp(-T_i/T_{1_0})) \tag{6.1}$$

avec, comme paramètres d'ajustement, M_0 et T_{1_0} représentant respectivement l'aimantation à l'équilibre et le temps de relaxation longitudinale.

6.2.6 Ajustement des courbes de concentrations

Le modèle compartimental présenté dans la figure 6.1 fournit quatre paramètres : la fraction de volume vasculaire rénal, $f_a$en ml/100 ml, le DFG en ml/min/100 ml (déduit à partir de k_{DFG} en s^{-1}, le taux de sortie des tubules k_{out} en s^{-1} convertie en ml/min/100 ml, le débit plasmatique rénal *DPR* en ml/min/100 ml déduit à partir de k_{DPR} en s^{-1} (cf. chapitre 4). Ces paramètres peuvent être obtenus au moyen de la technique d'ajustement que nous avons développée (cf. paragraphe 4.2.1). Cette technique est fondée sur l'algorithme d'ajustement non linéaire de Levenberg et Marquadt. Rappelons qu'au lieu de faire l'ajustement des données avec un choix fixe de valeurs initiales, nous avons choisi de répéter l'ajustement pour plusieurs choix de valeurs initiales, ce qui permet d'obtenir plusieurs «convergences» vers la solution ;

seule celle qui minimise l'erreur quadratique a été conservée. De plus, pour vérifier la qualité de l'ajustement, nous avons calculé l'erreur quadratique moyenne normalisée («NRMSD» où «Normalized Root Mean Square Deviation »), exprimée par la formule suivante :

$$NRMSQ = \frac{\sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(Exp_i - Theo_i)^2}}{Exp_{max} - Exp_{min}} \tag{6.2}$$

où Exp représente une valeur expérimentale, $Theo$ une valeur théorique correspondante (valeur de l'ajustement), n est le nombre de points, Exp_{max} et Exp_{min} représentant les valeurs experimentales maximun et minimun respectivement.

6.3 Résultats

Les résultats sont présentés en quatres parties :

1. Les courbes de variations temporelles d'IS (le rapport des signaux $\frac{S[Gd](t)}{S[0](t)}$) obtenues après placement des régions d'intérêt sur l'aorte et les deux cortex et correction des mouvements.

2. Les temps de relaxation longitudinale (en l'absence du Gd) dans l'aorte et dans le cortex pour les cinq sujets, mesurés à partir des données de la séquence IR-FLASH.

3. Les courbes de variations temporelles des concentrations obtenues à partir des courbes d'IS (sur les trois régions d'intérêt) pour la première et la deuxième méthode de conversion du signal en concentration. Un exemple de carte de concentration tracée avec la première méthode de conversion de signal en [Gd] est également présenté.

4. Les ajustements des courbes à l'aide du modèle bicompartimental et les paramètres d'ajustement trouvés à partir des données de concentrations obtenues par la première et la deuxième méthode.

6.3.1 Courbes d'Intensité de Signal

La séquence SR-FLASH avec codage de phase centré nous a permis de mesurer le rehaussement intravasculaire du au bolus de Gd exactement au début de l'acquisition (amplitude maximale au centre du plan de Fourier). En outre, le choix d'un temps de préparation T_p optimun a permis d'augmenter au maximun l'amplitude du rehaussement pendant le transit du bolus. Cette stratégie a garanti un maximum de contraste entre le sang et les tissus environnants, une

résolution temporelle élevée et une bonne synchronisation cardiaque (1 image par battement cardiaque). Pour les trois régions d'interêt (cf. paragraphe 6.2.4), des courbes de rapport de signal en fontion du temps sont présentées sur la figure 6.6 (a) pour le premier sujet et sur la figure 6.6 (b) pour le deuxième sujet respectivement.

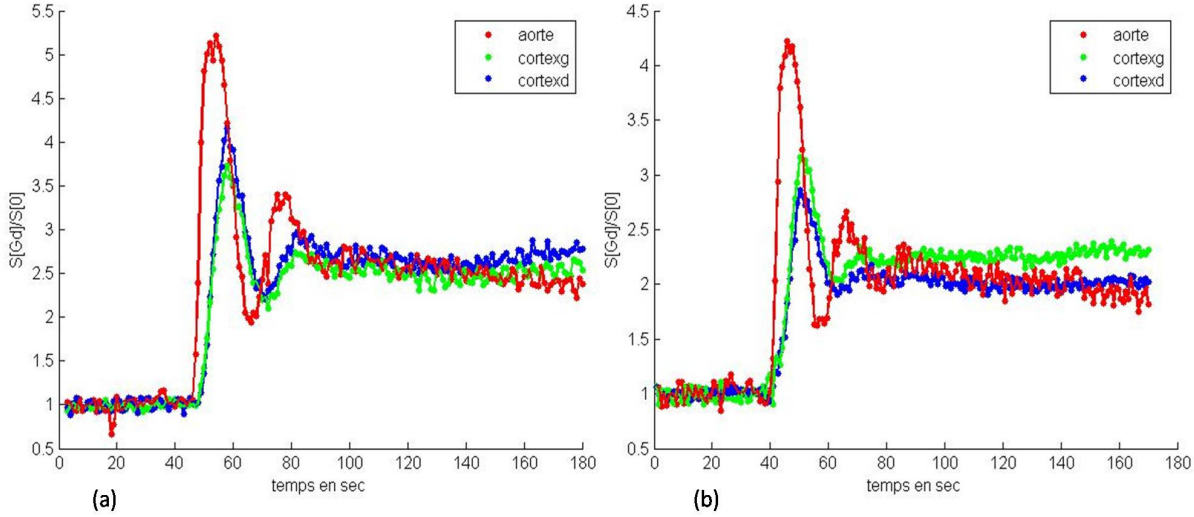


Figure 6.6: Variation temporelle du rapport de signal (en présence et en absence de Gd) dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) pour les sujets numéro 1 (a) et numéro 2 (b) . Ces courbes sont destinées à être converties en variation temporelle de la [Gd]

6.3.2 Temps de relaxation longitudinal en absence de Gd

Le tableau (TAB. 6.1) représente les différentes valeurs de T_{1_0} estimées à l'aide de la séquence IR-FLASH dans l'aorte et dans le cortex droit et gauche chez 5 sujets. $T_{1_{0_{aorte}}}$ et $T_{1_{0_{cortex}}}$ représentent respectivement le temps de relaxation longitudinal dans l'aorte et dans le cortex en l'absence de produit de contraste.

6.3.3 Courbes de concentration

Courbes de concentration obtenues à partir de la première méthode de conversion

Les courbes d'IS sont par la suite converties en courbes de concentration locale de Gd en utilisant la méthode de conversion décrite dans le paragraphe 5.2. La figure 6.7 (a,b) représente les variations de concentration pour les sujets 1 et 2.

Sujet	$T_{1_{0_{aorte}}}$ (en s)	$T_{1_{0_{cortex}}}$ droit (en s)	$T_{1_{0_{cortex}}}$ gauche (en s)
1	1.34	1.12	0.98
2	1.38	1.18	1.21
3	1.29	0.94	1.15
4	1.41	1.24	1.14
5	1.25	0.91	0.97
Moyenne $+/-$ DS.	1.334 $+/-0.065$	1.078 $+/-$ 0.146	1.090 $+/-0.108$

Table 6.1: Les valeurs du temps de relaxation logitudinal en absence de Gd dans l'aorte et dans le cortex (pour les 5 sujets)

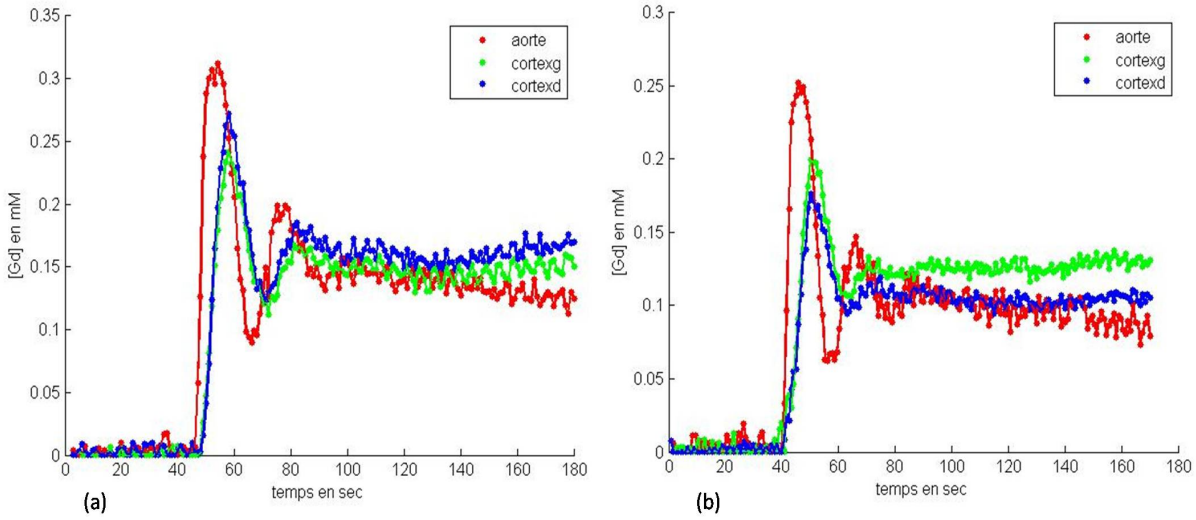


Figure 6.7: Variation temporelle de la [Gd] dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) pour les sujets numéros 1 (a) et numéro 2 (b).

