AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Ecole doctorale **IAEM** Lorraine

# Acquisition IRM optimisée en vue du dépistage du cancer du sein

## THÈSE

**présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2019**

**pour l'obtention du**

## Doctorat de l'Université de Lorraine
**(mention automatique)**

par

**Maya DELBANY**

**Composition du jury :**

**Rapporteurs :**

| | |
|---|---|
| M. Cédric DE BAZELAIRE | Professeur, Université Paris VII, Paris |
| Mme. Emeline RIBOT | Chargé de recherche-HDR, CNRS, Bordeaux |

**Examinateurs :**

| | |
|---|---|
| M. Jean-Marie ESCANYE | Maître de Conférences, Université de Lorraine, Nancy |
| M. Denis KOUAME | Professeur, Université Paul Sabatier III, Toulouse |
| M. Jacques FELBLINGER | Professeur, Université de Lorraine Nancy |
| M. Pierre-André VUISSOZ | Ingénieur de recherche-HDR, Nancy |

---

**Université de Lorraine, Laboratoire IADI – INSERM U1254**

# RÉSUMÉ

L'imagerie pondérée en diffusion (DWI) représente un outil prometteur pour augmenter la spécificité de l'IRM mammaire en vue du dépistage du cancer du sein. L'épaisseur de coupe pour une acquisition ayant un rapport signal sur bruit suffisant et couvrant les seins dans un temps compatible avec un examen clinique, reste égale ou supérieur à 3 mm, limitant la possibilité de dépistage.

Dans ce travail, une méthode DWI isotrope a été développée pour obtenir des images haute résolution isotropes (1x1x1 $mm^3$) couvrant entièrement les seins. Ces images sont obtenues en combinant : (i) une séquence à train de lecture segmenté (rs-EPI) qui correspond à plusieurs segments de lecture EPI avec écho navigation, permettant d'obtenir de hautes résolutions dans le plan, (ii) une stratégie de super-résolution (SR) consistant à acquérir trois jeux de données avec des coupes épaisses (3 mm) et des décalages de 1 mm dans le sens de coupe entre chaque acquisition et (iii) une méthode de reconstruction dédiée pour obtenir des données isotropes 1x1x1 $mm^3$.

Plusieurs schémas de reconstruction basés sur différentes régularisations ont été étudiés. La SR proposée a été comparée aux acquisitions natives de 1x1x1 $mm^3$ sans algorithme SR sur huit sujets sains et des fantômes synthétiques. Pour valider la méthode SR, nous avons utilisé plusieurs méthodes : des simulations Monte-Carlo, des mesures de SNR et des métriques de netteté et enfin le coefficient de diffusion apparent (ADC). Ces validations ont aussi été confirmées par des mesures expérimentales sur fantômes contenant des objets de dimensions et diffusion calibrées. Un nouveau protocole de recherche clinique est proposé pour évaluer l'efficacité de la séquence de diffusion à haute résolution sur le dépistage d'un cancer mammaire, dans le but de remplacer la séquence de perfusion avec injection de produit de contraste utilisée en IRM mammaire.

**Mots clefs :** imagerie par résonance magnétique mammaire; cancer du sein; diffusion (rs-EPI); reconstruction super-résolution.

# ABSTRACT

Diffusion-weighted imaging (DWI) is a promising tool to increase the specificity of MRI for breast cancer screening. However, the field of view covering the breasts makes the DWI at high resolution difficult and the images obtained have low signal-to-noise ratios (SNR). The current DWI techniques are limited by the spatial resolution, mainly a slice thickness greater than or equal to 3 mm.

In this work, an isotropic DWI method was developed to obtain high resolution isotropic images (1x1x1 $mm^3$) covering the entire breast. These images are obtained by combining: (i) a readout-segmented DW-EPI sequence (rs-EPI), with several segments of k-space and echo navigator providing high in-plane resolution, (ii) a super-resolution (SR) strategy, which consists of acquiring three datasets with thick slices (3 mm) and 1mm-shifts in the slice direction, (iii) and combining them into a 1x1x1 $mm^3$ dataset using a dedicated reconstruction. Several SR reconstruction schemes were investigated, based on different regularizations. The proposed SR strategy was compared to native 1x1x1 $mm^3$ acquisitions (i.e. with 1 mm slice thickness) on eight healthy subjects, and synthetics phantoms. To validate the SR method, we used several methods: Monte Carlo simulations, SNR measurements and sharpness metrics, the apparent diffusion coefficient (ADC) values in normal breast tissue and breast diffusion/resolution phantom were also compared. A new clinical research protocol is proposed to evaluate the effectiveness of the high resolution diffusion sequence on breast cancer screening. The aim of this protocol is to replace the contrast-enhanced perfusion by the diffusion sequence for screening.



**Keywords:** Breast magnetic resonance imaging; breast cancer; diffusion (rs-EPI); super-resolution reconstruction.

## Sommaire


**Partie I. Rappels concernant l'anatomique du sein et la physique de l'IRM ..... 25**

Chapitre 1. Anatomie du sein ..... 25

1. Les lésions mammaires ..... 27

Chapitre 2. Principes de l'IRM ..... 31

1. Comment obtenir un signal RMN ? ..... 31
2. Acquisition du signal mammaire ..... 39
3. Formation de l'image ..... 40
4. L'imagerie parallèle ..... 44
5. Les séquences ..... 46
6. Qualité de l'image ..... 47

Chapitre 3. Le rapport signal sur bruit ..... 49

1. Le signal ..... 49
2. Le bruit ..... 50
3. Le rapport signal sur bruit ..... 52

**Partie II. Caractérisation tissulaire mammaire ..... 59**

Chapitre 1. Injection du produit de contraste ..... 59

Chapitre 2. L'IRM mammaire conventionnelle ..... 62

1. Lexique BI-RADS ..... 65

Chapitre 3. L'IRM mammaire multiparamétrique ..... 67

1. L'imagerie de sodium ..... 67
2. La spectroscopie ..... 69
3. BOLD ..... 70
4. Le tenseur de diffusion ..... 71

Chapitre 4. L'*Arterial Spin labeling* ..... 72

1. Simulations de la séquence ASL ..... 75

Chapitre 5. La diffusion ..... 78

1. La séquence de diffusion rs-EPI ..... 78
2. Les coefficients de diffusion ..... 82
3. *Key b values* et *Sindex concept* ..... 84
4. Les différentes valeurs de b utilisés ..... 86
5. Avant ou après l'injection de produit de contraste ..... 87

6. Les résolutions spatiales utilisées ..... 87
7. Prise en compte de la graisse dans l'imagerie de diffusion ..... 88
8. Conclusion et discussion ..... 89

**Parties III : Super Résolution et expériences de validation ..... 91**

Chapitre 1. Théorie de la Super Résolution ..... 93
1. La stratégie de l'Imagerie de Super-Resolution ..... 93
Chapitre 2. Les validations sur des fantômes synthétiques ..... 96
1. Réalisation d'un fantôme de résolution spatiale synthétique ..... 96
2. Réalisation d'un fantôme synthétique répétitif ..... 98
3. Deuxième fantôme de résolution spatiale ..... 100
Chapitre 3. Les validations de la super-résolution sur sujets sains ..... 102
1. Validation des reconstructions de la Super-Résolution ..... 105
2. Evaluation du rapport signal sur bruit (SNR) ..... 107
3. Les simulations Monte Carlo des images natives ..... 109
4. Evaluation de la propagation du bruit ..... 112
5. L'indice de netteté ..... 114
6. Les valeurs ADC pour les ROI ..... 117
Chapitre 4. Régularisation par la méthode «Patch» ..... 120
Chapitre 5. Séquence accélérée ..... 127
Chapitre 6. Discussion et conclusion de la partie III ..... 133

**Parties IV. Protocole de recherche clinique proposé ..... 139**

1. Résumé ..... 139
2. Hypothèse ..... 140
3. Objectif principal ..... 140
4. Objectifs secondaires ..... 141
5. Description détaillée ..... 142
6. Evaluation des bénéfices et des risques liés à la recherche ..... 146
Conclusion et perspectives ..... 151
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ..... 153
Références: ..... 155

# Liste des Abréviations

| | |
|---|---|
| ACR | American College of Radiology |
| ADC | *Apparent diffusion coefficient* |
| ASL | *Arterial spin labeling* |
| BI-RADS | *Breast Imaging Reporting and Data System* |
| BOLD | *Blood Oxygenation Level Depend* |
| CCI | Carcinomes Canalaire Invasif |
| CCIS | Carcinomes Canalaire In Situ |
| CLI | Carcinome Lobulaire Invasif |
| CLIS | Carcinome Lobulaire In Situ |
| CSI | *Chemical Shift Imaging* |
| DCE | *Dynamic Contrast Enhancement* |
| DESS | *Double-echo steady states* |
| DTI | *Diffusion tensor imaging* |
| DWI | *Diffusion weighted images* |
| EPI | *Echo Planar Imaging* |
| FOV | *Field Of View* |
| $G_{cf}$ | Gradient de codage par fréquence |
| $G_{cp}$ | Gradient de codage de phase |
| GRAPPA | *GeneRalised Auto-calibrating Partially Parallel Acquisition* |
| $G_{sc}$ | Gradient de sélection de coupe |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IRMf | Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle |
| NEX | Nombre d'éxcitations |
| RF | Onde de radiofréquence |
| RMN | Résonance Magnétique Nucléaire |
| ROI | *Region of Interest* |
| rs-EPI | *Readout-segmented EPI (RESOLVE)* |
| S | Signal |
| SENSE | *SENSitivity Encoding* |
| SI | *Sharpness Index* |
| SNR | *Signal to noise ratio* |
| SR | Super Résolution |
| SVS | *Single Voxel Spectroscopy* |
| tCho | Choline totale |
| TEP | Tomographie par émission de positrons |
| VS-ASL | *Velocity-Selective Arterial spin labeling* |

## Grandeurs physiques & paramètres de séquences

| | |
|---|---|
| $B_0$ | Champ magnétique principal |
| $B_1$ | Champ magnétique de l'onde RF |
| $f_0$ | Fréquence de Larmor |
| $\overrightarrow{M_0}$ | Aimantation longitudinale |
| $\overrightarrow{M_z}$ | Composante longitudinale de l'aimantation macroscopique |
| $\overrightarrow{M_{xy}}$ | Composante transversale de l'aimantation macroscopique |
| T | Tesla, unité de mesure du champ magnétique |
| TE | Temps d'Echo |
| TI | Temps d'Inversion |
| TR | Temps de Répétition |
| $T_1$ | Temps de relaxation longitudinal |
| $T_2$ | Temps de relaxation transversal |
| $T_2^*$ | Temps de relaxation transversal apparent en cas d'inhomogénéité de champ |

# Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du sein. ..... 25
Figure 2 : Les artères et les veines du sein. (10) ..... 27
Figure 3 : Les Carcinomes In Situ (CCIS). (Adaptée (12)) ..... 28
Figure 4 : Le Carcinome Infiltrant. (Adaptée (12)) ..... 29
Figure 5 : Comparaison des structures d'un réseau vasculaire en condition physiologique (A) et dans une tumeur (B) (16). ..... 30
Figure 6 : Les spins pointent de manière aléatoire, donnant ainsi une distribution sphérique des orientations des spins, à gauche un nombre limité de spins, à droite un grand nombre de spins (18). ..... 32
Figure 7 : La distribution des spins dans un champ magnétique. Les spins se précessent comme indique la flèche rouge, ces spins montrent une légère polarisation vers $B_0$, avec leur somme vectorielle de ces spins donnant lieu à une aimantation nette à l'équilibre (18,19). ..... 33
Figure 8 : Les composantes transversale et longitudinale. ..... 35
Figure 9 : La relaxation longitudinale. ..... 36
Figure 10 : Relaxation transversale. ..... 37
Figure 11 : Antenne mammaire SIEMENS. ..... 39
Figure 12 : La première ligne montre l'image contrastée et floue affichée à droite si nous récupérons la zone centrale de l'espace k affiché à gauche; la deuxième ligne montre l'image obtenue sans une petite zone centrale de l'espace k; la troisième ligne montre l'image obtenue avec l'espace k entier (16). ..... 42
Figure 13 : A gauche la reconstruction GRAPPA : le rassemblement des informations de chaque bobine dans l'espace k avent la reconstruction de l'image; à droite la reconstruction SENSE : le rassemblement de l'image est effectué à partir des images produites par chaque bobine. ..... 44
Figure 14 : Description d'une expérience d'écho de spin (IMAIOS (27)). ..... 46
Figure 15 : L'écart type mesuré dans la ROI dessinée à l'extérieur du sein est l'écart type de Rayleigh, le signal est calculé à partir de la deuxième ROI circulaire dessinée à l'intérieur du sein. ..... 53
Figure 16 : Exemple d'un calcul avec d'une double acquisition : la première acquisition à gauche en haut, la deuxième acquisition à gauche en bas, la somme des deux acquisitions à droite en haut et la soustraction à droite en bas. ..... 54
Figure 17 : Exemple des trois formes de rehaussement (48). ..... 63
Figure 18 : Une analyse semi-quantitative du rehaussement: a est une image soustraite, b est une cartographie permettant de sélectionner les zones 'rouges' de rehaussement maximal, et c montre la courbe dynamique de rehaussement en fonction du temps (47). ..... 64
Figure 19 : Lexique BI-RADS décrivant une masse en IRM mammaire, description par VPP croissante. (Source : l'IRM Mammaire pour les nuls, A. Jalaguier-Coudray, Service de Radiologie, Institut Curie-Paris) ..... 66
Figure 20 : Une image d'un sein acquise avec le noyau d'hydrogène à gauche et avec le noyau de sodium à droite (Adaptée (56)). ..... 68
Figure 21 : a et e montrent la localisation du voxel étudié sur une coupe sagittale $T_2$, b est une coupe axiale d'un rehaussement de signal, b, d, et f sont les spectres correspondant à chaque tissu situé au-dessus. ..... 69

Figure 22 : Les deux zones de marquage (zone 1) et d'acquisition (zone 2) (72)..... 73
Figure 23 : Graphique montrant les niveaux de perfusion ASL significativement plus élevés dans le carcinome canalaire invasif par rapport à un carcinome lobulaire invasif et le parenchyme mammaire sain ($p < 0,05$) (73). ..... 74
Figure 24 : Les variations du signal normalisé par rapport au temps (seconde) en utilisant 3 valeurs de *f* différentes. ..... 75
Figure 25 : Les images des projections d'intensité maximale pour une patiente avec un carcinome inflammatoire à (a) 15.3s, (b) 21s, (c) 26.7s et (d) 65s. ..... 76
Figure 26 : Schéma de la séquence de diffusion (Adaptée (84)). ..... 79
Figure 27 : La division de lecture de l'espace k en 5 segments de lecture (Adaptée (90)). ..... 80
Figure 28 : Description d'une séquence rs-EPI, avec le navigateur. Les temps séparant l'excitation, le premier et le deuxième écho correspondent respectivement au TE1 et TE2. ..... 81
Figure 29 : L'atténuation du signal des images pondérées en diffusion en fonction de b, les trois mécanismes ; IVIM, diffusion et Kurtosis se présentent par les différentes courbures. ..... 83
Figure 30 : Les simulations de signal pour chaque valeur de b (Adaptée (95,98)). ..... 84
Figure 31 : Les signatures typiques des tumeurs (Adaptée(98)). ..... 85
Figure 32 : Signature de deux tissus différents. ..... 85
Figure 33 : Une coupe axiale d'une imagerie pondérée en diffusion sans (en haut) et avec (en bas) saturation de la graisse. ..... 89
Figure 34 : Problème direct et problème inverse. ..... 94
Figure 35 : À droite les images à basse résolution sont le résultat de la transformation géométrique, du flou et du sous-échantillonnage d'images à haute résolution (à gauche) bruitée. ..... 94
Figure 36 : Les images de basses résolutions du fantôme avec 4 niveaux de bruits, suivis d'une image de diffusion. L'image de référence (en bas) correspond à une IRM pondérée en diffusion avec une valeur de b= 800 s/mm$^2$. ..... 97
Figure 37 : Comparaison des différentes reconstructions avec des coupes sagittales de base et basse résolution avec un niveau de bruit ricien $\sigma = 200$ (FOV=160x320x150 mm$^3$). ..... 98
Figure 38 : Comparaison des différentes reconstructions avec la coupe sagittale de basse résolution avec et sans un niveau de bruit ricien rajouté ($\sigma = 200$). ..... 99
Figure 39 : Comparaison des différentes reconstructions «binarisées» avec l'image basse résolution «binarisée». ..... 99
Figure 40 : Comparaison des différentes reconstructions avec l'image de basse résolution avec et sans un niveau de bruit ricien rajouté ($\sigma = 200$). ..... 101
Figure 41 : Mode d'acquisition en utilisant 3 tranches de 50 mm chacune. ..... 103
Figure 42 : Les variations des indices de netteté (axe y) en fonction de $\lambda$ (axe x) pour la régularisation Beltrami, pour les trois valeurs de b= 0,200 et 800 s/mm$^2$ respectivement de gauche à droite, l'axe des x représente les valeurs de $\lambda$ avec un pas de 10-1. ..... 104
Figure 43 : Les variations des indices de netteté en fonction de $\lambda$ pour la régularisation Tikhonov, pour les trois valeurs de b= 0,200 et 800 s/mm$^2$ respectivement de gauche à droite, l'axe des x représente les valeurs de $\lambda$ avec un pas de $10^{-1}$. ..... 104