Courbes de concentration obtenues à partir de la deuxième méthode de conversion

Les courbes d'intensité de signal sont converties en courbes de concentration locale du Gd en utilisant la méthode de conversion décrite dans le paragraphe 5.4. La figure 6.8(a,b) représente les variations de concentration pour les sujets 1 et 2. Les courbes de variation temporelle de la concentration obtenues à partir des deux méthodes serviront à evaluer le DFG de chaque rein en appliquant la méthode d'ajustement de Levenberg Marquadt sur le modèle bicompartimental présenté dans le paragraphe (4.2).

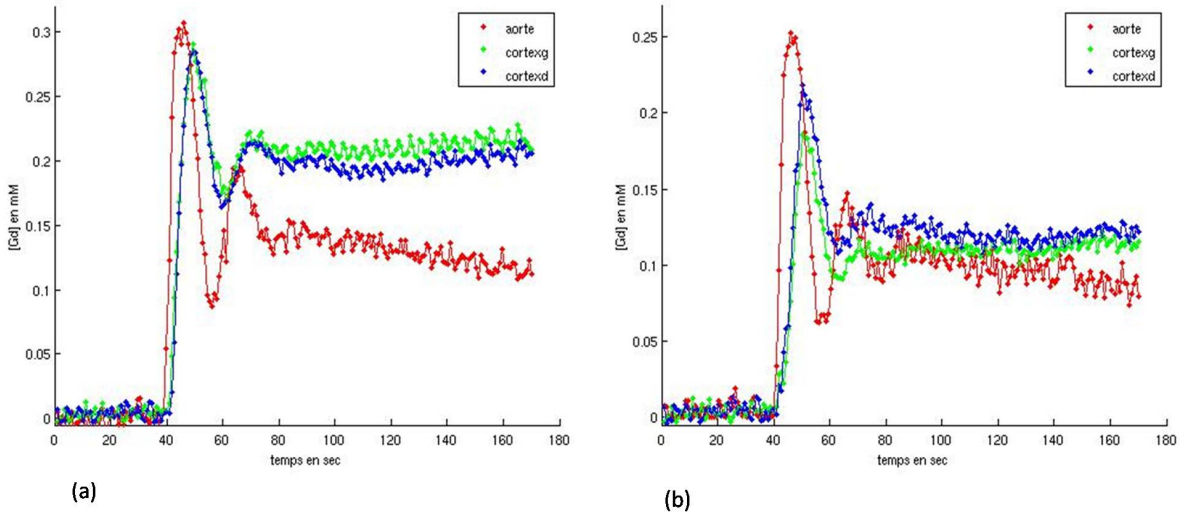


Figure 6.8: Variation temporelle de la [Gd] dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) pour le sujet numéro 1 (a) et pour le sujet numéro 2 (b).

6.3.4 Carte de concentration

La première méthode de conversion de signal en concentration est appliquée pixel à pixel sur l'image qui a montré le maximun de contraste (sur l'image prise pendant la phase vasculaire lorsque le rehaussement du cortex rénal est maximal). La figure 6.9 présente la carte de concentration sur les 2 reins, gauche et droit, pour le sujet numéro 1.

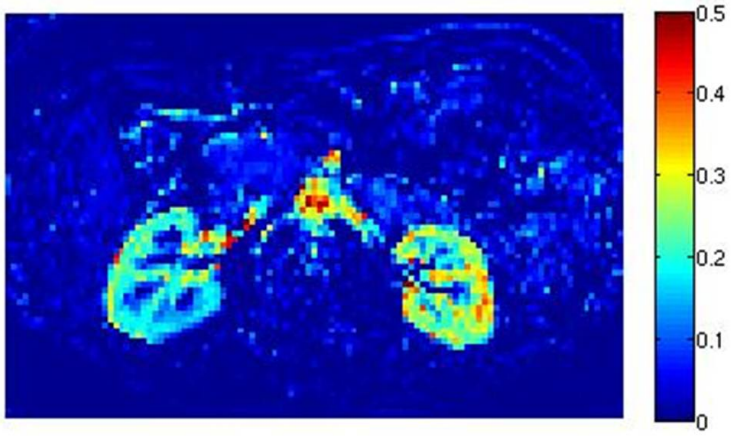


Figure 6.9: Carte de concentration sur les reins du sujet numéro 1 au moment du rehaussement maximun en produit de contraste

6.3.5 Ajustement des courbes éxpirementales

Les courbes de concentration dans le cortex droit et gauche de chaque patient sont ajustées par le modèle théorique décrit dans le paragraphe 4.2.1. Ce modèle mathématique fournit quatres paramètres : la fraction de volume vasculaire dans le cortex, f_a, le DFG, le DPR, le taux de sortie des tubules, k_{out}. Ce modèle permet en plus de l'estimation de DFG, la mesure d'un autre paramètre fonctionnel le débit plasmatique rénale *DPR*. L'estimation de *DPR* permet aussi l'évaluation quantitative du fonctionnement du rein.

Ajustement des courbes de concentrations obtenues à partir de la première méthode de conversion

Les figures 6.10 (a,b) et 6.11 (a,b), représentent les courbes d'ajustement de la variation de la concentration dans le cortex rénale gauche et droit des sujets 1 et 2. Les paramètres estimés pour chaque sujet dans les deux reins sont listés dans le tableau 6.2.

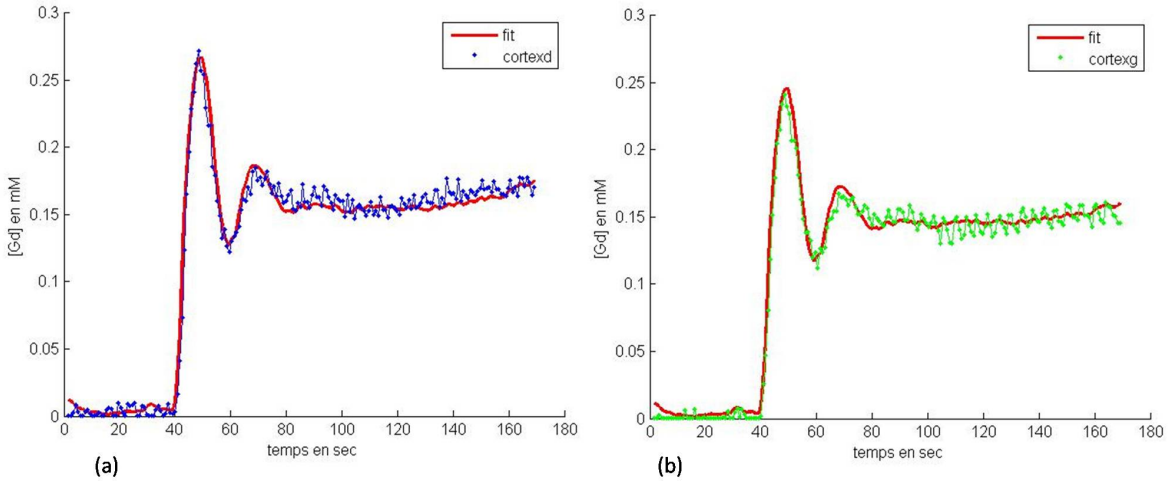


Figure 6.10: Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 1

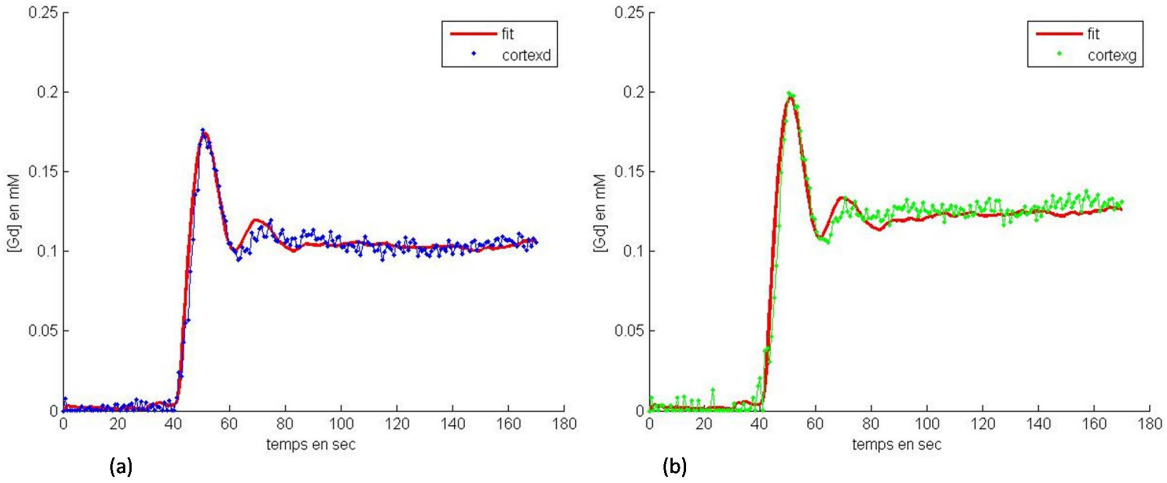


Figure 6.11: Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 2

	coté	DFG ml/min/100 ml	f_a ml/100 ml	*DPR* ml/min/100 ml	k_{out} ml/min/100 ml	NRMSD
1	G	35.61	27.40	243.48	52.81	3.21
1	D	29.42	37.56	307.53	78.23	2.38
2	G	36.08	25.78	185.20	84.12	4.31
2	D	28.43	38.56	332.41	50.31	4.23
3	G	25.27	33.35	346.43	54.46	3.56
3	D	26.46	32.07	285.30	72.35	5.23
4	G	21.61	35.08	270.12	90.32	4.34
4	D	28.22	29.61	204.48	51.45	4.12
5	G	39.51	29.13	241.14	55.86	3.78
5	D	27.38	38.57	281.39	66.30	5.32
Moy. $+/-$ DS.		29.79 $+/-$ 5.54	32.71 $+/-$ 4.68	269.75 $+/-$ 52.20	65.34 $+/-$ 14.85	
Incertitude relative en %		18.6	14.3	19.35	22.73	

Table 6.2: Les paramètres d'ajustement obtenues pour les 5 sujets (données traitées avec la première méthode de conversion)

Ajustement des courbes de concentrations obtenues avec la deuxième méthode

Les courbes de concentration dans les cortex droit et gauche de chaque patient sont ajustées par le modèle théorique décrit dans le paragraphe 4.2.1. Les figures 6.12 (a,b) et 6.13 (a,b) représentent les courbes d'ajustement de la variation de la concentration dans les cortex rénaux gauche et droit des sujets 1 et 2. Les paramètres estimés pour chaque sujet dans les deux reins sont listés dans le tableau 6.3.

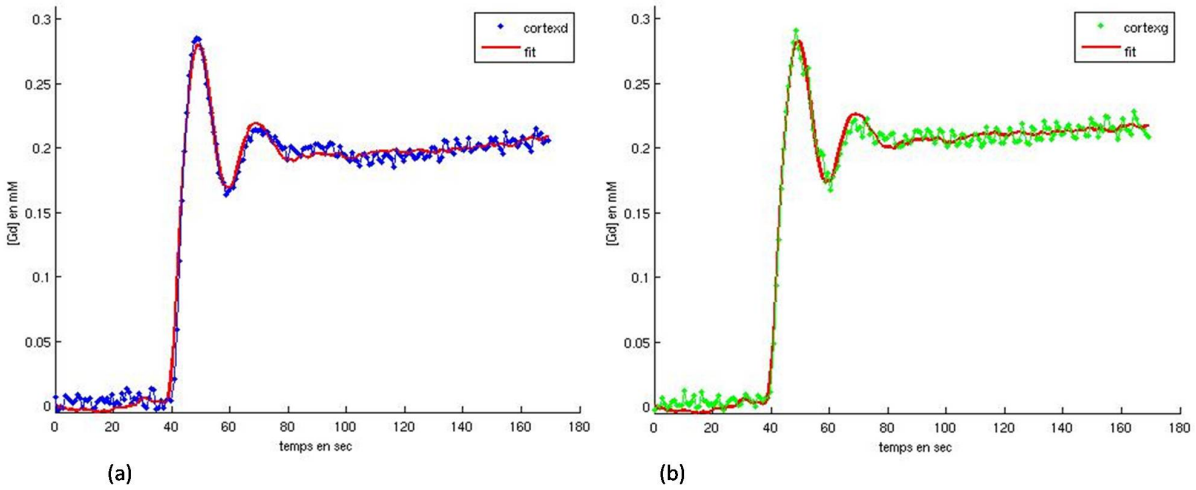


Figure 6.12: Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 1

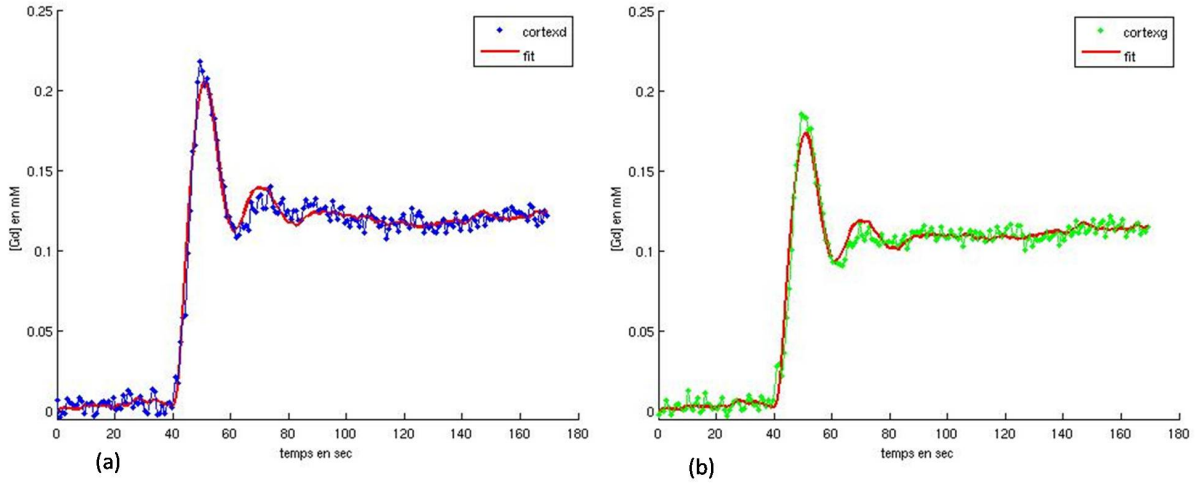


Figure 6.13: Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 2

	coté	DFG ml/min/100 ml	f_a ml/100 ml	DPR ml/min/100 ml	k_{out} ml/min/100 ml	NRMSD
1	G	39.51	28.31	244.05	45.60	3.15
1	D	37.52	29.51	258.55	90.21	2.28
2	G	39.02	24.78	181.84	72.34	4.14
2	D	36.13	40.26	331.81	61.82	4.27
3	G	28.17	32.25	306.94	51.10	3.57
3	D	30.26	33.71	304.60	96.16	5.54
4	G	25.61	32.18	231.62	78.13	4.25
4	D	32.12	31.16	218.41	57.20	4.62
5	G	42.17	28.14	205.70	49.85	3.98
5	D	32.48	37.75	268.11	57.34	4.96
Moy. $+/-$ DS.		34.29 $+/-$ 5.401	31.8 $+/-$ 4.6	255.16 $+/-$ 48.33	65.82 $+/-$ 17.44	
Incertitude relative en %		15.74	14.5	18.94	26.50	

Table 6.3: Les paramètres d'ajustement obtenues pour les 5 sujets (données traitées avec la deuxième méthode de conversion)

Dans les 2 cas, une bonne correspondance est trouvée entre les courbes mesurées et celles obtenues théoriquement avec le modèle à deux compartiments. Cette concordance entre les courbes ajustées et les données expérimentales a été évaluée par le «NRMSD » («Normalized Root Mean Square Deviation ») expliqué au paragraphe 4.2.1. Les valeurs de «NRMSD » sont exprimées en pourcentage et présentées dans la dernière colonne du tableau 6.2 et du tableau 6.3 pour chaque rein.

Si nous consiérons que dans la ROI de mesure corticale il existe fa % de glomérules, le reste étant le tissu tubulaire et qu'un rein normal pèse 150 g et que la masse volumique du tissu dans le rein est $\rho = 1.2$ g/ml, alors le DFG en ml/min sera donné par la formule suivante :

$$DFG(ml/min) = \frac{DFG(ml/min/100ml) \times 150/(100 \times 1.2)}{f_a/100} \tag{6.3}$$

Par exemple pour chaque DFG (en ml/min/100 ml) moyen obtenu à partir des deux méthode de conversion nous avons calculé son équivalent en ml/min : à partir de la première méthode $DFG = 113.87ml/min$ et à partir de la deuxième méthode DFG = 134.78 ml/min. Ces deux valeurs appartiennent à la gamme des valeurs de DFG chez un sujet normale.

6.4 Comparaison entre les résultats

Pour comparer les résultats obtenus à partir de la première et la deuxième méthode de conversion nous avons effectué un test de «Student» sur les valeurs de DFG obenues avec les deux méthodes. Nous avons remarqué qu'il n'y a pas de différence significative (p = 8.25 %) entre les deux méthodes, pour l'ensemble des reins (sans distinction entre gauche et droite). Ceci permet de déduire que l'élimination de $T_{1_{0_{cortex}}}$ dans la deuxième méthode n'a pas d'effet significatif sur les valeurs du DFG calculé et que la mesure de $T_{1_{0_{cortex}}}$ avec la séquence IR-FLASH est suffisante et satisfaisante dans la première méthode. Cependant, puisqu'il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes, la deuxième méthode permettant de s'affranchir de la mseure de $T_{1_{0_{cortex}}}$ présente l'avantage d'éliminer une inconnu et d'éviter ainsi de la mesurer.