Figure 44 : Exemple des coupes axiales d'un sujet sain: les images de diffusion native (première ligne) avec les 3 valeurs de b (b=0, 200, 800 s/mm$^2$ respectivement de gauche à droite), les images reconstruites avec la régularisation Tikhonov (deuxième ligne) et avec la régularisation Beltrami (dernière ligne). ..... 105
Figure 45 : Comparaison entre les images LR (première ligne à gauche), native HR (première ligne à droite), SR Beltrami (deuxième ligne à gauche), et une image interpolée dans la coupe sagittale (avec une pondération b=200 s/mm$^2$) pour une volontaire (deuxième ligne à droite). La flèche 1 souligne l'effet escalier dans la basse résolution, comparée avec la Beltrami et l'image interpolée. La flèche 2 met en évidence la netteté des modèles d'arc de la glande mammaire entre les images native basse résolution, interpolée et Beltrami ..... 106
Figure 46 : Comparaison des deux stratégies utilisées pour la reconstruction des images de diffusion : (i) simulation d'un volume natif 1x1x1 mm$^3$ ; (ii) simulation des trois volumes 1x1x3 mm$^3$ suivi par une reconstruction SR. Un bruit Ricien a été rajouté sur SNR pour la caractérisation des reconstructions par Monte Carlo..... 108
Figure 47 : Exemples des cartes de gain SNR $\Gamma_{recon}$ obtenues avec les reconstructions Beltrami en haut et Tikhonov en bas. ..... 111
Figure 48 : Les cartographies ADC pour l'image native (à gauche: la moyenne d'ADC ROI = 2.144 x10$^{-3}$ mm$^2$/s ± 0.133), Beltrami (au milieu: moyenne ROI ADC =2.189x10$^{-3}$ mm$^2$/s ± 0.043) et Tikhonov (à droite: moyenne ROI ADC = 1.847x10$^{-3}$ mm$^2$/s ± 0.042). ..... 119
Figure 49 : Présentation du mode de fonctionnement de Patch. ..... 120
Figure 50 : Extraction des patchs similaires pour le voxel k. ..... 121
Figure 51 : Coupe coronale du fantôme avec différentes concentrations de PVP. ..... 128
Figure 52 : une coupe axiale du fantôme qui contient des cylindres avec des diamètres de : 10, 8, 6, 4, 2 et 1 mm d'une image reconstruite avec accélération SMS-rs-EPI (a) et sans rs-EPI (b)..... 129
Figure 53 : Une coupe coronale du fantôme qui contient des cylindres avec différentes valeurs d'ADC des images reconstruites avec SMS-rs-EPI (a) et sans rs-EPI (b). ..... 130
Figure 54 : a,b) montrent une coupe axiale et c,d) une coupe coronale pour des reconstructions des séquences SMS-rs-EPI et rs-EPI. ..... 132

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Les valeurs T1 et T2 des tissus glandulaires et graisseux du sein dans les champs 1.5 et 3T (20). ... 38
Tableau 2 : Comparaison entre les différentes techniques de la haute résolution utilisée. ... 88
Tableau 3 : le nombre de pixels moyen pour les images de base (haute résolution), pour les images de basse résolution bruitées et pour les reconstructions SR avec les deux régularisations Tikhonov et Beltrami. ... 100
Tableau 4 : le gain SNR des reconstructions SR ($\Gamma_{recon}$) évalué par les simulations Monte Carlo ($\Gamma_{recon}$>1/3 est la limite pour considérer qu'il y a une amélioration par rapport aux images natives). ... 110
Tableau 5 : Le gain SNR des reconstructions SR (ΓreconROI) est évalué par les mesures des ROI dans les images (si $\Gamma reconROI > 1/3$ alors nous avons une amélioration des images SR par rapport aux images natives). ... 113
Tableau 6 : L'indice de netteté des images natives et reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov (moyenne ± SD des 8 sujets). ... 114
Tableau 7 : Le nouvel indice de netteté des images natives et reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov (moyenne des 8 sujets). ... 116
Tableau 8 : Les valeurs de ADC sur des ROI des seins gauche et droit pour les images LR et les images reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov. ... 118
Tableau 9 : Le gain SNR des reconstructions SR ($\Gamma_{recon}$) Patch évalués par les simulations Monte Carlo ($\Gamma_{recon}$>1/3 est la limite pour considérer qu'il y a une amélioration par rapport aux images natives). ... 123
Tableau 10 : Le gain SNR des reconstructions SR (ΓreconROI) évalué par les mesures des ROI dans les images (si $\Gamma reconROI > 1/3$ alors nous avons une amélioration des images SR par rapport aux images natives) 124
Tableau 11 : L'indice de netteté des images natives et reconstruites avec la régularisation Patch (moyenne ± SD des 8 sujets). ... 125
Tableau 12 : Les valeurs de ADC sur des ROI des seins gauche et droit pour les images LR et les images reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov. ... 126
Tableau 13 : Ce tableau montre les valeurs ADC théoriques des 6 ROI, les ADC des images reconstruites avec rs-EPI et SMS-rs-EPI de chaque ROI, suivis par l'erreur entre rs-EPI et les valeurs théorique d'ADC, SMS-rs-EPI et les valeurs théorique d'ADC. ... 130
Tableau 14 : Ce tableau présente le signal, le bruit et le SNR de la ROI établie par la SR de rs-EPI et de SMS-rs-EPI du fantôme avec les 3 valeurs de b et la moyenne de chaque facteur. ... 131

# Introduction générale

En 2012, on a estimé à 1.7 million le nombre de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde (1). La survenue précoce et le taux d'incidence élevé de cette maladie entraînent des implications médicales et socio-économiques importantes. En France, comme dans le monde entier, le cancer du sein est à la fois le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme (2). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays les plus développés, grâce à des programmes de dépistage efficaces. 78% des cancers sont diagnostiqués chez les femmes âgées de plus de 50 ans, et ce pourcentage descend jusqu'à 24% pour les femmes âgées de plus de 75 ans (1). En 1994, la Direction Générale de la Santé en France a mis en place un programme national de dépistage du cancer du sein, qui a ensuite été généralisé à tout le territoire au début de l'année 2004. Il cible les femmes âgées de 50 à 74 ans et prévoit un examen clinique des seins et une mammographie de dépistage tous les 2 ans, avec une double lecture systématique en cas de cliché anormal, les femmes présentant des « facteurs de risque importants » sont exclues. Les résultats d'essais prospectifs randomisés suggèrent que le diagnostic précoce du cancer du sein se traduit par une réduction de la mortalité imputable à ce dernier (l'invitation au dépistage par mammographie moderne peut réduire les décès d'environ 28%) (3,4).

Aujourd'hui, la mammographie est l'examen radiologique de référence pour le dépistage des cancers du sein. L'IRM mammaire est recommandée comme un examen de dépistage uniquement chez les femmes à haut risque génétique ; elle est aussi prescrite en complément du bilan mammographique et/ou échographique. Malgré sa grande sensibilité, cette limitation d'utilisation peut s'expliquer par sa faible spécificité, variable selon l'expérience du radiologue qui interprète l'examen. De plus, l'IRM mammaire est plus coûteuse, et plus longue que la mammographie ; l'examen dure entre 30 et 40 minutes et nécessite une injection de produit de contraste. La spécificité de l'examen peut être améliorée en ajoutant une séquence de diffusion. La diffusion reflète le mouvement de l'eau dans le tissu en mesurant le degré de mouvement moléculaire aléatoire. Cette séquence a permis d'augmenter la spécificité de l'IRM mammaire, i.e. a diminué le nombre des faux positifs, permettant d'avoir un impact psychologique et économique (5). Néanmoins, la diffusion mammaire souffre actuellement de deux problèmes majeurs : pour l'application en IRM mammaire, il est nécessaire d'appliquer une saturation de la graisse pour augmenter le contraste des tissus et la résolution spatiale reste trop faible pour dépister et diagnostiquer les petites tumeurs.

Les performances d'un diagnostic par mammographie sont variables selon la densité des seins (6). En effet, les tissus denses réduisent la sensibilité et la spécificité d'une mammographie. Il est important de souligner que depuis quelques années, il est reconnu que les femmes ayant des seins extrêmement denses ont un risque accru de cancer du sein. Alors que la densité des seins est un facteur important d'un dépistage, elle est également un facteur de risque d'un cancer, comme l'âge, l'alcool et la présence d'une tumeur bénigne. Plus de la moitié des femmes participant à des programmes de dépistage mammographique ont un tissu mammaire intermédiaire dense ou extrêmement dense (7–9).

La thèse s'inscrit dans un nouvel axe du laboratoire, qui vise à développer le dépistage du cancer du sein par IRM. Ces travaux ont pour but d'améliorer l'acquisition des signaux IRM avec la construction d'antennes dédiées, permettant de faire l'acquisition sur le dos, afin d'améliorer le confort de l'examen et pouvoir être dans la même position que d'éventuels examens complémentaires (échographie), ou pour une meilleure programmation de la chirurgie. Parallèlement, le laboratoire a développé des méthodes d'acquisition rapide pour augmenter la spécificité de la courbe de premier passage du produit de contraste, qui reste aujourd'hui la référence pour la classification des tumeurs. Cependant, pour rendre l'IRM mammaire plus « populaire » dans un contexte de dépistage, il est important de trouver une solution permettant d'éviter cette injection de produit de contraste, en la remplaçant par une IRM de diffusion de haute résolution spatiale.

Ma thèse s'est déroulée au sein du laboratoire IADI (Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle), créé en 2005. Ce laboratoire est une unité mixte de recherche de l'Inserm (U1254) et de l'Université de Lorraine, située au CHRU de Nancy, sur le site de Brabois, qui développe des techniques et des méthodes pour améliorer l'imagerie des organes en mouvement. Il intervient dans des domaines très différents comme la physique de l'acquisition des images IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), le traitement du signal et de l'image, la méthodologie et les validations cliniques. Ses activités sont focalisées sur l'imagerie des organes en mouvement : prise en compte des mouvements du patient et de ses organes pour l'acquisition, la reconstruction et le post-traitement des données.

Grâce à une collaboration étroite avec le CIC-IT de Nancy (Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique), j'ai pu valider mon travail sur des volontaires sains, dans le cadre du protocole **Méthodologie** IRM qui permet l'inclusion des sujets pour des études IRM. Le CIC-IT, créé en 2008 et situé au CHRU de Brabois, est un service du pôle S2R (Structures de

Soutien à la Recherche) du CHRU de Nancy, également sous la tutelle de l'Inserm (CIC1433) et de l'Université de Lorraine. Il possède une compétence spécifique nationale sur la thématique de l'IRM. Plus précisément, le CIC-IT a pour objectif la valorisation et la validation : 1) de nouveaux dispositifs médicaux dédiés à l'environnement IRM (ECG, capteurs compatibles…) ; 2) de nouvelles techniques d'acquisition et de traitement des images en IRM (séquences, reconstruction, post-traitements…).

En octobre 2015, lorsque je suis arrivée au laboratoire IADI, il y avait deux machines IRM GE dédiée en partie à la recherche. Celles-ci ont été remplacées par 2 IRM Siemens en 2016. Le changement d'IRM recherche lors de ma première année de thèse a eu deux conséquences principales ; (i) pas d'accès pendant 9 mois à l'IRM et (ii) un changement de constructeur imposant une adaptation de stratégie en terme d'outils et de séquences à disposition.

Durant cette thèse, j'ai eu la chance de collaborer activement avec le Pr. Isabelle Thomassin-Naggara qui m'a permis de suivre des protocoles cliniques du dépistage du cancer du sein, nous a conseillé sur les protocoles de recherche et a effectué les relectures des images. A Nancy, nous avons également collaboré avec le service du Dr. Philippe Henrot de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL).

L'objectif de cette thèse est donc d'augmenter la résolution spatiale de la séquence de diffusion utilisée en IRM mammaire pour atteindre 1 $mm^3$, et ainsi détecter et classifier des tumeurs de petites tailles. A terme, nous visons à remplacer l'injection de produit de contraste et donc les séquences de perfusion (DCE).

Ce manuscrit se décompose en quatre parties, elles-mêmes composées de plusieurs chapitres :

La première partie est un rappel des notions nécessaires à la compréhension des parties suivantes avec notamment : un rappel sur l'anatomie du sein et les lésions mammaires, une rapide introduction des principes physiques de fonctionnement de l'IRM, et quelques définitions sur la qualité des images et le rapport signal sur bruit.

La deuxième partie sera consacrée à la caractérisation tissulaire mammaire en IRM « conventionnelle ». Une analyse de l'IRM de perfusion et de l'effet de l'utilisation du produit de contraste est faite. L'étude des différentes séquences qui peuvent être rajoutées pour la réalisation d'une imagerie multiparamétrique est également réalisée. Certaines techniques envisagées au début de la thèse ont été abandonnées suite à de premiers essais ou à l'analyse de la littérature. La place de l'imagerie de diffusion et ses limites actuelles sont discutées.

La troisième partie correspond au développement de la méthode de reconstruction en super résolution pour l'obtention d'image et de cartes ADC. Les expériences de validation ont été faites sur des fantômes synthétiques puis sur des sujets sains. Des méthodes originales de mesure de qualité des images sont proposées. Cette partie se termine avec une nouvelle séquence disponible à la fin de la thèse qui permettrait d'accélérer l'acquisition.

La dernière partie correspond au protocole de recherche clinique proposé combinant la nouvelle séquence rapide et la reconstruction en super-résolution. Cette étude clinique est comparée à l'IRM de perfusion et mesure la sensibilité et la spécificité d'une séquence IRM de diffusion haute résolution (sans injection de produit de contraste).

Une conclusion et des propositions de perspectives achèvent le manuscrit.