De plus, nous avons effectué un test de «Student» pour comparer les valeurs de DFG droit et gauche pour chaque méthode. Dans la première méthode une probabilité p = 32.25% a été obtenue alors que dans la deuxième la propabilité était p = 74.85%. Dans les deux méthodes la différence du DFG mesuré entre les reins gauche et droit n'est donc pas significative. Vu que nous avons effectué l'estimation du DFG de chaque rein chez des sujets à fonctionnement rénal normal, il y a de forts chance que le fonctionnement rénal soit identique dans les deux reins ; les résultats de DFG obtenues à partir de la deuxième méthode semblent donc plus fiables.

6.5 Discussion et conclusion

La séquence dynamique utilisant le codage de phase centré avec un temps de préparation court a permis d'injecter une faible dose de Gd (4 ml ou $\sim$ 0,025 mmol/kg) ce qui est (d'avantage) suceptible de prévenir le développement éventuel d'une Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) associée à des fortes doses de Gd (cf. paragraphe 1.4). La mesure du DFG dépend non seulement de la [Gd] dans le cortex reinal, mais aussi de la [Gd] dans la fonction d'entrée artérielle, généralement mesurée à partir de l'aorte. La précision sur la mesure du DFG est donc directement liée à la précision de la conversion d'IS en concentration. Dans la première méthode de conversion, l'utilisation du rapport d'IS en présence et en absence de Gd, combinée à l'équation théorique décrivant la SR-FLASH avec codage de phase centré, conduit à une méthode de conversion au moins aussi robuste et rapide, sinon plus encore en comparaison des autres techniques de conversion. Dans la littérature, l'effet T_2^* a toujours été négligé, alors que dans notre méthode de conversion cet effet est pris en considération dans l'équation théorique de la séquence et éliminé par calcul. Dans plusieurs études [53, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63] la variation temporelle de l'IS est transformée en variation temporelle de [Gd] au moyen d'une

courbe de calibration mesurée «in vitro» ; cette courbe est obtenue en appliquant la séquence d'imagerie dynamique utilisée «in vivo » sur une batterie de tubes contenant différentes concentrations de *Gd*. Cette méthode est cependant sensible aux différences de remplissage d'antennes entre les études «in vivo» et «in vitro». Notre première méthode de conversion rapide fournit une conversion précise de SI en [Gd]. La deuxième méthode de conversion est fondée sur le rapport de la différence des signaux (cf l'équation 5.4) et sur l'équation analytique de la séquence dynamique utilisée. Elle fournit les mêmes avantages que la première méthode et un avantage supplémentaire, sa totale indépendance vis à vis du temps de relaxation longitudinal dans le cortex, $T_{1_{0_{cortex}}}$. La variation potentielle de ce dernier ayant une influence non négligeable sur la valeur du DFG estimée.

Le modèle utilisé nous a permis d'estimer, en plus du DFG, le DPR qui représente la perfusion dans le tissu rénal, paramètre aussi important pour l'évaluation objective du fonctionnement du rein. Il est donc possible d'evaluer la perfusion rénale (DPR) et le DFG au cours du même examen et à l'aide d'une seule routine de traitement. Les ajustements décrivent bien les données expérimentales et des valeurs de DFG appartenant à la gamme des valeurs de filtration chez un sujet sain ont été obtenues chez 5 patients avec un fonctionnement rénal pouvant être considéré comme normal. Ces résultats démontrent que l'ajustement des données avec plusieurs jeux de valeurs initiales est une procédure robuste et satisfaisante dans notre cas.

La rapidité de notre séquence dynamique nous a permis d'utiliser la synchronisation cardiaque pour compenser les effets de flux dans l'aorte. Sans cette compensation, le signal IRM dans l'aorte aurait été surestimé en raison des protons circulant, conduisant à une sous-estimation systématique du DFG calculé. La méthode simple de correction de mouvements a réduit d'un facteur 2 les fluctuations d'IS alors même qu'en raison de notre mode d'acquisition (2D transverse, 1 seul coupe), seul la correction des mouvements transversaux était possible. L'utilisation des données corticales pour l'estimation du DFG semble être acceptable car la filtration glomérulaire se produit principalement dans le cortex. Toutefois, il convient de garder à l'esprit que, en plus des régions vasculaire et tubulaire proximal, le rehaussement mesuré dans les ROI corticales contient également une contribution partielle provenant des régions du tubule distal et de la médullaire où pénètre le produit de contraste. Ceci peut être résolu par l'utilisation d'un modèle à trois compartiments, tant que le nombre de paramètres d'ajustement n'affecte pas la stabilité et la fiabilité du DFG calculé. Toutefois, un grand nombre de paramètres conduira systématiquement à des matrices mal conditionnées.

Notons que, dans cette étude, nous avons utilisé une séquene en deux dimenssions (2D) plutôt qu' en trois (3D), car offrant une meilleure résolution temporelle, ce qui constitue un facteur important dans la détection du pic aortique. En outre, le DFG que nous avons mesuré par

IRM au niveau d'une seule coupe pourrait être considéré dans notre cas comme représentatif du DFG de tout le rein car les sujets de cette étude de validation ne présentaient pas de maladie rénale. Mais, lorsqu'ils s'agit de reins malades, cette hypothèse n'est plus valable. C'est pourquoi nous travaillons sur une amélioration consistant en la mise en oeuvre d'une séquence 3 D fondée sur le méme principe que celui de la séquence développée en 2D.

Nontons aussi que, dans l'avenir, il serait souhaitable de comparer nos méthodes à une technique standard d'évaluation du DFG afin de conclure à la réelle supériorité d'une méthode de conversion par rapport à une autre. Cette comparaison pourrait se faire en prenant comme examen de référence la clairance à l'inuline.

Enfin, dans ce chapitre, nous avons validé les séquences développées ainsi que les méthodes de conversion de signal en [Gd]. Nous pensons que les méthodes proposées peuvent fournir une base pour de futurs développements et applications et constituent un outil attractif dans les études cliniques du rein.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressé à l'évaluation de la fonction rénale par IRM. Nous avons cherché à estimer le Débit de la Filtration Glomérulaire, paramètre le plus quantitatif qui permet l'évaluation objective de la fonction rénale. Cette estimation a été mise en oeuvre à partir du principe d'analyse de la cinétique intrarénale d'un traceur filtré, comme en scintigraphie. Une étude expérimentale chez 5 sujets humains a pu être mise en oeuvre dans le cadre de ce travail, comme première estimation de la faisabilité in vivo.

La méthode que nous avons mise au point n'a rien de révolutionnaire et reste fondée sur une approche classique à partir d'un produit de contraste Gadolinié et d'une modélisation bicompartimentale de la filtration glomérulaire rénale. Nous avons cependant travaillé sur l'amélioration de plusieurs points :

1. Nous avons fait en sorte, dans un premier temps de diminuer la dose de produit de contraste injectée en augmentant le nombre de points échantillonant les courbes de premier passage de Gd et en permettant une synchronisation à l'ECG sur chaque cycle cardiaque. Le quart d'une dose standard ($0,025 mmol/kg$) de produit de contraste (ProHance® Gadoteridol) s'est révelé ainsi suffisant pour évaluer la cinétique intrarénale de Gd. Une telle dose nous a en outre permis de réduire la perte de signal due à l'effet de T_2^* et, surtout, de diminuer le risque de développement éventuel d'une Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) associée à de trop fortes doses de Gd. L'échantillonage rapide des images dynamiques a été réalisé au moyen d'une séquence rapide à codage de phase centré que nous avons écrite et implémentée sur l'Imageur *Siemens*. De plus, le temps de préparation de l'aimantation, de l'ordre de 100 ms dans cette séquence, a assuré un maximun de contraste entre les différents moments du passage du produit de contraste.

2. Nous avons également développé deux approches originales pour la conversion du signal IRM en concentration de Gd. Ces deux approches ont été réalisées :

   - en mettant en pratique une séquence d'inversion suivie d'une FLASH avec codage

de phase centré permettant l'estimation rapide des temps de relaxation longitudinale en l'absence de Gd.

- en utilisant l'équation analytique complète de la séquence dynamique, sans négliger l'effet T_2^* mais en l'éliminant.
- en utilisant le rapport de signaux et une analyse différentielle permettant de s'affranchir de la mesure du temps de relaxation longitudinale en l'absence de Gd dans le cortex, $T_{10_{cortex}}$.

Les deux méthodes de conversion ont permis, pour chaque point signal, de trouver son équivalent en concentration de Gadolinium, permettant ainsi de convertir la variation temporelle du signal IRM en variation temporelle de concentration locale de Gd.

3. Nous avons vérifié par simulation la robustesse et la fiabilité de la technique d'ajustement uitilisée. En effet, l'ajustement des données a été effectué à partir de plusieurs jeux différents de valeurs initiales, choisies au hasard, ce qui a permis de garantir un ajustement robuste et fiable.

4. Enfin, nous avons évalué les techniques développées sur des sujet «sains» en conditions de routine clinique. Nous avons démontré que les ajustements décrivent bien les données expérimentales. De plus, des valeurs du DFG et DPR appartenant à la gamme des valeurs de filtration chez un sujet sain ont été obtenues chez 5 sujets avec un fonctionnement rénal pouvant être considéré comme normal.

Nous pensons que les méthodes proposées peuvent fournir une base pour de futurs développements et applications, et constituer un outil attractif dans les études cliniques du rein.

Notre technique d'évaluation de DFG permet de s'affranchir de plusieurs inconnues telles le temps de relaxation transversale apparent, T_2^*, le temps de relaxation longitudinale en l'absence de Gd dans le cortex, $T_{10_{cortex}}$ et la constante S_0 qui dépend de la densité de protons et du gain du récepteur. Mais deux paramètres sont restés incontrôlés, les relaxivités r_1 et r_2. Ces coefficients d'accélération sont habituellement mesurés dans l'eau pour le produit de contraste utilisé mais dans des prochains études d'estimation de DFG il serait préférable de les mesurer dans le sang humain.

Les routines de traitement utilisés lors de ce travail ont été developpées sous Matlab sur un ordinateur personnel. Dans l'avenir, il serait souhaitable de créer, sur la console *Siemens*, une routine indépendante de Matlab, unique et autonome, permettant une évaluation directe du DFG après un examen injecté.

Dans l'étude que nous avons menée, l'extraction des informations fonctionnelles du rein a été effectuée à partir des courbes de variation temporelle de la concentration du Gd pour les différentes régions d'intérêts. Ces régions d'intérêt, tracées manuellement, peuvent constituer une éventuelle source d'erreur compte tenu de la difficulté à différencier entre cortex et médullaire, ainsi qu'à bien définir les limites de l'aorte. Dans les perspectives de ce travail, nous allons travailler sur la génération de cartes paramétriques du DFG en appliquant la modélisation choisie pour effectuer les calculs pixel à pixel. Cette approche permet de prendre en compte l'hétérogénéité spatiale de la filtration dans chaque rein mais nécessite une très bonne correction des mouvements (post traitement) et un rapport signal sur bruit suffisant dans chaque pixel ; elle sera donc préférée à partir d'acquisitions dynamiques en 3D.

Dans ce travail de thèse, nous avons en effet utilisé une séquence en deux dimensions (2D) plutôt qu'une séquence en trois dimensions (3D). En fait, une séquence 2D offre une meilleure résolution temporelle et constitue par la suite un facteur important dans la précision de la détection du pic aortique. En outre, le DFG que nous avons mesuré par IRM au niveau d'une seule coupe pourrait être considéré comme représentatif du DFG de tout le rein car les sujets de cette étude de validation ne présentaient pas de maladies rénales. Mais, lorsqu'il s'agit de reins malades, cette hypothèse n'est plus valable. C'est pourquoi nous envisageons de travailler sur une amélioration consistant en la mise en oeuvre d'une séquence 3D fondée sur le même principe que celui développé en 2D.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
^{1}H	Hydrogène
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
Gd	Gadolinium
[Gd]	Concentration de Gadolinium
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
T_1 et T_2	Temps de relaxation longitudinale et transversale
T_{10} et T_{20}	Temps de relaxation longitudinale et transversale en l'absence de Gadolinium
T_2^*	Temps de relaxation transversale apparente
IDEA	Integrated Development Environment for Application
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
$^{51}Cr\text{-}EDTA$	Créatinine Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
DTPA	Diethylenetriaminepenta acetic Acid
$^{99m}Tc\text{-}DTPA$	Technetium 99 m Diethylenetriaminepenta acetic Acid
μm	micromètre
$\vec{\mu}$	moment magnétique
$\vec{J}$	moment cinétique
$\hbar$	constante de Planck
RF	Radiofréquence
FLASH	«Fast Low Angle Shot»
EPI	«Echo Planar Imaging»
T_R	Temps de répétition
T_E	Temps de d'écho
α	Angle de basculement de l'aimantation

FID	«Free Induction Decay »Signal d'induction libre
FSN	Fibrose Systémique Néphrogénique
IS	Intensité de Signal
AC	Agent de Contraste
Gd^{3+}	Gadolinium 3+
Ca^{2+}	Calcium 2+
r_1	Relaxivités longitudinale
r_2	Relaxivités transversale
V_f	volume de traceur filtré
DUR	Débit urinaire du traceur
DSR	Débit sanguin rénale
Ht	Hématocrite
FE	Fraction d'Extraction
TOMROP	T One by Multiple Read Out Pulses
G_{coupe}	gradient de sélection de coupe
G_{phase}	gradient de codage de phase
G_{lect}	gradient de lecture
$T_{1_{Gd}}$	Temps de relaxation longitudinale en présence de Gadolinium
ROI	Region Of Interest
T_p	temps de préparation
T_i	temps d'inversion
SR	Saturation Récupération
IR	Inversion Récupération
C_A	concentration du Gd dans l'aorte
C_G	concentrations du Gd dans les glomérules
C_T	concentrations du Gd dans les tubules
K_{DPR}	Flux entrant dans les glomŕules, il représente débit plasmatique rénal
K_{DFG}	Flux entrant dans les tubules, il représente le débit de filtration gloméulaire

k_{out}	Flux sortant des tubules.
f_{a}	fraction volumique de plasma sanguin dans le Cortex
$T_{10_{cortex}}$	temps de relaxation longitudinale en l'absence de Gd dans le Cortex
$T_{10_{aorte}}$	temps de relaxation longitudinale en l'absence de Gd dans l'aorte
ECG	Electro Cardio gramme

Table des figures

List of Figures

1.1 Appareil urinaire 11

1.2 Coupe longitudinale du rein [9]. 12

1.3 Vue schématique du Néphron 12

1.4 Vue schématique du Glomérule [10] 13

1.5 Vue schématique des étapes de la formation de l'urine : phénomènes de la filtration glomérulaire (1), de la réabsorption (2) et de la sécrétion tubulaires (3) [9]. 15

1.6 Effet d'un champ magnétique statique sur les protons. 17

1.7 Orientation préférentielle des spins avec apparition d'une aimantation macroscopique $\vec{M}$ en présence du champ magnétique $\vec{B}_0$. 18

1.8 Représentation, dans le repère tournant à $\omega_0 = 2\pi\nu_0$ autour de (Oz) à la pulsation ω_0, du basculement de $\vec{M}$ obtenu après application d'un champ RF $\vec{B}_1$ selon l'axe (Ox). Deux composantes apparaîssent : une longitudinale M_z et une transversale M_t qui précesse à ω_0. 18

1.9 Relaxation T_1. 19

1.10 Relaxation T_2. 20

1.11 Signal de précession libre «FID» 20

1.12 Principe de la selection d'une coupe en IRM 2D. L'épaisseur de la coupe est déterminé par la bande passante d'éxcitation δf et la valeur du gradient de sélection G_{coupe} 21

1.13 En appliquant un gradient de champ magnétique dans la direction x, la fréquence de résonance est proportionnelle à la position x. 22

1.14 Chronogramme de la séquence d'écho de gradient (gauche) et trajectoire correspondante dans le plan de Fourier(droite) 23

1.15 Chronogramme de la séquence FLASH (Fast Low Angle Shot). RF : radiofréquence ; G_{coupe} : gradient de sélection de coupe ; G_{phase} : gradient de codage de phase ; G_{lect} : gradient de lecture. Les trois gradients à la fin de la séquence «spoilers » sert à détruire l'aimantation transversale résiduelle. 24

1.16 Intensité de l'aimantation disponible en fonction de T_R . On distinguera d'autant mieux les protons de la population A de ceux de B si T_R est court (T_R optimun). Pour les deux populations, on retrouve pratiquement pour TR assez long, l'aimantation M_0 initiale. 25

1.17 Echo de spins. Au moment de la RF 90°_x (A), les spins sont en phase : on observe une première FID due à la relaxation T_2 (de A vers B). Une fois la RF coupée, les spins perdent en effet progressivement leur cohérence (B) : ceux qui se déphasent rapidement (bleu clair et foncé) acquièrent une avance de phase plus grande que ceux qui se déphasent lentement (en rouge et orange). $\frac{T_E}{2}$ plus tard, une RF à 180°_y est envoyée. Les spins «rapide» se retrouvent en retard de phase par rapport aux spins «lents» (C). $\frac{T_E}{2}$ plus tard, les spins les plus rapides rattrapent de nouveau les spins les plus lents. On obtient une nouvelle cohérence de phase donc une nouvelle FID (D). En répétant régulièrement les RF à 180°, on peut créer une série d'échos. Cependant, ceux-ci sont d'intensité plus faible à cause de l'effet T_2 [24] 26

1.18 Intensité des échos en fonction de T_E. On distinguera d'autant mieux les protons de la population A de ceux de la B si T_E est long (T_E optimun). 27

1.19 Relaxivité des protons r_1 en $S^{-1}mM^{-1}$ en fonction du champ magnétique en Tesla [28] 30

1.20 Interaction d'un complexe paramagnétique avec un solvant diamagnétique: il s'agit d'un complexe contenant un ion Gd^{3+} en interaction avec les protons des molécules d'eau avoisinantes. Les deux sphères sont représentées sur la figure avec les temps caractéristiques correspondants, à savoir : τ_R le temps de corrélation rotationnel, τ_M le temps d'échange de l'eau dans la première sphère de coordination, τ_S le temps de relaxation électronique et τ_D le temps de corrélation de translation.[35] 31