# Partie I. Rappels concernant l'anatomique du sein et la physique de l'IRM

## Chapitre 1. Anatomie du sein

*Afin de comprendre comment l'IRM peut détecter un cancer mammaire, nous allons décrire rapidement l'anatomie et la vascularisation du sein, avant de présenter les différents types de cancers mammaires.*

Le sein est composé d'une glande mammaire exocrine caractérisée par une structure arborescente, recouverte d'un plan cutané et contenant des vaisseaux et des fibres, comme le montre la figure ci-dessous :

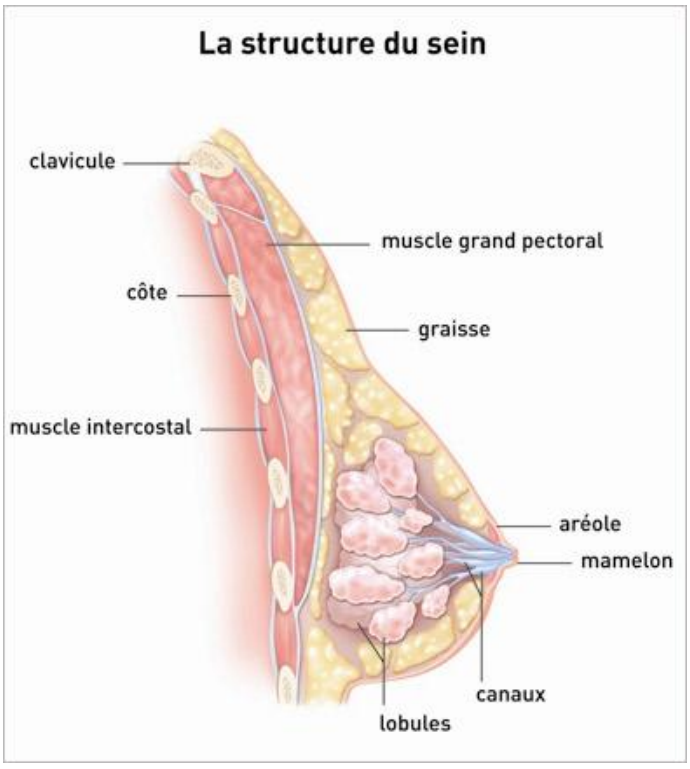


**Figure 1 : Anatomie du sein.**

**(Source : http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers)**

La quantité de chaque constituant peut varier d'une femme à l'autre, et varie également selon l'âge. La glande mammaire est divisée en 15 à 20 lobes, correspondants à des rassemblements de lobules, impliqués dans la production de lait, et de canaux qui le transporte vers le mamelon (2). Le sein est drainé par des collecteurs lymphatiques, et possède une vascularisation dense, sur laquelle nous reviendrons dans le prochain paragraphe de ce chapitre. Malgré l'importance des veines et du système lymphatique dans la phase métastatique des cancers, notre explication sera limitée à la vascularisation artérielle, composante importante dans le choix de la séquence utilisée (chapitre 4, partie II).

Nous relevons la présence importante de tissus graisseux, ce qui devra être pris en compte pour l'IRM mammaire.

## *Vascularisation du sein*

La vascularisation du sein est particulièrement riche et complexe. Dans cette partie, nous allons décrire la vascularisation artérielle. Les quatre axes artériels principaux, décrits ci-après, sont responsables de la distribution sanguine :

1. L'artère thoracique interne (numéro 11 dans la figure ci-dessous) est issue de l'artère subclavière (numéro 9). L'artère thoracique interne (ou artère mammaire interne) donne naissance aux branches mammaires médiales (numéro 8).
2. L'artère thoracique latérale (numéro 5) est issue de l'artère axillaire (numéro 2), qui est la continuité de l'artère subclavière droite (numéro 9) vers le bras. L'artère thoracique interne participe à la naissance des branches mammaires latérales (numéro 7).
3. L'artère axillaire (numéro 2) donne naissance à l'artère thoraco-acromiale dont les branches thoraciques participent avec l'artère thoracique à la naissance des branches mammaires latérales (numéro 7).
4. Les artères intercostales donnent naissance aux branches mammaires postérieures et inférieures.

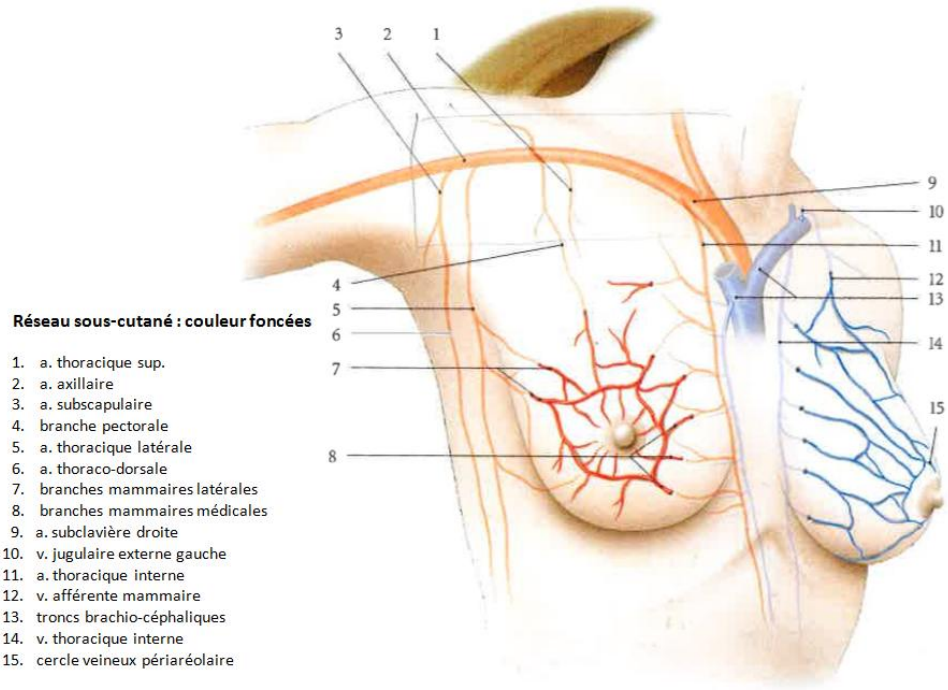


**Figure 2 : Les artères et les veines du sein. (10)**

La vascularisation veineuse se draine vers les veines axillaires, thoraciques internes et azygos. Par exemple, les veines thoraciques internes constituent une voie métastasique possible vers les poumons.

La complexité du réseau vasculaire rend difficile l'utilisation de technique du type *Arterial Spin Labelling* étudiée plus loin dans ce manuscrit. Cette technique aurait l'avantage de continuer à travailler dans un mode perfusion mais sans utiliser de produit de contraste.

## 1. Les lésions mammaires

Une lésion, selon le dictionnaire, est un terme médical qualifiant l'altération d'un tissu, d'une cellule ou d'un organe vivant par une cause morbide. Les lésions mammaires sont nombreuses et classifiées selon leur histopathologie en deux catégories :

1- Les lésions bénignes « non cancéreuses » comme : la fibrose, l'adénose, les kystes du tissu mammaire et l'hyperplasie. Le risque de développer un cancer mammaire augmente chez les sujets ayant des lésions bénignes (11).

2- Les lésions malignes « cancéreuses » : la plupart des cancers mammaires apparaissent dans les cellules qui construisent les parois intérieures des canaux galactophores du sein (12), comme le montre la figure suivante :

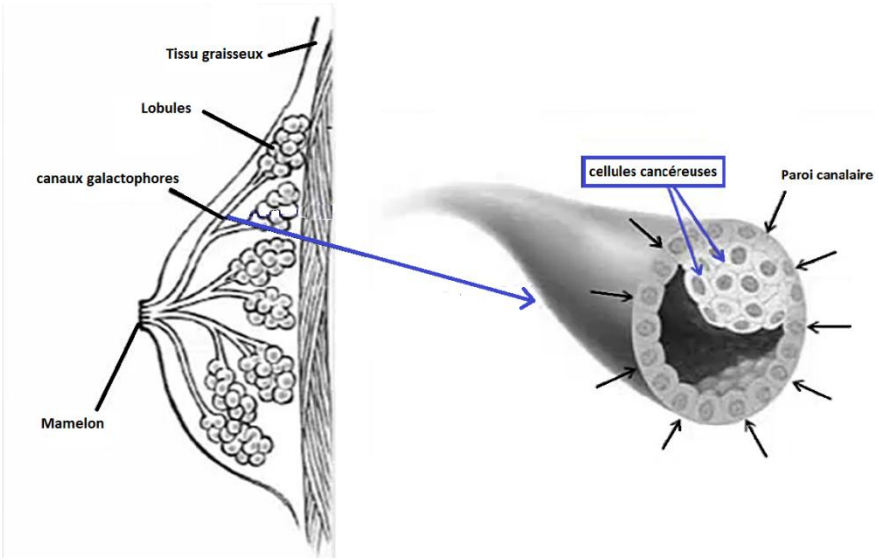


Figure 3 : Les Carcinomes In Situ (CCIS). (Adaptée (12))

Les cellules cancéreuses ne peuvent pas métastaser à ce stade. Ce cancer pré-invasif est connu sous le nom de « Carcinome Canalaire In Situ » (CCIS). A ce stade, le cancer est toujours curable.

Ultérieurement, le carcinome in situ dépassera les canaux pour envahir le reste du sein et deviendra invasif. Il est connu sous le nom de « Carcinome Canalaire Invasifs ou Infiltrant » (CCI). Le CCI est le type de cancer du sein le plus fréquent : il représente 76% des cancers invasifs, selon le programme québécois de dépistage du cancer du sein (13).

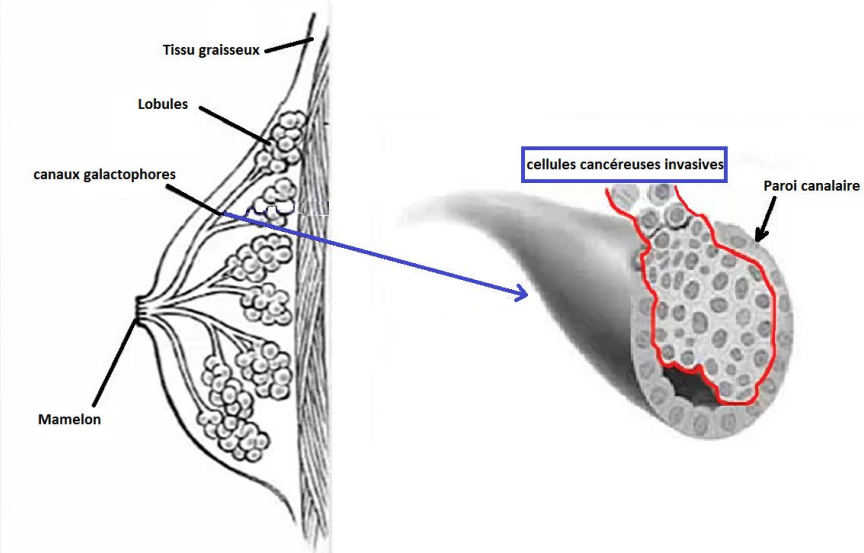


**Figure 4 : Le Carcinome Infiltrant. (Adaptée (12))**

À ce stade, si le cancer n'est pas traité rapidement, les cellules cancéreuses peuvent se propager dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour atteindre d'autres organes : nous parlons de métastases. Ainsi, une détection précoce du cancer, avant la phase de métastases, est primordiale.

Il existe un autre type de cancer, moins fréquent que le carcinome canalaire, le carcinome lobulaire, qui a le même mécanisme d'apparition que le carcinome canalaire. En effet, il apparaît dans les lobules (Carcinome Lobulaire In Situ : CLIS), et peut devenir invasif (Carcinome Lobulaire Infiltrant : CLI). Ce type de cancer est le deuxième plus fréquent parmi les cancers infiltrants. En effet, il représente 8% des cancers invasifs selon le programme québécois de dépistage du cancer du sein (13).

Les carcinomes canalaires et lobulaires sont des adénocarcinomes qui prennent naissance dans les cellules glandulaires. Ces types de cancers représentent la majorité des cancers mammaires (14).

Une fois que le cancer invasif du sein dépasse la taille de quelques millimètres, sa demande métabolique élevée dépasse l'apport nutritif assuré par la diffusion à travers les vaisseaux normaux du tissu fibro-glandulaire. L'écart entre l'offre et la demande augmente avec la taille croissante de la tumeur et provoque un stress hypoxique sur les cellules tumorales. Cela semble stimuler la libération des hormones peptidiques (facteurs de croissance en particulier le facteur de croissance endothéliale vasculaire en anglais Vascular endothelial growth factor : VEGF) qui favorisent la formation de nouveaux vaisseaux et / ou la germination des

capillaires existants dans le stroma péritumoral. Ce processus est appelé angiogenèse ou néoangiogenèse. L'activité angiogénique des cancers produit un système vasculaire dédié qui soutient la tumeur et l'aide à maintenir son homéostasie métabolique. L'angiogenèse est si étroitement liée avec le cancer invasif qu'elle constitue une condition indispensable à la croissance invasive en soi. C'est cette activité angiogénique qui constitue la base de la détection du cancer du sein et du diagnostic différentiel avec l'IRM (15). L'architecture microscopique et macroscopique du nouveau système capillaire diffère de celle du système vasculaire fibro-glandulaire normal : de grandes fenestrations endothéliales entraînent une augmentation des fuites capillaires, un détournement (shunt) artério-veineux est observé, et la perfusion du lit capillaire est moins (voire pas du tout) contrôlée par les mécanismes physiologiques réguliers. Il est intuitivement plausible que les taux accrus de perfusion locale et de diffusion capillaire des lésions malignes soient prédictifs de l'amélioration de la visibilité des lésions à l'imagerie par résonance magnétique du sein.

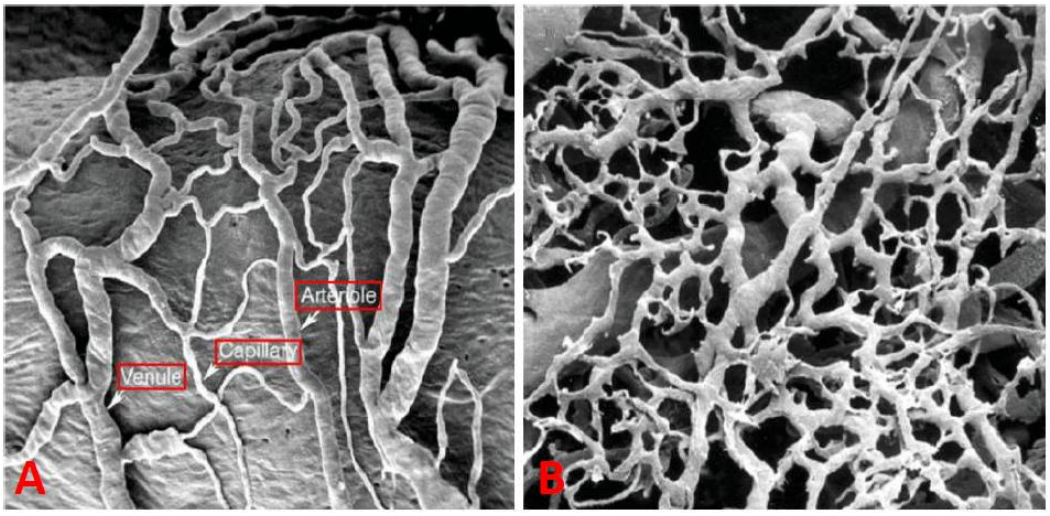


**Figure 5 : Comparaison des structures d'un réseau vasculaire en condition physiologique (A) et dans une tumeur (B) (16).**

*En conclusion, il est nécessaire de détecter rapidement un cancer avant sa prolifération qui complique le traitement. La résolution spatiale des images nécessaire doit être suffisante pour permettre ce dépistage.*

# Chapitre 2. Principes de l'IRM

*L'IRM est une technique d'imagerie médicale qui permet de visualiser les organes et les tissus mous avec une grande précision et dans les différents plans de l'espace, elle ne nécessite aucune irradiation. Cette technique repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN). Dans ce chapitre nous expliquerons les trois phénomènes indispensables pour obtenir le signal RMN, ensuite nous rappellerons comment encoder les signaux RMN de différentes localisations du plan pour en arriver à remplir l'espace k et générer une image. Nous terminerons par une description des critères de qualité d'une image.*

## 1. Comment obtenir un signal RMN ?

Un échantillon d'un tissu biologique peut être décomposé successivement en ses différents constituants : les molécules, les atomes puis le noyau atomique et ses électrons en orbite. Dans un noyau, sur chacune des couches, les protons et les neutrons (les nucléons) se combinent en opposition (quarks up et quarks down ↑↓) selon un principe d'exclusion par paires de particules sans mélanger d'espèce (les protons avec les protons, les neutrons avec les neutrons). Le spin nucléaire 'l' résultant est nul si tous les nucléons sont appariés. S'il existe au moins un nucléon non apparié, 'l' est différent de zéro et par suite ce noyau se comporte comme un petit aimant animé d'un mouvement de rotation autour de leur propre axe, caractérisé par son moment magnétique $\vec{\mu}$ :

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{L} \qquad [1]$$

$\vec{L}$ est le moment cinétique, $\gamma$ est le rapport gyromagnétique du noyau et exprimé en rad/s/T. Il est proportionnel à la masse de la particule (sauf pour le neutron). Il dépend également du noyau atomique, par exemple pour le noyau d'hydrogène ${}^{1}_{1}H$, $\gamma/2\pi$ = 42.577 MHz/T et le noyau de sodium ${}^{23}_{11}Na$ $\gamma/2\pi$ = 11.262 MHz/T (17). Ce rapport pour l'hydrogène est à peu près 4 fois plus grand que celui du sodium.