2.1 Chronogramme de la technique Look-Locker EPI : L'impulsion d'inversion (180°)prépare l'aimantation longitudinale qui, dès lors, se rétablit de façon exponentielle en fonction de T_1. On répète ensuite une séquence rapide d'acquisition des images (EPI: Echo Planar Imaging) pendant la repousse de l'aimantation de façon à échantillonner les étapes de ce retour à l'équilibre. Les signaux résultants offrent donc un ensemble de mesures étagées le long de la courbe de croissance en T_1, à partir duquel le T_1 (Image paramétrique T_1) peut être estimé par ajustement sur la courbe théorique de repousse. 38

2.2 Les 2 grandes méthodes de détermination de la variation de concentration du Gd. 40

2.3 Principe de la technique de contraste de phase : après une impulsion de gradient de champ magétique positive puis négative, la phase de l'aimantation est proportionnelle à la vitesse de déplacement des spins circulant (orange et rouge). Les spins fixe (vert) regagnent leur phase initiale, donc V=0. Pour les spins mobiles, le déphasage est proportionnel à leur vitesse. 41

2.4 Reconstruction MIP (Projection du Maximun d'Intensité) à partir d'une acquisition en séquence FLASH 3D avec injection de produit de contraste. Les images représentent le rehaussement précoce et visualisent les artères rénales. Les lignes bleues représentent les plans de coupes utilisés pour mesurer la relaxation logitudinale arérielle $T_{1_{in}}$ 42

2.5 Reconstruction MIP à partir d'une acquisition en séquence VIBE 3D avec injection de produit de contraste. Les images représentent le rehaussement tardif et visualisent les veines rénales. Les lignes bleues représentent les plans de coupes utilisés pour mesurer la relaxation logitudinale dans les veines $T_{1_{out}}$ . . . 43

2.6 Modèle de Bauman-Rudin.C_x et Med sont les concentrations corticale et médullaire respectivement 44

2.7 Modèle de Patlack-rutland. A_{0_p} est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; G et T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; DFG est le débit de filtration glomérulaire 45

2.8 Modèle à deux compartiments avec sortie tubulaire. A_{0_p} est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; G et T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; DFG est le débit de filtration glomérulaire 46

2.9 Modèle à trois compartiments. A_{0_p} est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; G et T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; DPR est le débit plasmatique rénal ; DFG est le débit de filtration glomérulaire ; T_p et L sont les concentrations dans les tubules proximaux et dans l'anse de Henlé respectivement. 47

2.10 Image type (chez un volontaire sain) d'une coupe médiane en séquence SR-FLASH. (dose injectée de Gd, «Prohance» : $0.025 mmol/kg$) 49

2.11 Images types (chez un volontaire sain) de 4 coupes (1 coupe transversale et 3 coronales) en séquence SR-FLASH (dose injectée de Gd, «Prohance»: $0.025 mmol/kg$) 49

3.1 Saturation Récupération suivi d'une séquence FLASH 2D rapide avec codage de phase centré. Elle consiste en une impulsion de impulsion de 90° suivi d'un gradient «spoiler » suivant la direction du plan de coupe pour détruire l'aimantation dans le plan transversal. Après la destruction de l'aimantation par SR, un temps d'attente (appelé temps de préparation T_p) est appliqué avant de lancer l'acquisition au moyen d'une séquence FLASH avec codage de phase centré. Notons que T_A est le temps d'acquisition de la séquence, N_p le nombre de ligne de codage de phase, T_R le temps de répétition de la séquence FLASH . 55

3.2 Inversion et Récupération suivies d'une séquence FLASH 2D rapide avec codage de phase centré. Elle consiste en une impulsion de impulsion de 180° qui va faire basculer l'aimantation longitudinale Mz dans la direction opposée (négative). L'IR est suivi d'un gradient «spoiler » suivant la direction du plan de coupe pour détruire l'aimantation dans le plan transversal. Aprés, un temps d'inversion T_i est appliqué avant de lancer l'acquisition au moyen d'une séquence FLASH avec codage de phase centré. 56

3.3 Motif préparatoire. Impulsion RF suivi d'un «spoiler » 59

3.4 Valeurs de T_1 en ms et représentation de $(log(1-M/M_O)-log(2))$ en fonction de T_i 61

3.5 Variation de la différence de signal ($\Delta S = S_{T_{1_{min}}} - S_{T_{1_{max}}}$) en fontion de T_p ; $T_{1_{max}} = 2452ms$ et $T_{1_{min}} = 314ms$. Les traits rouges représentent les limites d'un T_p optimun 63

3.6 Simulation de la variation de la différence de signal ($\Delta S = ST_{1_{min}} _ S_{T_{1_{max}}}$) en fontion de T_p ; $T_{1_{max}} = 2452ms$ et $T_{1_{min}} = 314ms$. Les traits rouges représentent les limites d'un T_p optimun, qui se trouve être comparable à l'experience (cf. Fig. 3.5) 63
3.7 Simulation de la variation de la différence de signal ($\Delta S = S_{T_{1_{min}}} - S_{T_{1_{max}}}$) en fontion de T_p ; $T_{1_{max}} = 400$ ms et $T_{1_{min}} = 40$ ms. Les traits rouges représentent le choix d'un T_p optimun 64
3.8 Simulation de la variation de la différence de signal ($\Delta S = S_{T_{1_{min}}} - S_{T_{1_{max}}}$) en fontion de T_p ; $T_{1_{max}} = 1300$ ms et $T_{1_{min}} = 40$ ms. Les traits rouges représentent le choix d'un T_p optimun 65

4.1 Modèle à deux compartiments avec sortie tubulaire. C_A est la concentration du Gd dans l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; C_G et C_T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; k_{DPR} est le flux entrant dans les glomérules, k_{DPR} représente le débit plasmatique rénal ; k_{DFG} et k_{out} représentent respectivement le flux entrant et sortant des tubules. k_{DFG} représente le débit de filtration glomérularire. 68
4.2 Exemple de variation temporelle de la [Gd] dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) 71
4.3 Exemple de simulation de la variation temporelle de la concentration du Gd dans l'aorte et dans l'un des deux cortex. 72
4.4 Courbes d'Ajustement ($C_{ROI_{theo}}$, trait rouge) de la variation de la concentration du cortex simulé avec le modèle complet (points bleu). Notons que les courbes simulés de l'aorte et du cortex sont non bruitées. 73
4.5 Courbes d'Ajustement ($C_{ROI_{theo}}$, trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu) du cortex (a) avec ajout de 5% de bruit, (b) de 10% de bruit, (c) de 20% de bruit, (d) de 30% de bruit (par rapport au niveau de signal de base avant l'arriveé du produit de contraste) 74
4.6 Incertitude relative du DFG en fonction du pourcentage de bruit ajouté. 74
4.7 Distribution de l'erreur relative sur le DFG pour un bruit aléatoire de 10 % (a) et pour un bruit aléatoire de 20 % (b). 75

5.1 Représentation de la Séquence SR-FLASH 78
5.2 Exemple de variation temporelle du rapport de signal (en présence et en absence du Gd) dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) 80

5.3 Incertitude relative du DFG en fonction de l'erreur relative sur le $T_{10_{cortex}}$. . . . 81

6.1 Modèle à deux compartiments avec sortie tubulaire. C_A est la concentration du Gd dans le plasma de l'aorte (fonction d'entrée artérielle) ; C_G et C_T sont les concentrations dans les glomérules et dans les tubules respectivement ; k_{DPR} est le flux entrant dans les glomérules représentant le débit plasmatique rénal ; k_{DFG} et k_{out} représentent respectivement le flux entrant et sortant des tubules. k_{DFG} représente le débit de filtration glomérularire. 86

6.2 Représentation de l'onde R-R dans un ECG (Electro Cardio gramme) 88

6.3 Synchronisation prospective : les fenêtres d'acquisition en vert sont comprises dans chaque intervalle R-R 88

6.4 Régions d'intérêt : 3 régions d'intérêt sont positionnées, l'une sur l'aorte, les deux autres sur le cortex droit et le cortex gauche 89

6.5 Evolution temporelle de l'intensité moyenne de signal sur une région d'intérêt corticale, rapportée sans correction de mouvement (a) et avec (b) 90

6.6 Variation temporelle du rapport de signal (en présence et en absence de Gd) dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) pour les sujets numéro 1 (a) et numéro 2 (b) . Ces courbes sont destinées à être converties en variation temporelle de la [Gd] 92

6.7 Variation temporelle de la [Gd] dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) pour les sujets numéros 1 (a) et numéro 2 (b). 93

6.8 Variation temporelle de la [Gd] dans le plasma de l'aorte (en rouge), dans le cortex droit (en bleu) et le cortex gauche (en vert) pour le sujet numéro 1 (a) et pour le sujet numéro 2 (b). 94

6.9 Carte de concentration sur les reins du sujet numéro 1 au moment du rehaussement maximun en produit de contraste 94

6.10 Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 1 95

6.11 Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 2 96

6.12 Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 1 97
6.13 Courbes d'Ajustement (trait rouge) de la variation de la concentration (points bleu (a)) du cortex rénal droit et (points vert (b)) du cortex rénal gauche du sujet numéro 2 97

Liste des tableaux

List of Tables

1.1 Rapport gyromagnétique du noyau d'hydrogène et son fréquence à 1.5 T 17
1.2 Valeur de toxicité du Gd dans différents chélates de Gd utilisés en IRM [28] . . 28
1.3 Structure de plusieurs chélates de Gd utilisés en IRM [28] 29
1.4 Relaxivité r_1 pour plusieurs chélates de Gd utilisés en IRM [28] 31
1.5 Stabilité thermodynamique ($logK_{therm}$) et demie-vie ($t_{1/2}$) pour différents chélates de Gd utilisés en IRM [28] 32

2.1 Synthèse des différents modèles compartimentaux utilisés. SD : sans dispersion ; AD : avec dispersion ; E : Entrée ; S : Sortie ; C_x : cortex ; Med : Médullaire ; A_o : Aorte ; R : Rein entier 44

6.1 Les valeurs du temps de relaxation logitudinal en absence de Gd dans l'aorte et dans le cortex (pour les 5 sujets) 93
6.2 Les paramètres d'ajustement obtenues pour les 5 sujets (données traitées avec la première méthode de conversion) 96
6.3 Les paramètres d'ajustement obtenues pour les 5 sujets (données traitées avec la deuxième méthode de conversion) 98

Publications relative à ce travail

Publications relative à ce travail

1. C. Massoud, C. Goze-Bac, P. Taourel, M. Zanca. MRI Evaluation of GFR: a rapid method for the determination of Gd-chelate concentration in the kidney (2010, submitted)

2. C. Massoud, P. Taourel, C. Goze-Bac, M. Zanca. Evaluation of Glomerular Filtration rate with Magnetic Resonance Imaging (2010, accepted with minor correction "Journal de radiologie")

3. C. Massoud, C. Goze-Bac, P. Taourel, M. Zanca. MRI evaluation of GFR: a new method for the determination of Gd-chelate concentration in the kidney 12th Bi-Annual Conference on Contrast Agents and Multimodal Molecular Imaging, May 19-21, 2010; Mons, Belgium

4. C. Massoud, C. Goze-Bac, P. Taourel, M. Zanca. Evaluation of GFR: a rapid method for the determination of Gd-chelate concentration in the kidney 26th Annual Scientific Meeting of the European Society of Magnetic Resonance and Biology (ESMRB) Congress, Oct 1-3, 2009; Antalya, Turkey.

5. C. Massoud, C. Goze-Bac, P. Taourel, M. Zanca. MRI Evaluation of the glomerular filtration rate using contrast material Sixth international Conference on Material Sciences, May 15-17, 2008; Beirut, Lebanon.

Bibliographie

Bibliography

[1] RAHN KH., HEIDENREICH S., BRUCKNER D. *How to assess glomerular function and damage in humans.*, J Hypertens, 1999, 17:309–317

[2] BAUER JH, BROOKS CS, BURCH RN. *Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate*, Am J Kidney Dis, 1982, 2:337–346

[3] BRANDSTROM E, GRZEGORCZYK A ET AL. *GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparaison of the two favoured GFR markers in Europe* , Nephrol Dial Transplant, 1998, 13:1176–1182

[4] BENNETT HF, LI D. *MR imaging of renal function*, Magn Reson Imaging Clin North Am, 1997, 5: 107–126

[5] GRENIER N, BASSEAU F, RIES M. ET AL *Functional MRI of the kidney*, Abdom Imaging, 2003 , 28: 164–175

[6] H. HERMANN, J.F. CIER *Precis de physiologie 2*, Masson & Cie, Paris, 1970

[7] A. GOUGOUX *Physiologie du rein et des liquides corporels* , G. Morin, 1999

[8] ROBERT F. PITTS *Physiologie du rein et du milieu intérieur* , traduit de l'anglais par M. Rieu, Masson & Cie, Paris 1973

[9] *www.science.tjc.edu/Course/Biology.htm*

[10] DR RICHARD MARTZOLFF. *Enceclopedie medicale vulgaris*

[11] ALAUX A. *L'image par résonance magnétique*, Montpellier : Sauramps médical, 1994, 692 p.

[12] FARRAR T.C., BERKER E.D. *Theoretical and Physical Aspects of NMR*, Pulse and Fourier Transform NMR, Introducation to Theory and Methods, Acadamic press, 1971

[13] LEVIT M. H. *Spin dynamics. 2^e ed*, Chysester England, Wiley, 2008.

[14] BERNSTEIN M., KING K., ZHOU X. *Handbook of MRI pulse sequences*, San Diego, Elsevier Academic press, 2004.

[15] HAACKE EM, BROWN RW, THOMPSON MR, VENKATESAN R. *Magnetic resonane imaging : physical principles and sequence design*, New York, Ed: Wiley-liss, 1999.

[16] PURCELL E, TORREY HC, POUND RV. *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid*, Phys Rev 1946, 69:37–38.

[17] BLOCH F. *Nuclear Induction*, Phys Rev 1946, 70(7-8):460–474.

[18] LAUTERBUR PC. *Image Formation by Induced Local Interactions - Examples Employing Nuclear Magnetic-Resonance*, Nature 1973, 254(5394):190–191

[19] KUMAR A, WELTI D, ERNST RR. *NMR Fourier zeugmatography*, J Magn Reson 1975, 18(1):69–83.

[20] MANSFIELD P, MAUDSLEY AA. *Planar spin imaging by NMR*, J Magn Reson 1977, 27(1):101–119.

[21] LJUNGGREN S. *A Simple Graphical Representation of Fourier-Based Imaging Methods*, J Magn Reson 1983, 54:338–343.

[22] LJUNGGREN S. *Mécanique Quantique*, Hermann,editor,Paris ;1977.

[23] HAACKE EM, BROWN RW, THOMPSON MR, VENKATESAN R. *A Closer Look at Radiofrequency Pulses.*,In: Wiley-Liss, editor. Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles And Sequence Design, 1999, p.381–419.

[24] DAVID LAST *Thèse David last*, Univ paris sud, 2003

[25] IDÉE JM, PORT M, RAYNAL I, SCHAEFER M, LE GRENEUR S, COROT C *Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review.*, Fundam Clin Pharmacol 2006, 20:563–576.

[26] EVANS CH. *Biochemistry of the lanthanides.* , Plenum Press, 1990, London.

[27] ITOH N, KAWAKITA M. *Characterization of Gd^{3+} and Tb^{3+} binding sites on Ca^{2+}, Mg^{2+} adenosine triphosphatase of sarcoplasmic reticulum*, Tokyo J Biochem 1984, 95:661–669

[28] MULLER R.N. *10ième Cours d'IRM*, RMSB, Bordeaux Nov. 2009

[29] CHANG CA. *Lanthanide magnetic resonance imaging contrast agents: thermodynamic, kinetic, and structural properties of lanthanide (III) macrocyclic complexes*, Eur J Solid State Inorg Chem, 1991, 28:237–244

[30] PORT M., IDÉE J-M., MEDINA C. *Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review* ,Biometals , 2008, 8:9135

[31] I. SOLOMON, *Relaxation Processes in a System of Two Spins*, Phys. Rev., 1955, 99:559

[32] BLOEMBERGEN N. , J. Chem. Phys., 1957 27:572

[33] BLOEMBERGEN N., MORGAN L.O. , J. Chem. Phys., 1961, 34:842

[34] FREED J.H. , J. Chem. Phys., 1978, 68:4034

[35] OLIVIER GÉRARD *These Olivier Gérard*, Univ Paris Sud, 2008.

[36] MORCOS SK. *Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium-based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition ?*, Br. J. Radiol., 2007a, 73–76.

[37] PERAZELLA MA. *Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease and gadolinium: is there a link?*, Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2007, 2:200–202

[38] COWPER SE, ROBIN HS, STEINBERG SM ET AL. *Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients*, Lancet, 2000, 356:1000–1001

[39] COWPER SE., BOYER PJ. *Nephrogenic systemic fibrosis: an update*, Curr. Rheumatol. Rep., 2006, 8:151–157

[40] GROBNER T *Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?*, Nephrol. Dial. Transplant, 2006, 21:1104-1108

[41] MARCKMANN P., SKOV L. ET AL. *Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging*, J. Am. Soc. Nephrol., 2006, 17:2359–2362

[42] JOFFRE P., THOMSEN HS., MEUSEL M. *Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis*, Acad Radiol, 1998, 5:491–502

[43] BELLIN MF., VASILE M., MOREL-PRECETTI S. *Currently used non-specific extracellular MR contrast media*, Eur. Radiol., 2003, 13:2688–2698

[44] KUO PH. *Gadolinium containing MRI contrast agents: important variation on a theme for NSF*, J.Am Coll Radiol, 1955,5:29–35

[45] SADOWSKI EA., BENNET LK. CHAN MR., ET AL. *Nephrogenic Systemic fibrosis : risk factors and incidence estimation*, Radiology, 2007, 243:148–157

[46] AMBROSE J. HUANG,VIVIAN S. LEE,HENRY RUSINEK *MR Imaging of renal function.*, Radiol Clin N Am , 2003, 41:1001–1017

[47] RUSINEK H, LEE VS, JOHNSON G. *Optimal dose of Gd-DTPA in Dynamic MR studies*, Magn Reson Med, 2001, 46:312–316

[48] LOCKER DR., LOOK DC. *Measurement of electron spin-lattice relaxation times using ordinary EPR spectrometers*, J. Appl. Phys. , 1968, 39: 6119–6120.