## 1.1. Polarisation

En l'absence de champ magnétique extérieur, les protons d'un échantillon tissulaire ont une orientation aléatoire en tous sens, ainsi la résultante magnétique est nulle, comme le montre la figure suivante :

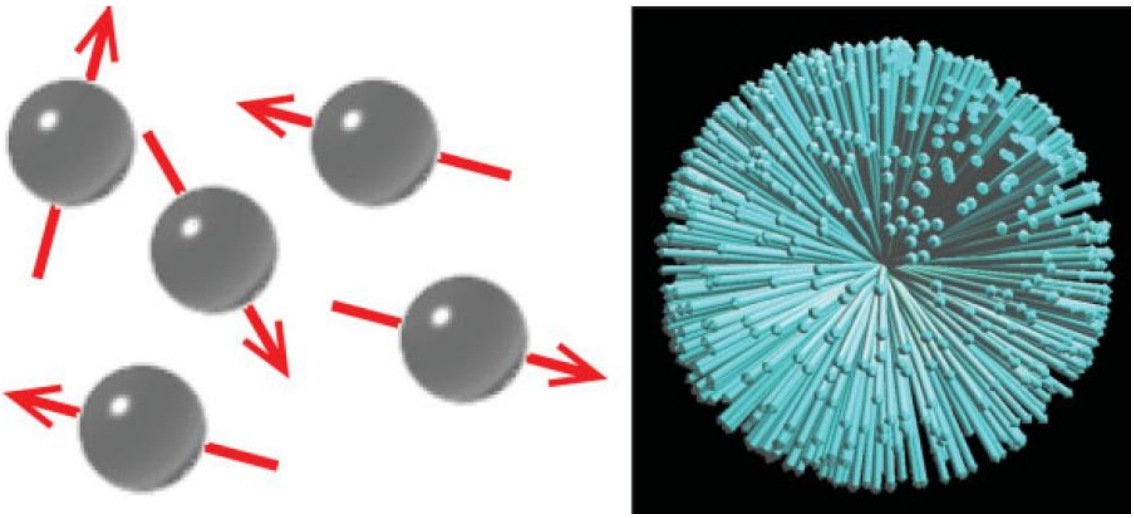

**Figure 6 : Les spins pointent de manière aléatoire, donnant ainsi une distribution sphérique des orientations des spins, à gauche un nombre limité de spins, à droite un grand nombre de spins (18).**

Pour pouvoir mesurer les propriétés magnétiques des noyaux, nous les plaçons dans un champ magnétique statique intense appelé $B_0$, qui va produire un nouvel équilibre pour les protons. Pour faciliter le calcul, le moment magnétique d'un seul spin isolé (qui ne fait pas partie d'un ensemble de spin) lorsqu'il est mesuré dans la direction du $B_0$ est considéré égal à une des deux valeurs possible : $\mu_z = -\frac{1}{2}\gamma\hbar$ ou $\mu_z = +\frac{1}{2}\gamma\hbar$, avec $\hbar$=h/2 et h est la constante du Planck (19). En conséquence, un spin peut avoir deux valeurs d'énergie possibles : $E_\mu^{spin} = -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0$ ou $E_\mu^{spin} = +\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0$. C'est la base du concept selon lequel un spin, s'il est traité comme un vecteur, peut avoir deux états quantiques, un dans lequel il pointe vers le haut «*up*», c'est-à-dire dans la direction du $B_0$, et un dans qu'il pointe vers le bas «down», c'est-à-dire opposé à $B_0$ (19).

Ces considérations mènent à l'idée largement répandue que si nous prenons un ensemble de spins non-interagissant ou faiblement interagissant, l'ensemble se comporte comme un seul spin, sauf qu'il est multiplié par le nombre de spins dans l'ensemble. En conséquence,

l'ensemble est considéré comme présentant deux niveaux d'énergie (les niveaux de Zeeman) (19): $E_\alpha = -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0$ ou $E_\beta = +\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0$ et la différence d'énergie $\Delta E = \gamma\hbar B_0 = \hbar\omega_0$, avec $\omega_0$ la vitesse angulaire de précession. Une fois les spins placés dans ce champ, la précession commence : les protons tournent alors autour de l'axe de $B_0$ ($O_Z$), à une vitesse angulaire de précession $\omega_0$, à une fréquence $f_0$ appelée 'fréquence de Larmor' : $\omega_0 = \gamma B_0 = 2\pi f_0$.

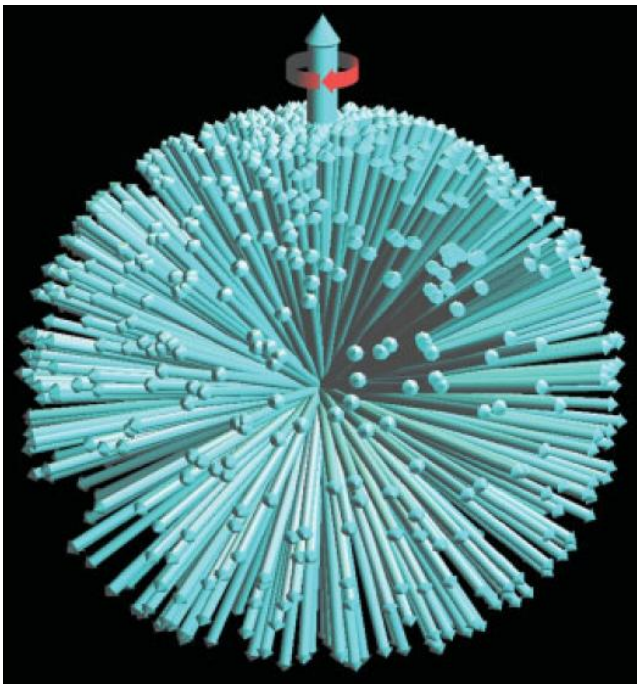

**Figure 7 : La distribution des spins dans un champ magnétique. Les spins se précessent comme indique la flèche rouge, ces spins montrent une légère polarisation vers $B_0$, avec leur somme vectorielle de ces spins donnant lieu à une aimantation nette à l'équilibre (18,19).**

La RMN n'est pas une méthode sensible : pour un atome d'hydrogène dans un champ magnétique de 3T et à une température de 310K, seuls 3 spins sur $10^6$ présents peuvent donner un signal. D'un point de vue microscopique, ce phénomène est expliqué par l'équilibre de Boltzmann (susmentionné).

En général, le phénomène de RMN peut être expliqué par deux aspects : l'aspect quantique et aspect classique macroscopique. Dorénavant, nous nous limiterons à ce dernier qui est le plus simple à comprendre, et qui décrit un ensemble de noyaux. D'un point de vue macroscopique,

la somme vectorielle des moments magnétiques crée une aimantation résultante dans la direction de $\overrightarrow{B_0}$.

Par la suite, les vecteurs d'aimantation sont présentés dans un plan tridimensionnel : la première direction suivant le champ $B_0$ qui est la direction Oz, et le plan transversal xOy qui est perpendiculaire au champ $B_0$. À l'équilibre, le vecteur résultant de l'aimantation $\vec{M}$ est aligné sur $B_0$ selon Oz et sans composante transversale dans le plan xOy.

## 1.2. Excitation

La résultante des protons $\overrightarrow{M_0}$ est parallèle au champ $\overrightarrow{B_0}$ qui dépend de la machine (par exemple, l'intensité du champ utilisé dans nos expériences est égale à 3T tandis que le champ magnétique terrestre varie de 30 $\mu T$ à 60 $\mu T$ selon la localisation sur la Terre). Alors que $B_0$ est beaucoup plus grand que la résultante, il est donc impossible de le mesurer dans ces conditions. Pour cette raison, nous changeons la direction de la résultante, pour la mesurer directement ou bien mesurer sa projection dans le plan (xOy) perpendiculaire à $B_0$. Et comme $B_0$ est très grand devant $M_0$, la seule solution pour perturber l'équilibre produit par la polarisation est d'appliquer une onde radiofréquence appelé $B_1$ dont la fréquence est à l'intérieur d'une bande passante centrée sur la fréquence de Larmor $f_0$. La composante magnétique $\overrightarrow{B_1}$ est un champ tournant perpendiculaire au champ statique $\overrightarrow{B_0}$.

L'aimantation $\overrightarrow{M_0}$ longitudinale bascule d'un angle $\alpha$ qui est proportionnel à la durée d'application (t) et à l'intensité $B_1$ de l'onde radiofréquence (RF) et le noyau imagé :

$$\alpha = \gamma B_1 t \qquad [2]$$

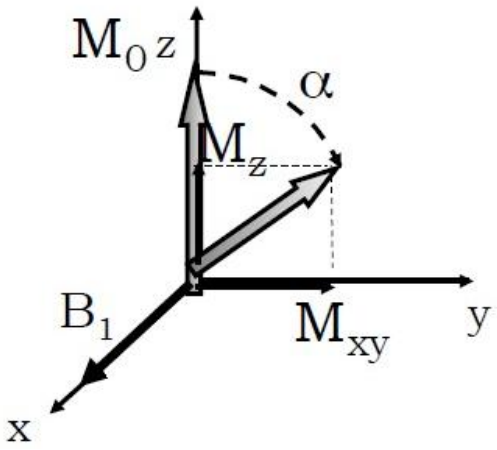


**Figure 8 : Les composantes transversale et longitudinale.**

Grâce à l'excitation, nous sommes capables de mesurer directement la composante transversale en utilisant des bobines placées dans le plan xOy. La composante longitudinale du plan Oz est présentée par $\overrightarrow{M_z}$ ; à l'équilibre nous l'appelons $M_0$. Et la composante transversale du plan xOy est présentée par $\overrightarrow{M_{xy}}$, qui est nulle à l'équilibre.

À la fin d'une impulsion RF, $\vec{M}$ possède une composante dans le plan longitudinale Oz et une composante dans le plan transversale xOy ; par exemple si l'impulsion appliquée est égale à 90°, le vecteur $\vec{M}$ est entièrement situé dans le plan xOy. Dès la fin de l'impulsion RF, le vecteur $\vec{M}$ va retourner à l'équilibre (phénomène appelé relaxation), avec une repousse progressive de la composante longitudinale $\overrightarrow{M_z}$, et une diminution rapide de la composante transversale $\overrightarrow{M_{xy}}$. Les relaxations transversales induisent des petits courants dans des bobines placées perpendiculairement au champ $B_0$ ; nous pouvons alors mesurer les valeurs des composantes transversales $\overrightarrow{M_{xy}}$.

## 1.3. Relaxation

Après l'excitation RF, et comme le champ $B_0$ est permanent, les vecteurs d'aimantation $\vec{M}$ vont progressivement se réorienter selon la direction de $B_0$. Les composantes longitudinales croissent pour retourner à leur état d'équilibre thermique initial égal à $M_0$. Et les composantes

transversales décroissent tout en tournant autour de $B_0$ à la fréquence de Larmor pour revenir à zéro.

### a) Relaxation longitudinale :

La composante longitudinale repoussent suivant une courbe exponentielle croissante. Les phénomènes physiques liés à cette relaxation sont regroupés sous le terme de relaxation longitudinale ou Spin-Réseau. Elle est caractérisée par le temps $T_1$. Le $T_1$ correspond au temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale revienne à 63% (= 1- $exp^{-1}$) de sa valeur finale. Nous considérons que $\overrightarrow{M_z}$, revient à son état d'équilibre (99.3% de $M_0$ = 1 – $exp^{-5}$) dans un temps équivalent à 5*$T_1$.

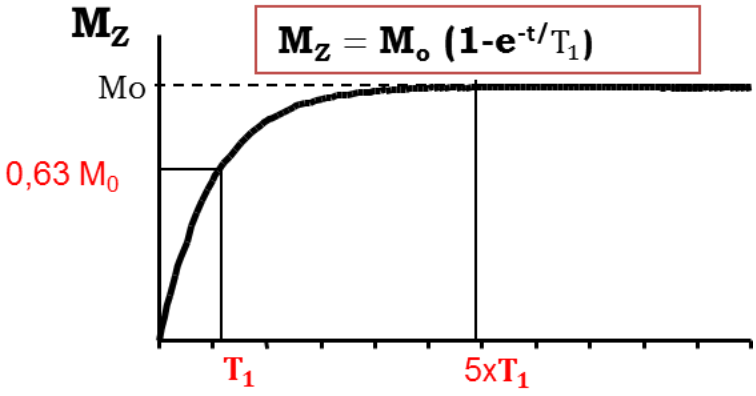


Figure 9 : La relaxation longitudinale.

### b) Relaxation transversale

Pour des liquides comme l'eau libre typiquement observée en IRM, les composantes transversales décroissent suivant une courbe exponentielle décroissante. Les phénomènes physiques liés à cette relaxation sont regroupés sous le terme de relaxation transversale ou Spin-Spin. L'aimantation transversale induit un courant électrique sinusoïdal recueilli par l'antenne de réception placée dans le plan xOy, ce signal est appelé signal de précession libre (FID : *Free Induction Decay*). L'antenne de réception transforme le signal sinusoïdal amorti par une exponentielle de temps $T_2$. Le $T_2$ correspond au temps mis par l'aimantation transversale pour revenir à 37% (= $exp^{-1}$) de sa valeur initiale. Elle est beaucoup plus rapide que la relaxation longitudinale : $T_2$ est toujours plus court que $T_1$.

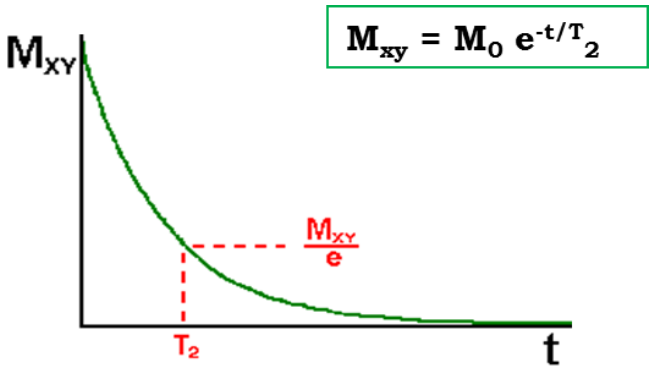


Figure 10 : Relaxation transversale.

La relaxation transversale résulte des petites hétérogénéités locales du champ magnétique induites par le fait que la présence même d'un spin va modifier le champ magnétique global subi par le spin voisin. A cause de cette inhomogénéité, et l'inhomogénéité induit par le champ magnétique $B_0$, la décroissance du signal est plus rapide que prévu, elle suit une exponentielle en $T_2$* qui est relié à $T_2$ comme suit :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^{inh}} \qquad [3]$$

Où $T_2$* est la constante de temps de l'interaction spin/spin apparente, $T_2$ est la constante de temps de l'interaction pure ; sans hétérogénéité du champ magnétique principal $B_0$ (le $T_2$ d'interaction spin-spin) et $T_2^{inh}$ représente l'inhomogénéité de $B_0$.

### c) Relaxation des tissus mammaires

Les temps de relaxation sont des paramètres qui caractérisent chaque tissu. Grâce à ces temps, il est possible par exemple de différencier les tissus glandulaires des tissus graisseux du sein. La transition entre une IRM 1.5T et 3T influence sur les temps de relaxation : le $T_1$ augmente, et le $T_2$ diminue légèrement.