[49] GRENIER N., MENDICHOVSKY L. ET AL *Measurement of glomerular filtration rate with magnetic resonance imaging: Principles, Limitation, and Expectations*, Sem Nucl Med, 2008, 38: 47–55.

[50] GRAUMANN R, BARFUB H, FISCHER H ET AL. *TOMROP: A sequence for determining the longitudinal relaxation time T1 in magnetic resonance tomography*, electromedica, 1987, 55: 67–72.

[51] BAUMANN D, RUDIN M. *Quantitative assessment of rat kidney function by measuring the clearance of the contrast agent Gd(DOTA) using dynamic MRI*, J Magn Reson Imaging, 2000, 18:587–595

[52] LAURENT D, POIRIER K, WASVARY J, RUDIN M. *Effect of essential hypertension on kidney function as measured in rat by dynamic MRI*, Magn Reson Med, 2002, 47:127–134

[53] HACKSTEIN N, HECKRODT J, RAU WS. *Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique*, J Magn Reson Imaging, 2003, 18:714–725.

[54] ANNET L., HERMOYE L., PEETERS F. ET AL. *Glomerular Filtration Rate : Assesment With Dynamic Contrast-Enhaced MRI and a Cortical-Compartment Model in the Rabbit Kidney.*, J Magn Reson Imaging,2004, 20:843–849.

[55] BUCKLEY DL. SHURRAB A. CHEUNG CM. JOENS AP. ET AL. *Measurement of single kidney function using dynamic contrast-enhanced MRIÂ : comparaison of two models in human subjects*, J Magn Reson Imaging, 2006, 24:1117–1123.

[56] LEE VS, RUSINEK H, BOKACHEVA L. ET AL. *Renal function measurement from MR renography and a simplified multicompartmental model*,Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292:F1548–1559.

[57] LEE VS, RUSINEK H, NOZ ME. ET AL. *Dynamic three-dimensional MR renography for the measurement of single kidney function: initial experience*, Radiology, 2003, 227: 289–294.

[58] ZHANG JL. RUSINEK H, BOKACHEVA L. ET AL. *Functional assessment of the kidney from MR and CT renography : impulse retention approach to a multi-comparment model*, Magn Reson Med, 2008, 59:278–288.

[59] HACKSTEIN N, KOOIKMAN H, TORNASELLI S, RAU WS. *Glomerular filtration rate measured using the Patlak plot technique and contrast-enhanced dynamic MRI with different amount of gadolinium DTPA*, J Magn Reson Imaging, 2005, 22:406–414.

[60] STEVEN P. SOURBON, HENRIK J. MICHAELY ET AL. *MRI-Measurement of perfusion and Glomerular Filtration in the Human Kidney With a Separable Compartment Model*, Invest Radiol, 2008, 43:40–48.

[61] LOUISA BOCKACHEVA, HENRY RUSINEK ET AL. *Estimates of Glomerular Filtration Rate From MR Renography and Tracer Kinetic Models*, J Magn Reson Imaging, 2009 , 29:371–382

[62] HERMOYE L, ANNET L,LEMMERLING PH, ET AL. *Calculation of the renal perfusion and glomerular filtration rate from the renal impulse response obtained with MRI*, Magn Reson Med 2004, 51:1017–1025.

[63] BOSS A, MARTIROSIAN P, GEHRMANN M, ET AL. *Quantitative assessment of glomerular filtration rate with MR gadolinium slope clearance measurements: a phase I trial*, Radiology, 2007, 242:783–790.

[64] GRAUMANN R, BARFUB H, FISCHER H ET AL. *Dumoulin CL, Buonocore MH, Opsahl LR et al. Noninvasive measurement of renal hemodynamic functions using gadolinium enhanced magnetic resonance imaging*, Magn Reson Med, 1994, 32:370–378

[65] NIENDORF ER, GRIST TM, FRAYNE R ET AL. *Rapid measurement of Gd-DTPA extraction fraction in a dialysis system using echo planar imaging*, Med Phys, 1997, 24:1907–1913.

[66] NIENDORF ER, GRIST TM, LEE FT ET AL. *Rapid in vivo measurement of single-kidney extraction fraction and glomerular filtration rate with MR imaging*, Radiology, 1998, 206:791–798

[67] NIENDORF ER, SANTYR GE, BRAZY PC, GRIST TM. *Measurement of Gd-DTPA dialysis clearance rates by using a look-locker imaging technique*, Magn Reson Med, 1996, 36:571–578,

[68] COULAM CH, LEE JH, WEDDING KL, ET AL. *Noninvasive measurement of extraction fraction and single-kidney glomerular filtration rate with MR imaging in swine with surgically created renal arterial stenoses*, Radiology, 2002, 223:76–82.

[69] SUN Y, JOLLY MP, MOURA JMF. *Integrated registration of dynamic renal perfusion MR images*, Proceedings of ICIP-IEEE, Oct. 2004, Singapore.

[70] DENIS DE SENNEVILLE B, DESBARATS P, RIES M, ET AL. *Automatic movement correction improves reliability of MR-GFR measurement*, Int Scientific Meeting Radionucl Nephr-Urol (ISCORN), May 2007, Antalya, Turkey.

[71] MENDICHOVSZKY L, PEDERSEN M ET AL. *How accurate is Cynamic Contrast-Enhanced MRI in the Assessment of Renal Glomerular Filtration Rate? A Critical Appraisal* J Magn Reson Imaging, 2008 , 27:925–931

[72] HUANG AJ, LEE VS, RUSINEK H. *NMR imaging of renal function.*, Radiol Clin North Am 2003; 41:1001-1017.

[73] OLIVIER CLÉMENT *Produit de contraste en IRM*, Cours de Master Imagerie Médicale, Paris sud, 2005-2006

[74] SIEMENS *IDEA sequence programming course*, Siemens trainning and devellopement center, Cary, North of Carolina, USA, Sep 2007

Résumé : Cette étude cherche à évaluer le Débit de la Filtration Glomérulaire (DFG) dans le rein humain par IRM. L'estimation de ce paramètre quantitatif nécessite le suivi de la cinétique intrarénale de Gd après son injection en bolus. Pour atteindre cet objectif, nous avons développé sous IDEA Siemens une séquence SR-FLASH strictement pondérée en T1 capable de suivre en dynamique l'évolution du signal RMN après l'injection d'un bolus de produit de contraste. Cette séquence possède un codage de phase centré permettant de déterminer le contraste au début de la période d'acquisition de l'image. Nous avons également mis en œuvre une séquence d'inversion IR-FLASH (avec codage de phase centré) permettant la mesure de la relaxation longitudinale en l'absence de produit de contraste, ce paramètre étant indispensable à la conversion de l'intensité du signal en concentration. Sachant que la relation entre l'intensité du signal RMN et la concentration de Gd n'est pas linéaire, nous avons proposé deux méthodes originales et malgré tout rapides et robustes pour convertir le signal RMN en concentration locale de Gd. Ceci nous a permis d'évaluer l'évolution de la concentration dans les deux reins et dans l'aorte au cours des premiers passages du produit. L'ajustement des ces mesures de concentration sur les équations décrivant une modélisation bicompartimentale de la fonction rénale a permis de calculer le DFG de chaque rein dans une population de cinq sujets possédant un fonctionnement rénal normal.

Mots-clés : contraste dynamique par IRM, SR-FLASH, codage de phase centrée, DFG, concentration de Gd, modèle bicompartimental.

Title : Evaluation of Glomerular Filtration Rate with Magnetic Resonance Imaging

Abstract: this study seeks to assess the Glomerular Filtration Rate (GFR) in the human kidney by MRI. To quantitatively estimate this parameter requires monitoring of the intrarenal kinetics of Gd after its bolus injection. To achieve this goal, we have developed under IDEA Siemens a SR-FLASH T1-weighted MRI sequence which can follow dynamic NMR signal changes after a bolus injection of Gd. This sequence has a centric phase-encoding scheme, and thus the image contrast was determined at the beginning of the acquisition period. Subsequently, we have implemented an IR-FLASH (with centric phase-encoding scheme) sequence to measure the longitudinal relaxation time in the absence of any injection of Gd ; this parameter is required to convert NMR signal intensities into Gd concentrations. knowing that the relation between the NMR signal intensities and the Gd concentrations is not linear, we have proposed two novel methods and yet fast and robust for conversion of the NMR signal intensities into local Gd concentration. This allowed us to estimate the temporal evolution of Gd concentrations in both kidneys and aorta. The fit of these concentrations measurements by a two-compartments model describing the function of the kidney allowed us to calculate the GFR of each kidney in a population of five subjects with normal renal function.

Keywords: DCE-MRI, SR-FLASH, centric phase encoding, GFR, Gd concentration, two compartments model.

Discipline : Physique
Spécialité : Imagerie Médicale
Laboratoire : Groupe nanoNMRI, UMR5587, Université Montpellier 2, Bat 11, Place eugène Bataillon, 34095 Montpellier