Les différentes valeurs de relaxation des tissus glandulaires et graisseux d'un sein sain dans les champs 1.5 et 3T sont indiqués dans le tableau suivant (20):

**Tableau 1 : Les valeurs T1 et T2 des tissus glandulaires et graisseux du sein dans les champs 1.5 et 3T (20).**

| | 1.5T | | 3T | |
|---|---|---|---|---|
| | $T_1$ (valeur moyenne ± écart type) | $T_2$ (valeur moyenne ± écart type) | $T_1$ (valeur moyenne ± écart type) | $T_2$ (valeur moyenne ± écart type) |
| Glandulaires | **1266.18 ms ± 81.8** | **57.51 ms ±10.15** | **1444.83 ms ± 92.7** | **54.36 ms ± 9.35** |
| Graisseux | **296.01 ms ± 12.94** | **53.33 ms ± 2.11** | **366.78 ms ±7.75** | **52.96 ms ± 1.54** |

NB : Ces temps de relaxation sont différents d'une étude à une autre (et selon les séquences utilisées (21)). En 2010, Richard et al. ont effectué une étude sur des volontaires sains avec un champ 3T, les valeurs obtenues par cette équipe étaient différents : $T_1$ = 1680 ± 180 ms et 423 ± 12 ms pour les tissus glandulaires et graisseux successivement, et $T_2$ = 154 ± 9 ms et 71 ± 6 ms pour les tissus graisseux (22). Cette différence peut être induite par la différence des champs magnétiques utilisés, des différences biologiques entre les populations par exemple : (21) était faite en Corée et (22) aux USA, et/ou les séquences de mesures utilisées.

Il y a une différence significative entre les valeurs de temps de relaxation $T_2$ d'une tumeur bénigne et d'une tumeur maligne (la plupart des tumeurs malignes étaient de type CCI) (23) ; les temps de relaxation $T_2$ des lésions bénignes sont ici plus longs que ceux des lésions malignes. La mesure quantitative des temps de relaxation $T_2$ pourrait constituer un complément à l'IRM dans le diagnostic du cancer du sein, car selon cette étude, la différenciation entre lésions bénignes et malignes fondée uniquement sur les temps de relaxation $T_2$ est difficile.

## 2. Acquisition du signal mammaire

Les composantes transversales induisent une force électromotrice dans les bobines de l'antenne. Comme pour la plupart des acquisitions en IRM, l'excitation $B_1$ homogène des tissus se fait par l'antenne corps et la réception du signal se fait par une antenne de surface dédiée. La patiente est couchée sur le ventre et positionne ses seins dans une antenne composée de deux cavités de dimension fixe. L'antenne que nous avons utilisée est une antenne de réception de 18 canaux du constructeur SIEMENS (comme dans la figure). Toutes les acquisitions ont été faites sur une IRM PRISMA SIEMENS. Le détail des séquences utilisé est donné dans la partie 2.




**Figure 11 : Antenne mammaire SIEMENS.**

## 3. Formation de l'image

Pour obtenir une image IRM, il faut créer tout d'abord un signal RMN (par polarisation et excitation), et ensuite récupérer ce signal à l'aide d'une antenne de réception contenant des bobines permettant de recueillir un signal électrique provenant des variations d'aimantation $M_{xy}$ suivant la loi de Faraday. Le codage spatial de l'image se réalise en utilisant des gradients de champ magnétique dans les trois directions.

**a) Sélection du plan de coupe :**

Un gradient de champ magnétique appelé gradient de sélection de coupe ($G_{sc}$) est appliqué dans la direction de $B_0$ de façon perpendiculaire au plan d'intérêt, pour faire varier linéairement l'intensité du champ statique $B_0$ (dans la direction perpendiculaire au plan d'intérêt). Par exemple, pour une coupe axiale, les spins précessent alors à une nouvelle fréquence de Larmor dépendante de leur position en z. Pour exciter un plan de coupe, nous appliquons simultanément avec le $G_{sc}$ une onde RF avec une fréquence égale à celle des protons dans cette coupe. Ce qui induit une bascule de l'aimantation des protons excités dans la coupe sélectionnée, tous les autres protons situés en dehors de la coupe ne donneront aucun signal car ils ne sont pas excités (ils précessent à une autre fréquence). Pour une bande passante de la RF fixe, l'intensité du $G_{sc}$ appliqué impose l'épaisseur du plan d'intérêt : plus nous augmentons l'intensité du gradient plus la coupe est fine.

**b) Encodage de phase**

Après la sélection de coupe, tous les spins d'une coupe précessent à une même vitesse angulaire (en négligeant les inhomogénéités de champs ou pour $t << T_2^*$). Un gradient de codage de phase $G_{cp}$ est appliqué pour faire précesser les spins d'une même coupe à des vitesses légèrement différentes en fonction de leurs positions selon y : ce gradient induit un décalage de phase.

**c) Encodage de fréquence**

Après la sélection de coupe et l'encodage de phase, il reste l'encodage dans la troisième direction. Un gradient de codage par fréquence $G_{cf}$ est appliqué pendant le recueil du signal

pour faire précesser les spins à des fréquences différentes selon leur position dans la direction x. Ce gradient est également appelé gradient de lecture. Il permet de créer de colonnes de protons, chaque colonne ayant une vitesse de précession différente de l'autre.

**d) L'espace des k**

Après avoir appliqué les phénomènes de polarisation, d'excitation et de localisation, le signal IRM est réceptionné par les antennes. Des convertisseurs analogiques numériques sont utilisés pour récupérer les signaux de précessions libres (d'après la loi de Faraday les antennes de réception nous permettront de transformer les variations de l'aimantation transversale en signal électrique), le signal est stocké dans des matrices appelées « espace k ». Cet espace correspond à l'information fréquentielle de l'image qui sera obtenue grâce à la transformée de Fourier 2D inverse.

Dans un espace k, les basses fréquences spatiales sont situées au centre et les hautes fréquences spatiales sont situées à la périphérie. Les basses fréquences spatiales « codent » le contraste et la forme générale de l'image et les hautes fréquences « codent » pour les détails.

La figure suivante clarifie l'idée : quand la zone centrale de l'espace k est récupérée, nous commençons à voir le contraste de l'image floue. Par contre, si l'espace k est récupéré sans la zone centrale, nous observons les contours et la résolution, mais lorsque la zone centrale manquante est large nous n'observons que les contours.

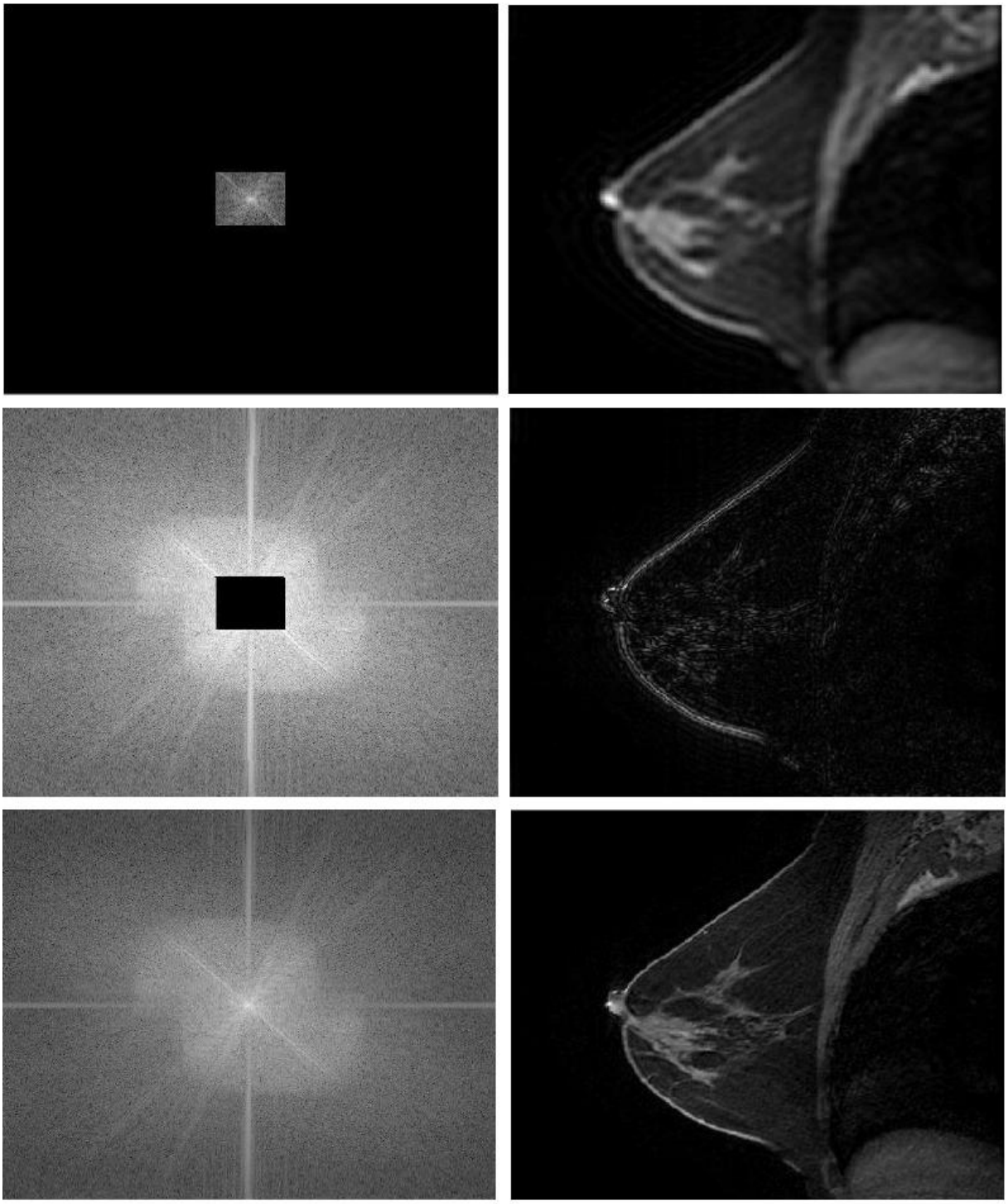

**Figure 12 : La première ligne montre l'image contrastée et floue affichée à droite si nous récupérons la zone centrale de l'espace k affiché à gauche; la deuxième ligne montre l'image obtenue sans une petite zone centrale de l'espace k; la troisième ligne montre l'image obtenue avec l'espace k entier (16).**

NB : Les aimantations, qui sont la source du signal en IRM, sont des vecteurs que nous représentons en utilisant la notation complexe. Il s'agit de la détection en quadrature, qui fait référence à la détection d'un champ magnétique polarisé de manière circulaire, et aboutit à

deux flux de données avec une différence de phase de 90°. Les valeurs numérisées de ces signaux deviennent la partie réelle et la partie imaginaire de chaque point de données complexe dans l'espace k. Après avoir utilisé la transformation de Fourier pour obtenir une image, les données d'image sont de type complexe. Ces images sont ensuite manipulées pour différentes utilités cliniques. Si nous utilisons habituellement l'image d'amplitude en clinique, il est possible de travailler avec les images de phase pour mesurer un débit ou l'opération d'homogénéisation du champ magnétique.

Les images d'amplitude sont les parties réelles et imaginaires combinées, calculées après la transformation de Fourier comme la racine carrée de la somme des carrés de la partie réelle et de la partie imaginaire de chaque pixel de l'image.

Les images de phase sont calculées après la transformation de Fourier en Arc tangente de la partie imaginaire divisée par la partie réelle de chaque pixel de l'image. La phase est également connue sous le nom d'argument complexe d'un nombre complexe.

## 4. L’imagerie parallèle

L'IRM est une modalité d'imagerie médicale largement utilisée, mais la durée d'acquisition des données peut rendre difficile l'utilisation de l'IRM pour certaines applications. Les reconstructions d'imagerie parallèle sont désormais les techniques les plus utilisées dans cette modalité pour accélérer de manière robuste les acquisitions d'images. Le principe de base derrière toutes ces reconstructions est que les données sont sous-échantillonnées sous une forme quelconque, et les informations manquantes sont estimées en utilisant une reconstruction par imagerie parallèle qui utilise des informations provenant de plusieurs bobines réceptrices (24).

Les techniques d’imagerie parallèle se divisent en deux grandes familles :

1. Les techniques reconstruisant l’espace k de l’image à partir des signaux fréquentiels de chaque antenne comme GRAPPA : *GeneRalised Auto-calibrating Partially Parallel Acquisition*. Cette méthode est utilisée dans mes acquisitions (25).
2. Les techniques reconstruisant l’image globale à partir des images produites par chaque antenne comme SENSE : *SENSitivity Encoding*.

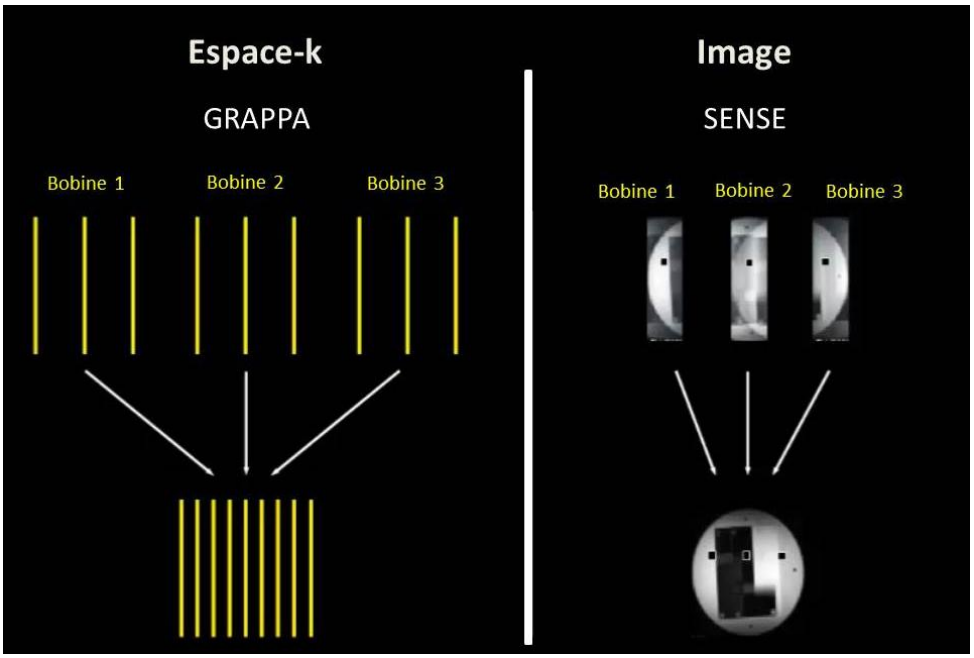


**Figure 13 : A gauche la reconstruction GRAPPA : le rassemblement des informations de chaque bobine dans l'espace k avent la reconstruction de l’image; à droite la reconstruction SENSE : le rassemblement de l’image est effectué à partir des images produites par chaque bobine.**

NB : Ce n'est pas la seule classification pour distinguer les méthodes d'imagerie parallèle : elles peuvent être classifiées selon deux autres taxonomies. Par exemple, le regroupement de l'imagerie parallèle selon le type d'étalonnage : l'auto-échantillonnage et l'échantillonnage externe (26).

Pour cette thèse, des acquisitions avec l'imagerie parallèle « GRAPPA » sont utilisées, avec un facteur de sous échantillonnage de 2.

Il est à noter que l'imagerie parallèle permet d'accélérer l'acquisition mais va également réduire le rapport signal sur bruit (signal to noise ratio : SNR). Il faut donc trouver un compromis en termes de durée d'acquisition d'une séquence et de qualité souhaitée.

## 5. Les séquences

L'ensemble des impulsions RF et des gradients pour acquérir les données en IRM sont appelés 'une séquence'. L'objectif principal d'une séquence est de manipuler les spins de manière à produire un différentiel d'intensité qui dépend des propriétés des tissus selon l'application et le but visé, tout en essayant d'acquérir l'image le plus vite possible, avec le moins d'artéfacts possible et sans altérer le SNR. En IRM, il existe deux familles fondamentales de séquences : échos de gradients et échos de spin. Dans cette partie, nous allons décrire l'écho de spin car elle est la base de la séquence de diffusion utilisée dans les travaux de recherche de cette thèse.

**Echo de spin :**

La séquence classique est constituée d'un angle de bascule de 90° pour l'excitation puis d'une impulsion de rephasage de 180°.

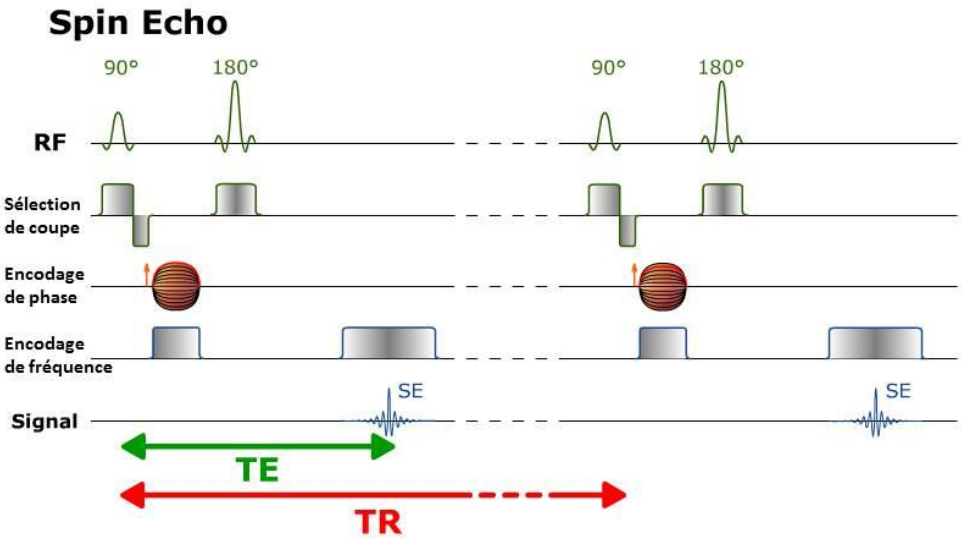


Figure 14 : Description d'une expérience d'écho de spin (IMAIOS (27)).

Le TR est le temps de répétition qui correspond au temps écoulé entre deux impulsions radiofréquence (RF) de 90°. Le TE est le temps d'écho qui sépare une excitation RF et le recueil de l'écho. Le rephasage de 180° est situé à un temps égal à TE/2 de la RF. En réglant les deux paramètres TE et TR, nous pouvons faire varier le contraste de l'image résultante et obtenir des images pondérées $T_1$, $T_2$ ou densité de protons. Cette séquence peut être utilisée aussi pour la pondération en diffusion ; dans ce cas, le contraste est influencé par la mobilité des molécules d'eau (la diffusion sera expliquée dans les chapitres suivants).

## 6. Qualité de l'image

La résolution spatiale, le contraste, l'artéfact et le bruit sont quatre paramètres principaux qui influencent la qualité d'une image IRM.

1- La résolution spatiale est une mesure de la finesse qui correspond à la taille du plus petit détail d'une image : le pixel. Cette résolution spatiale définit également la taille de la plus petite tumeur que l'on pourra détecter. Elle correspond à deux fois la résolution spatiale de l'image. Dans le plan, la résolution est définie par la taille du champ de vue (FOV) et par la matrice de l'image (égale à la matrice de l'espace k). Malheureusement, en IRM, l'épaisseur de coupe n'est pas négligeable, elle reste de l'ordre de quelque millimètre en IRM mammaire. Nous considèrerons donc un élément de volume appelé voxel, intégrant l'épaisseur de coupe. Pour faire une image de qualité, il faut toujours faire un compromis entre le signal et le bruit (voir ci-dessous) pour chaque voxel et donc une résolution spatiale dans le plan et une épaisseur de coupe suffisante.

2- Le contraste est une propriété intrinsèque d'une image, il est défini par la variation de l'intensité de signal entre deux structures adjacentes. Il est dépendant de plusieurs paramètres ; d'une part les paramètres dépendant de la séquence utilisé par exemple TR, TE et l'angle de bascule, d'autre part les propriétés du tissu imagé comme les temps de relaxations $T_1$ et $T_2$, les densités de protons, etc.

3- Il faut également prendre en compte les artefacts sur l'image qui réduisent la qualité diagnostique d'une image. Un artéfact ; c'est une structure ou un phénomène d'origine artificielle qui altère une expérience ou un examen portant sur un phénomène naturel. Dans notre cas, c'est une fausse représentation de structures tissulaires. Nous pouvons distinguer deux genres d'artéfacts principaux :

   a. les artéfacts liés aux imperfections ou à la physique de l'IRM, comme les déplacements chimiques, repliement aliasing, les artéfacts de troncatures, les susceptibilités magnétiques… En réglant correctement l'IRM, ces artéfacts sont minimisés. Nous devons garder en mémoire les artefacts de déplacement chimique lié à la présence importante de graisse dans les tissus mammaires.

   b. les artéfacts liés au patient comme les artéfacts métalliques, ou les artéfacts dûs aux mouvements du patient (les mouvements volontaires et involontaires comme l'agitation du patient, les battements cardiaques, la respiration, la

circulation sanguine). Les artéfacts de mouvements sont minimisés dans un premier temps en accélérant l'acquisition des images et en utilisant une antenne de surface ne réceptionnant que le signal des seins. Ils restent néanmoins présents, mais ne seront pas directement traités dans cette thèse.

4- Le bruit dans une image IRM est la présence de parasites (signaux indésirables) qui s'ajoutent de façon aléatoire en superposition sur le signal de chaque voxel. Il provient principalement du signal IRM hors plan de coupe et des instruments de l'IRM (bruit électronique). Il est souvent mesuré en relation avec l'intensité du signal par le rapport signal sur bruit SNR (expliqué dans le chapitre suivant).

# Chapitre 3. Le rapport signal sur bruit

*Le rapport signal sur bruit est un facteur important qui peut nous aider à déterminer l'efficacité d'une imagerie, il peut nous aider à comparer deux images même si la différence n'est pas visible. Dans ce chapitre, la présentation des modes de calcul du bruit et du SNR se fonde sur le livre Magnetic Resonance Imaging Physical Principles and Sequence Design du Dr. E. Mark HAACKE et al (28).*

## 1. Le signal

En général, le signal S d'un voxel en position r peut être défini par le voltage généré par l'aimantation de chaque voxel dans les antennes de réceptions. A une position r, il est défini comme suit :

$$S = M_{xy}(r)\, V_{voxel}\, \omega_0\, Sen(r)$$

Avec $M_{xy}$ la magnétisation transversale en un point r, qui dépend des temps de relaxation $T_1$ et $T_2$, la densité de spin $\rho$, la séquence utilisée, et de l'intensité du champ principal $B_0$. $V_{voxel}$ est le volume d'un voxel, $\omega_0$ est la fréquence de précession et Sen(r) est la sensibilité de l'antenne à une position r (29).

D'après le schéma général d'encodage pour l'espace k, le signal d'une seul excitation RF en présence des trois gradients d'encodage peut être exprimé par :

$$S(\vec{k}) = \int_V d^3 r \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi \vec{K}.\vec{r}} \qquad [4]$$

$$S(K_x, K_y, K_z) = \iiint dxdydz\, \rho(x,y,z)\, e^{-i2\pi(K_x x + K_y y + K_z z)} \qquad [5]$$

$\rho$ est la densité des spins (dans ce calcul la densité du voxel est supposé uniforme, il ne contient qu'un seul type de tissu). Les données sont supposées être échantillonnées comme des ensembles des points dans l'espace-k 3D. Ces points sont séparés par $\Delta k_x$, $\Delta k_y$ et $\Delta k_z$ sur les trois axes de l'espace k, et sont indexés par les variables entières p', q' et r' qui varient respectivement entre ($-N_x$, $N_x$-1), ($-N_y$, $N_y$-1), et ($-N_z$, $N_z$-1). Les images sont reconstruites par la transformation inverse de Fourier qui transforme l'ensemble des données par $S_m$ (p'$\Delta k_x$, q'$\Delta k_y$, r'$\Delta k_z$). L'image reconstruite est aussi représenté par $\hat{\rho}_m$ (p$\Delta k_x$, q$\Delta k_y$, r$\Delta k_z$) qui est la densité de spins où p, q et r appartiennent aux mêmes intégrales que p', q' et r'. Le signal à un point donné est présenté comme suit :

$$\hat{\rho}_m\,(p\Delta k_x, q\Delta k_y, r\Delta k_z) = \frac{1}{N_x N_y N_z} \sum_{p',q',r'} s(p'\Delta kx, q'\Delta ky, r'\Delta kz) e^{i2\pi(\frac{pp'}{N_x}+\frac{qq'}{N_y}+\frac{rr'}{N_z})} \qquad [6]$$

A chaque fois que nous augmentons la résolution spatiale par la réduction de $\Delta x$, $\Delta y$, $et\ \Delta z$, le signal réduit proportionnellement par rapport au volume du voxel. Par exemple si on réduit $\Delta x$ de moitié, nous réduisons le signal de moitié (sachant que $V_{voxel} \equiv \Delta x \Delta y \Delta z$). (Ceci sera expliqué plus en détail dans le chapitre 15.1.1 *The voxel signal* du (28)).

En pratique, pour un champ magnétique donné à 3T par exemple, pour augmenter le signal nous pouvons augmenter le volume (FOV et épaisseur de coupe), augmenter le nombre d'excitations et optimiser l'acquisition en jouant sur les paramètres TR, TE, etc.

## 2. Le bruit

Un des buts principaux de l'IRM est d'avoir suffisamment de signal par rapport au bruit. Pour cette raison, nous essayons de réduire les bruits qui sont dus principalement aux fluctuations aléatoires dans les antennes électroniques de réception et du corps imagé. Il existe d'autres sources qui perturbent le signal comme le bruit de numérisation. Ces sources supplémentaires de perturbations du signal peuvent être négligées grâce au soin apporté à l'instrumentation. La variance de la fluctuation de bruit blanc d'origine thermique est présentée comme suit :

$$var \equiv \sigma^2_{thermique} = 4k_b T * R * BP \qquad [7]$$

Où BP est la bande passante, $k_b$ est la constante de Boltzmann, et R est la résistance effective qui est la somme des résistances du corps, des antennes et de l'électronique ($R_{eff} = R_{corps} + R_{antennes} + R_{électroniques}$). La bande passante est le facteur principal qui influence sur le bruit car les autres paramètres (température et résistance) sont fixes dans la bobine et le corps. Les fluctuations aléatoire thermique inclus dans le signal mesuré sont appelées 'bruit blanc', et sont typiquement caractérisés comme étant des distributions Gaussiennes avec une moyenne zéro et une variance ($\sigma^2_{thermique}$). Le terme de bruit blanc fait référence à la dépendance fréquentielle du bruit : le bruit est constant quelle que soit la fréquence.

La bande passante n'est pas le seul paramètre accessible à l'utilisateur qui peut influencer le bruit, il est aussi dépendant du nombre d'acquisition. Le bruit est supposé statistiquement indépendant d'une acquisition à une autre. La variance moyenne du bruit de plusieurs acquisitions varie comme suit :

$$\sigma^2_{moy} = \frac{\sigma^2_{thermique}}{N_{acq}} \quad [8]$$

$$\sigma_{moy} = \frac{\sigma_{thermique}}{\sqrt{N_{acq}}} \quad [9]$$

Comme cela a été mentionné plus haut, le bruit est Gaussien, avec une moyenne nulle dans l'espace k et dans l'image. Mais après le calcul de l'image de magnitude, la distribution de la probabilité du bruit ne reste pas Gaussienne (la moyenne est différente de zéro), elle est asymétrique et suit une distribution **Ricienne**. Cette distribution a une tendance à une distribution de Rayleigh lorsque le SNR passe à zéro (30–33). Ce qui a été expliqué par le Dr. Claudia M. Hillenbrand dans sa présentation : « *How to get the optimal signal-to-noise?*» en ISMRM 2018, Paris (29).

NB : $\sigma_{moy}$ est la variance mesurée de n'importe quel point de l'espace-k, $\sigma_0$ sera la variance utilisée pour indiquer la variance du bruit dans le domaine de l'image tel que :

$$\sigma_0^2 = \frac{\sigma_m^2}{N_x N_y N_z} \quad [10]$$

Avec $N_x$, $N_y$, $et\ N_z$ représentent les nombres d'échantillonnage de l'espace-k dans trois directions, ils sont dépendants des dimensions du champ de vue et de la taille des voxels.

## 3. Le rapport signal sur bruit

D'après les calculs précédents, le SNR est dépendant de plusieurs paramètres :

$$SNR_{voxel} \propto \frac{\Delta_x \Delta_y \Delta_z \sqrt{N_{acq}}}{\sqrt{\frac{BP}{N_x N_y N_z}}} \quad [11]$$

Le SNR peut être dépendant principalement de la taille du voxel, de la bande passante, du nombre d'échantillonnage de l'espace-k et du nombre d'excitations. Il est aussi dépendant des autres paramètres comme l'antenne utilisée, l'intensité du champ magnétique de l'IRM et d'autres paramètres qui sont négligés ou considérés comme étant constants dans notre calcul.

Comme nous l'avons déjà vu dans la partie précédente de ce chapitre, le bruit est distribué aléatoirement sur une image, et statistiquement indépendant d'une image à une autre, alors pour pouvoir calculer le bruit il faut répéter la même acquisition plusieurs fois en utilisant les mêmes paramètres : **la méthode d'acquisition multiple**. Ensuite, il est possible de mesurer le SNR de chaque voxel v en divisant la moyenne des signaux (S(v,t)) de ce voxel dans un temps t sur l'ensemble des acquisitions par l'écart type de ces signaux (34), comme suit :

$$SNR(v) = \frac{moyenne\ (S(v,t))}{écart - type\ (S(v,t))} \quad [12]$$

Cette méthode permet de faire des mesures précises même s'il existe des variations spatiales du bruit dans l'image.

Par contre, la répétition d'un même examen sur une personne peut induire des artéfacts de mouvement, la ROI peut être décalée d'une acquisition à une autre, et le long temps d'acquisition est fatigant pour les patients ou les sujets sur lesquels nous faisons les mesures. Une méthode fréquemment utilisée, c'est l'estimation du SNR, en mesurant le signal moyen sur la ROI homogène, et en divisant par l'écart type de la distribution du bruit. Cette dernière peut être calculée à partir d'une ROI à l'extérieur de l'objet, dans la région où le signal est supposé nul, sachant que nous considérons que le bruit blanc est indépendant de la position dans l'image. Mais dans une image de magnitude le bruit de fond suit la distribution de

Rayleigh ; il faut corriger cette distribution en multipliant l'écart type par 1.5 pour obtenir l'écart type d'une distribution Gaussienne (31):

$$\sigma_{Gaussienne} = \frac{\sigma_{Rayleigh}}{\sqrt{2 - \pi/2}} \cong 1.5\ \sigma_{Rayleigh} \quad [13]$$

Alors le SNR peut être calculé comme suit :

$$SNR \cong \frac{moyenne_{\ ROI\ objet}}{moyenne_{\ ROI\ \text{extérieur}}} * 0.655 \quad [14]$$

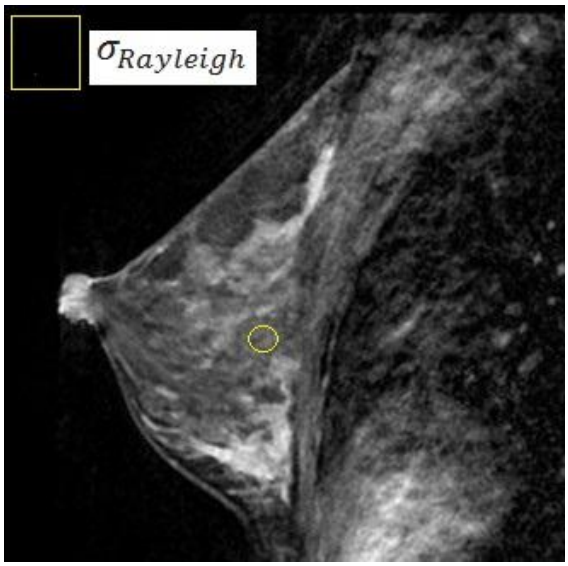


**Figure 15 : L'écart type mesuré dans la ROI dessinée à l'extérieur du sein est l'écart type de Rayleigh, le signal est calculé à partir de la deuxième ROI circulaire dessinée à l'intérieur du sein.**

Cette méthode est valable avec une seule antenne à réception homogène, car la distribution spatiale de bruit est différente entre la localisation de l'objet et la localisation de l'extérieur.

Il existe une troisième méthode pour calculer le SNR par **une double acquisition** de la même image de magnitude (34,35). Le signal moyen est calculé par la moyenne de deux signaux sur les deux acquisitions de la même ROI :

$$S_{moy} = \frac{moyenne\ (S_1 + S_2)_{ROI}}{2} \quad [15]$$

Avec S1 le signal de la première acquisition et S2 le signal de la deuxième acquisition. L'écart type est calculé de la même ROI :

$$\sigma_{ROI} = \sqrt{\frac{var(S_1 - S_2)_{ROI}}{2}} = \frac{\sigma(S_1 - S_2)_{ROI}}{\sqrt{2}} \quad [16]$$

Et finalement le SNR :

$$SNR_{ROI} = \frac{S_{moy}}{\sigma_{ROI}} \quad [17]$$

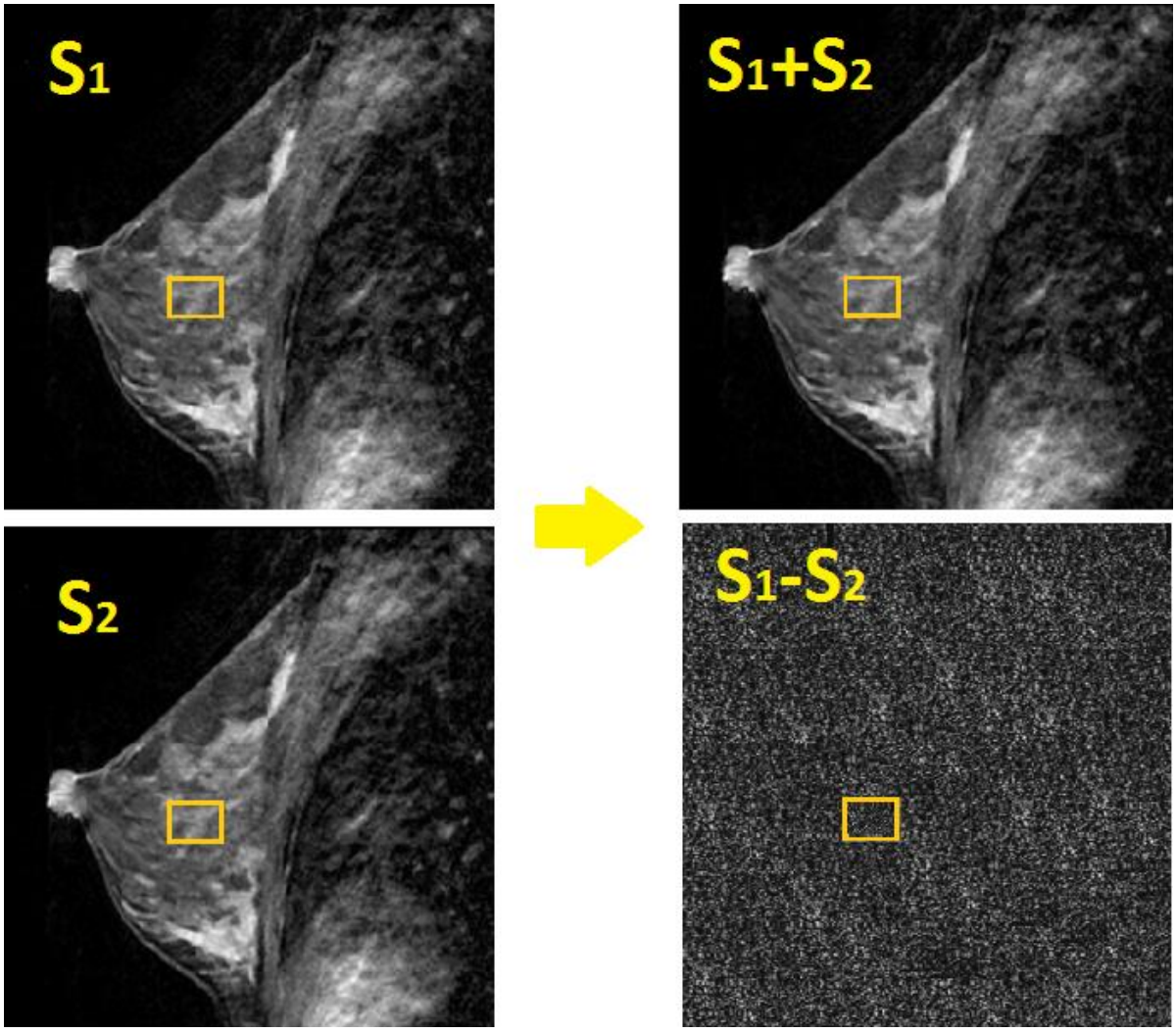


**Figure 16 : Exemple d'un calcul avec d'une double acquisition : la première acquisition à gauche en haut, la deuxième acquisition à gauche en bas, la somme des deux acquisitions à droite en haut et la soustraction à droite en bas.**

Pour le moment, le SNR est calculé sans la prise en compte de l'imagerie parallèle qui va dégrader le SNR avec deux mécanismes :

- Le facteur d'accélération : R.
- Le facteur géométrique d'amplification de bruit pendant la reconstruction : g.

Le facteur d'accélération réduit le SNR par un facteur $\sqrt{R}$ :

$$SNR_{imagerie\ parallèle} \propto \frac{\Delta_x \Delta_y \Delta_z \sqrt{N_{acq}}}{\sqrt{\frac{R.BP}{N_x N_y N_z}}} = \frac{SNR}{\sqrt{R}} \quad [18]$$

Le facteur géométrique est induit pendant le post-traitement, il est variable spatialement, augmente avec R et a une valeur située typiquement entre 1 et 1.5. Le SNR final devient :

$$SNR_{\ imagerie\ parallèle} = \frac{SNR}{g.\sqrt{R}} \quad [19]$$

## 3.1. En résumé

Le rapport signal sur bruit dépend de plusieurs paramètres : il est proportionnel au champ magnétique, il est variable avec la température du corps imagé, et le type de l'atome imagé : par exemple, le signal RMN du noyau d'hydrogène et à peu près quatre fois plus grand que celui du sodium. De plus, le signal dépend de la quantité d'atomes dans un échantillon. Dans un contexte donné, ces paramètres sont fixes, et nous ne pouvons pas les changer. Le SNR est dépendant de l'antenne utilisée et la distance entre l'antenne et l'objet (les antennes de surface ont un meilleur SNR que l'antenne corps entier). Il est aussi dépendant de plusieurs paramètres de la séquence utilisée comme:

1- La taille des voxels : plus le voxel est grand, plus le nombre des protons est élevé, plus le signal augmente.
2- Le nombre d'excitations : le signal augmente proportionnellement au nombre de mesures tandis que le bruit est proportionnel à la racine carrée de ce nombre car le signal est identique à chaque fois mais le bruit est différent (le calcul a été expliqué

dans les parties précédentes), alors que le rapport SNR augmente de façon proportionnelle à la racine carrée du nombre d'excitation.

3- La bande passante de réception : le temps nécessaire à l'acquisition du signal dépend de la bande passante de réception (la limite inférieure de la bande passante est lié l'amplitude du gradient de lecture $G_{cf}$). Plus la bande est large, plus le bruit est important et par suite, le SNR est plus faible.

*Dans cette partie, nous avons fait un rappel sur l'anatomie et la vascularisation du sein, avant de rappeler les principales pathologies mammaire. Les bases en IRM nécessaires à la compréhension de la suite du manuscrit ont été données, notamment concernant l'obtention d'un signal RMN, la formation des images, l'espace k, l'imagerie parallèle, les séquences et la qualité de l'image. Nous avons finalement défini le SNR et les trois techniques pour mesurer ce facteur de qualité. Ces techniques sont utilisées dans cette thèse pour réaliser les comparaisons entre les images et, par la suite, elles vont nous servir à valider notre travail.*

# Partie II. Caractérisation tissulaire mammaire

*Cette partie est essentiellement bibliographique, elle consiste en une analyse de la littérature pour trouver la méthode IRM sans utilisation d'agent de contraste la plus à même de remplacer la séquence DCE. Elle est constituée de 5 chapitres. Le premier décrit le produit de contraste utilisé en IRM, le deuxième explique l'IRM mammaire conventionnelle contenant le protocole DCE qui nécessite l'utilisation du produit de contraste, et dans le troisième chapitre, nous revenons sur l'IRM mammaire multiparamétrique : ce chapitre contient les différentes séquences qui peuvent être rajoutées sur une IRM conventionnelle pour avoir une idée des propriétés biologiques des tissus. Enfin, dans les deux derniers chapitres, nous avons particulièrement étudié deux séquences qui pourraient remplacer le protocole DCE : la séquence de perfusion ASL, et la séquence pondérée en diffusion.*

## Chapitre 1. Injection du produit de contraste

Les agents de contraste à base de gadolinium $Gb^{3+}$ sont des produits paramagnétiques utilisés en IRM pour augmenter le contraste et, par suite, améliorer la visualisation des anomalies des structures : ils réduisent le temps de relaxation $T_1$ des protons qui existent dans les tissus injectés, alors ils entraînent un rehaussement en pondération $T_1$.

Le gadolinium est un élément rare, lourd, et toxique ; il n'existe pas naturellement dans le corps humain. Pour profiter de sa propriété paramagnétique et en même temps éviter sa toxicité, il est fixé à une molécule porteuse, c'est pourquoi il est connu sous le nom de chélate de gadolinium. Sous cette forme le produit de contraste peut être éliminé facilement du corps humain quelques jours après l'injection. Pendant les premières années (depuis 1982) de l'utilisation des chélates de gadolinium, cette utilisation était considérée comme sûre et sans effet secondaire (mis à part des réactions allergiques mineures). Cela a changé en 2006 : les effets indésirables du gadolinium commencent à apparaitre sur les sujets qui souffrent d'une insuffisance rénale terminale (36).

Le chélate de gadolinium est regroupé en deux grandes familles : les produits linéaires, et les produits macrocycliques. Le produit linéaire est moins stable que le macrocyclique, et la sûreté clinique de l'utilisation du chélate est fortement reliée à la stabilité du gadolinium utilisé et au fonctionnement rénal du patient. Une rétention importante de gadolinium (à long terme) dans différents organes comme le cerveau, le cervelet et les os a été attribuée à une insuffisance rénale même si elle n'était pas majeure (37).

Pour les patients n'ayant pas de problèmes rénaux, le chélate injecté est supposé être éliminé par les reins, mais avec le temps une augmentation du signal $T_1$ (surtout dans le cervelet) a été remarquée chez les patients qui ont subi plusieurs injections (38,39). Alors, même avec une fonction rénale normale, le chélate n'était pas éliminé totalement du corps humain ; des rétentions de gadolinium linéaires ont été détectées dans le cerveau, le cervelet, les muscles, la peau et les os (38,40,41). Pour cette raison, l'utilisation des produits linéaires est suspendue par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (42).

Donna Robert a décrit un patient (avec un fonctionnement rénal normal) ayant subi 61 injections pendant 11 ans qui a eu une dose cumulative de gadolinium dans sa peau (43). Pour plus d'informations sur les études faites sur le gadolinium, nous pouvons nous référer à la présentation du Dr. Val M. Runge, présentation ISMRM 2018 (44)).

### *1.1 .Résumé pour l'utilisation de produit de contraste :*

Comme les effets du chélate de gadolinium ne peuvent pas être écartés, alors qu'avant chaque injection, les agences de contrôle des médicaments internationales demandent et/ou exigent un certain nombre de règles de sécurité :

- Utiliser seulement les produits macrocycliques sauf si le bénéfice est beaucoup plus important que le risque (comme l'injection pour l'IRM du foie (42)).
- Respecter les doses minimales (42).
- Eviter l'injection pour les femmes enceintes, les enfants et les patients qui ont des conditions inflammatoires (45).
- **Eviter la répétition de l'injection d'une façon chronique, par exemple les injections pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque** (45)**.**

En parallèle à ces avertissements, des études ont été lancées pour remplacer ce produit injecté par d'autres agents, par exemple le Fe-DTPA (46), cependant celui-ci reste très couteux et pourrait présenter des risques plus importants que le chélate de gadolinium. Dans mon projet de thèse, nous cherchons à remplacer les séquences de perfusion qui nécessitent l'injection du produit de contraste par des séquences alternatives comme les chapitres suivants vont le montrer.

# Chapitre 2. L'IRM mammaire conventionnelle

*L'IRM mammaire est une modalité utilisée pour compléter un examen clinique de dépistage du cancer mammaire lorsque le diagnostic n'est pas possible avec une mammographie et/ou une échographie. Elle est basée sur la séquence de perfusion qui nécessite une injection du produit de contraste. Malgré son excellente sensibilité (plus que 95%) et sa détection précoce du cancer, sa spécificité est variable selon l'examinateur des images (entre 37 et 86%) (47). Dans les chapitres suivants (3, 4 et 5) de cette partie, je vais présenter les différentes séquences qui pourraient remplacer la perfusion avec injection du produit de contraste expliquée dans ce chapitre et à tout le moins peuvent améliorer la spécificité de l'IRM mammaire.*

Les protocoles cliniques de l'IRM mammaire se réalisent sur le ventre pour éviter les artéfacts de respiration, ils commencent tout d'abord par une séquence de repérage, suivi d'une séquence pondérée $T_2$, et une séquence pondérée $T_1$, puis, après l'injection du produit de contraste, une séquence dynamique pondérée en $T_1$ est ensuite acquise. Les séquences dynamiques doivent satisfaire deux conditions majeures : une bonne résolution spatiale (1 $mm^3$ isotrope) et une bonne résolution temporelle avec au moins 6 points de mesure pendant le premier passage du produit de contraste pour pouvoir classifier les types de tumeurs (16). Il faut de plus acquérir cette séquence dynamique pendant au moins 2 minutes car le temps de rehaussement des tumeurs malignes varie entre 90 et 120 s. Une difficulté est de couvrir toute la zone d'intérêt (des seins jusqu'aux creux axillaires).

Les images morphologiques $T_1$ et $T_2$ avant l'injection permettent de détecter la présence d'une masse (lésion visible) ou non. Elles permettent de localiser les lésions dans les trois axes, d'analyser la forme, les contours et le contenu d'une masse.

L'analyse des rehaussements (rehaussement d'un signal dans un tissu par rapport à l'intensité de la glande mammaire) dynamique se fait sur les images soustraites (images post-injection – images pré-injection) ; une région d'intérêt doit être dessinée à l'intérieure de la lésion puis s'assurer que cette région reste à l'intérieur de la lésion sur toutes les phases temporelles. Cette région permet de calculer (via un logiciel post traitement) le rehaussement moyen :

$$Rehaussement(t) = \frac{SI_c(t) - SI(t_{pré-injection})}{SI(t_{pré-injection})} * 100 \qquad [20]$$

SI et $SI_c$ sont les intensités moyennes des signaux avant et après l'injection, respectivement.

Une courbe de rehaussement est dessinée pour faire une analyse descriptive ; la forme de cette courbe permet de faire la classification en 3 catégories, comme le montre la figure suivante :

- Type 1 : Prise de contraste progressive et faible (pour les lésions bénignes).
- Type 2 : Prise de contraste modérée avec un phénomène de plateau (intermédiaires).
- Type 3 : Prise de contraste intense avec un phénomène de Wash-out (pour les lésions malignes).

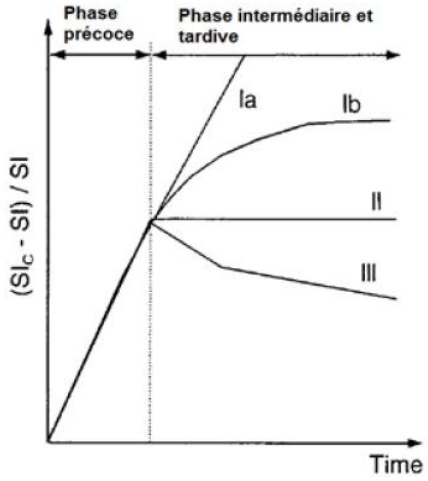


**Figure 17 : Exemple des trois formes de rehaussement (48).**

Selon l'étude de Kuhl en 1999 (48), le risque du cancer mammaire est associé avec le type de la courbe de rehaussement comme suit : 6% des lésions sont malignes pour une courbe de type 1 et le reste sont bénignes, 64% pour une courbe de type 2, et 87% pour une courbe de type 3.

Un autre type d'analyse 'semi-quantitative' peut être effectuée en déterminant des paramètres plus reproductibles comme la pente initiale de rehaussement, le temps au pic, l'aire sous la courbe et Wash-out (47). Ces paramètres nous permettent d'obtenir des cartographies paramétriques « colorées ». La figure suivante nous montre une analyse semi-quantitative contenant un exemple de rehaussement avec la courbe et la cartographie:

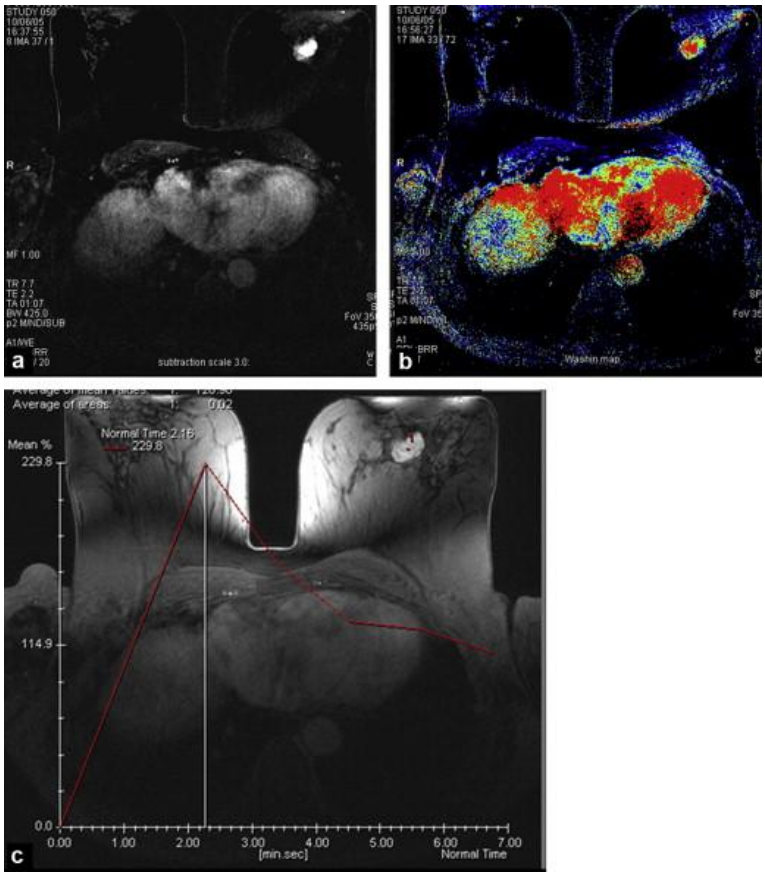


**Figure 18 : Une analyse semi-quantitative du rehaussement: a est une image soustraite, b est une cartographie permettant de sélectionner les zones 'rouges' de rehaussement maximal, et c montre la courbe dynamique de rehaussement en fonction du temps (47).**

NB : La prise de contraste doit être notée dans le rapport selon BI-RADS (49) qui est la référence internationale pour la présentation des résultats cliniques, il sera expliqué dans la sous-partie suivante de ce chapitre.

Nous pouvons noter que sur cette prise de contraste, il y a peu de points de mesure lors du premier passage. Une meilleure résolution temporelle apporterait une meilleure précision (16).

## 1. Lexique BI-RADS

Afin d'améliorer la qualité des campagnes de dépistage et d'homogénéiser les comptes rendus mammographiques (plus précisément les termes descriptifs des différentes anomalies), l'American College of Radiologie (ACR) et des collaborateurs ont établi une classification : le BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) (49).

Ce lexique impose un compte rendu contenant : le nom du médecin prescripteur, le type et la dose de la mammographie, l'indication et le contexte clinique de l'examen, le type de sein (graisseux homogène, graisseux hétérogène, dense hétérogène ou dense homogène), la comparaison avec les examens antérieurs, la description claire de toutes les anomalies, et une appréciation d'ensemble ou un résumé.

Il contient plusieurs parties répertoriant les différentes tumeurs selon la masse : c'est-à-dire la forme, le contour et la densité, selon la calcification, les désorganisations architecturales, les cas spéciaux, les résultats associés et la localisation.

Les catégories d'évaluation de BI-RADS sont au nombre de sept :

- Catégorie 0 : nécessite une évaluation additionnelle en imagerie et/ ou mammographies antérieures.
- Catégorie 1 : mammographie normale.
- Catégorie 2 : anomalie bénigne.
- Catégorie 3 : anomalie probablement bénigne (proposition d'une surveillance).
- Catégorie 4 : anomalie suspecte, une biopsie doit être envisagée.
- Catégorie 5 : anomalie hautement suspecte de malignité.
- Catégorie 6 : lésion avec histologie maligne prouvée, l'imagerie est effectuée dans le cadre du bilan d'extension de la lésion ou de l'évaluation sous chimiothérapie.
  (J. Stinès)

Ensuite, le lexique BI-RADS a été traduit et utilisé par certains pays européens. Puis, il a été adapté pour l'échographie et l'IRM mammaire. La figure ci-dessous présente la classification des tumeurs selon leurs formes, contours et contenus. La valeur prédictive positive (ou VPP) est la probabilité que les lésions soient malignes en prenant en compte ces trois caractéristiques.

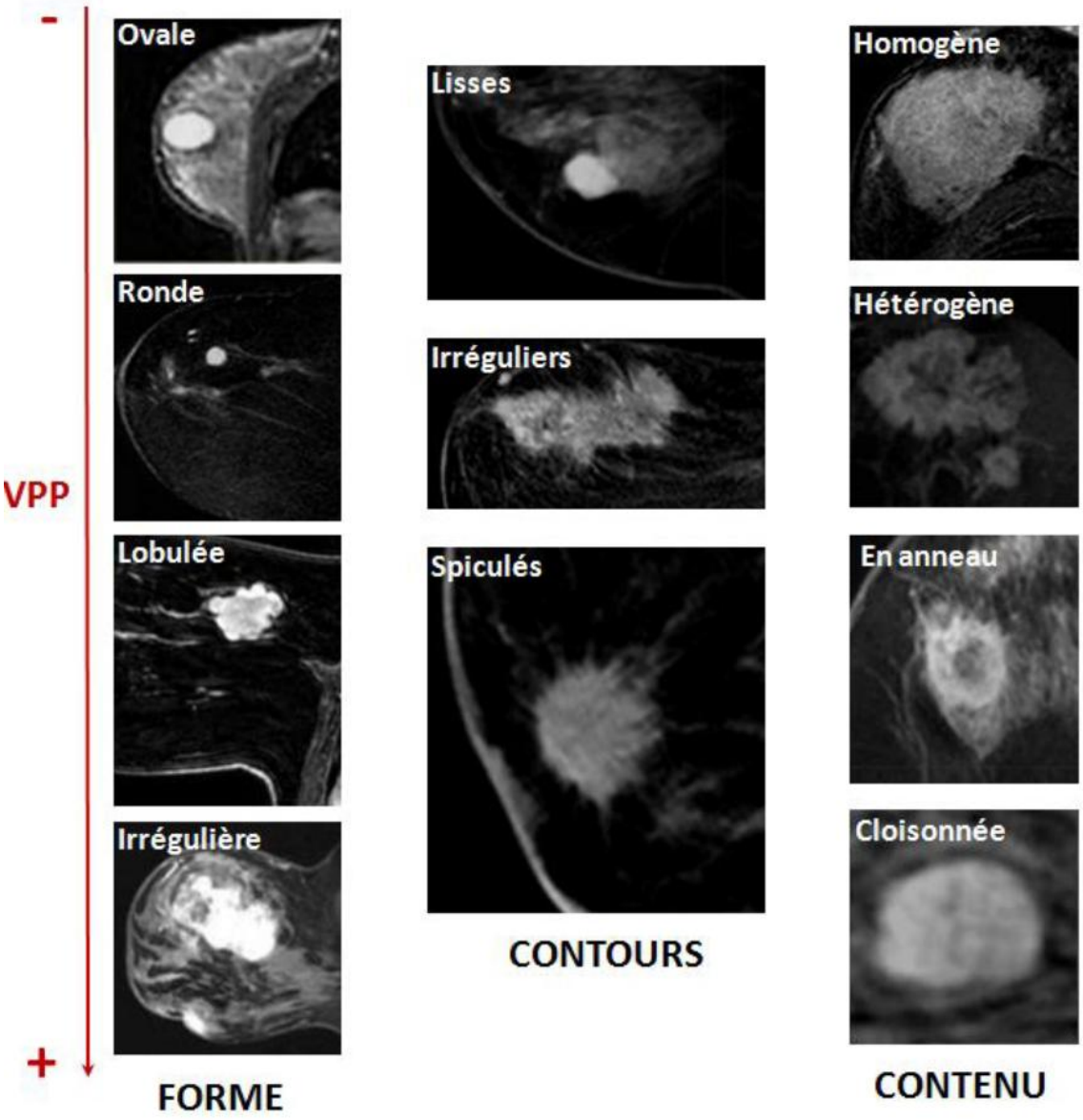


**Figure 19 : Lexique BI-RADS décrivant une masse en IRM mammaire, description par VPP croissante. (Source : l'IRM Mammaire pour les nuls, A. Jalaguier-Coudray, Service de Radiologie, Institut Curie-Paris)**

Le lexique BI-RADS ne sert pas qu'à homogénéiser les rapports, il est aussi un guide pour les radiologues pour les lectures des images, et est un système d'évaluation par catégorie.

# Chapitre 3. L'IRM mammaire multiparamétrique

*L'approche multiparamétrique consiste à fusionner les informations de plusieurs séquences pour classifier le tissu analysé. Elle nous donne les propriétés biologiques spécifiques comme la perméabilité anormale des vaisseaux, la cellularité, la morphologie et le métabolisme.*

*Comme nous avons vu dans le premier chapitre de la première partie, le rehaussement d'une lésion en IRM est lié à son angiogenèse. Le degré de cette angiogenèse est plus faible dans un CCIS que dans un CCI. Ce qui explique le rehaussement plus fréquent dans le CCI que dans le CCIS. D'après une étude rétrospective multicentrique publiée en 2010 (50), 2 sur 3 des cas de faux négatif du cancer du sein sont des CCIS. Ce qui est expliqué par le fait que : l'angiogenèse tumorale est généralement supposée ne pas commencer avant que la tumeur ait atteint un diamètre d'environ 3 mm (51), le rehaussement est observé sur les tumeur invasives qui ont un diamètre plus grand que 5 mm. Il est probable que les tumeurs obtiennent les nutriments par diffusion (52), ce qui justifie l'utilisation de l'IRM multiparamétrique en IRM mammaire, pour avoir par exemple une idée sur le taux de diffusion qui n'est inclus ni dans la séquence DCE ni dans les images morphologiques $T_1$ et $T_2$.*

*Pour augmenter la sensibilité de l'IRM mammaire à détecter les tumeurs plus petites que 5 mm et/ou augmenter la spécificité, des séquences supplémentaires sont rajoutés sur l'examen clinique d'IRM mammaire. Des études proposent d'utiliser un autre atome que le proton avec l'imagerie de sodium. Comme nous le verrons, même si cette technique semble intéressante elle nécessite beaucoup d'adaptations de l'IRM. Les techniques IRM habituellement appliquées dans d'autres organes ont été proposées pour les seins. Il s'agit du tenseur de diffusion DTI, de la spectroscopie, de la perfusion sans injection de produit de contraste, de l'IRM fonctionnelle BOLD et de la diffusion.*

## 1. L'imagerie de sodium

L'IRM de sodium peut fournir des informations reflétant l'état physiologique et biochimique des tissus : les concentrations de sodium sont plus élevées dans les tissus pathologiques, du fait du métabolisme, de la concentration cellulaire et de l'homéostasie ionique. Cette

technique est appliquée par certaines équipes pour améliorer le dépistage du cancer du sein (53–55), elle est aussi utilisée pour la suivi d'un traitement en chimiothérapie en mesurant les concentrations intra et extra cellulaire du sodium (la concentration intracellulaire augmente pendant le traitement et tend vers zéro après la rémission complète de la tumeur) (56). La figure suivante montre l'augmentation d'un signal dans une tumeur à cause d'une augmentation du métabolisme, et la différence de la résolution spatiale utilisée en imagerie d'hydrogène et en imagerie de sodium:

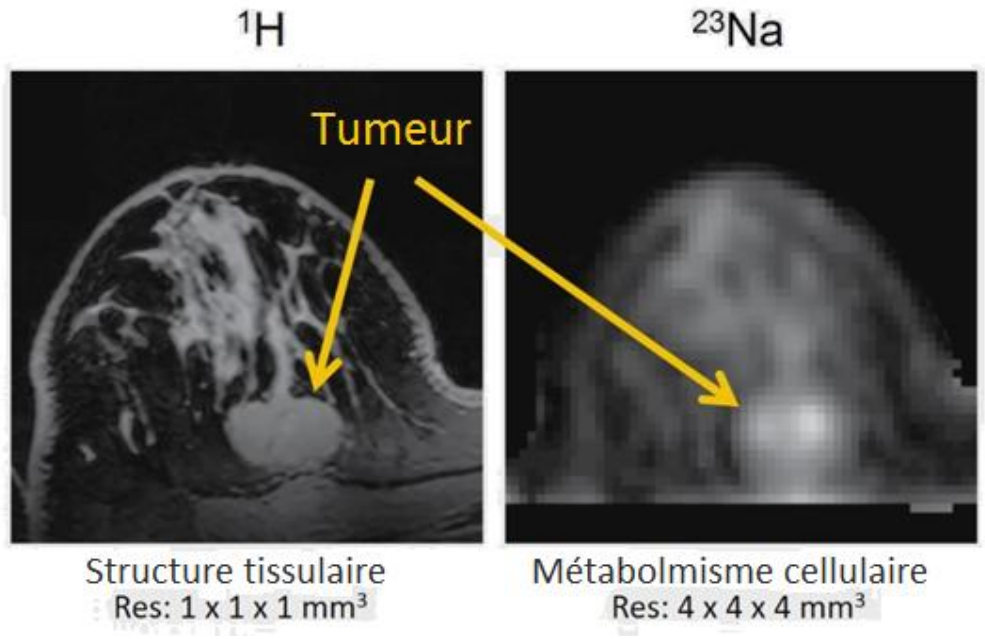


**Figure 20 : Une image d'un sein acquise avec le noyau d'hydrogène à gauche et avec le noyau de sodium à droite (Adaptée (56)).**

Cette technique est basée sur les propriétés magnétiques du sodium, qui a un rapport gyromagnétique 4 fois plus petit que celui du proton (comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre 2 de la première partie), elle est moins sensible que le proton dans le corps humain, en plus le noyau de sodium est caractérisé par deux temps de relaxation ($T_{2lent}$ et $T_{2rapide}$) ; le signal IRM du sodium est environ vingt mille fois plus faible que celui du proton (17).

Pour augmenter le signal, il faut utiliser des hauts champs magnétiques (3 ou 7T) et/ou réduire les résolutions spatiales utilisées. Des antennes dédiées (émettrices et réceptrices) doivent être utilisées pour cette imagerie car la fréquence de résonance de sodium est différente de celle de l'hydrogène.

Pour le moment, l'IRM 7T et les antennes dédiées n'existent pas (ou restent rares) pour les applications cliniques, c'est pourquoi nous n'avons pas poussé plus avant les recherches sur la modalité de l'IRM de sodium dans le cadre de cette thèse.

## 2. La spectroscopie

La spectroscopie par résonance magnétique permet une exploration de la composition moléculaire des tissus, elle est un outil prometteur non invasif in vivo pour l'étude du métabolisme des cellules malignes. La présence d'une résonance d'un composé à un déplacement chimique d'environ 3,23 ppm est attribuée aux métabolites de la choline tels que la choline, la phosphocholine et la glycérophosphocholine, appelée choline totale (tCho) (57). La figure suivante montre la différence entre les piques de tCho dans une tumeur maligne, bénigne et dans un tissu sein avec la coupe sagittale d'une séquence $T_2$ qui sert à montrer la localisation du voxel étudié (58):

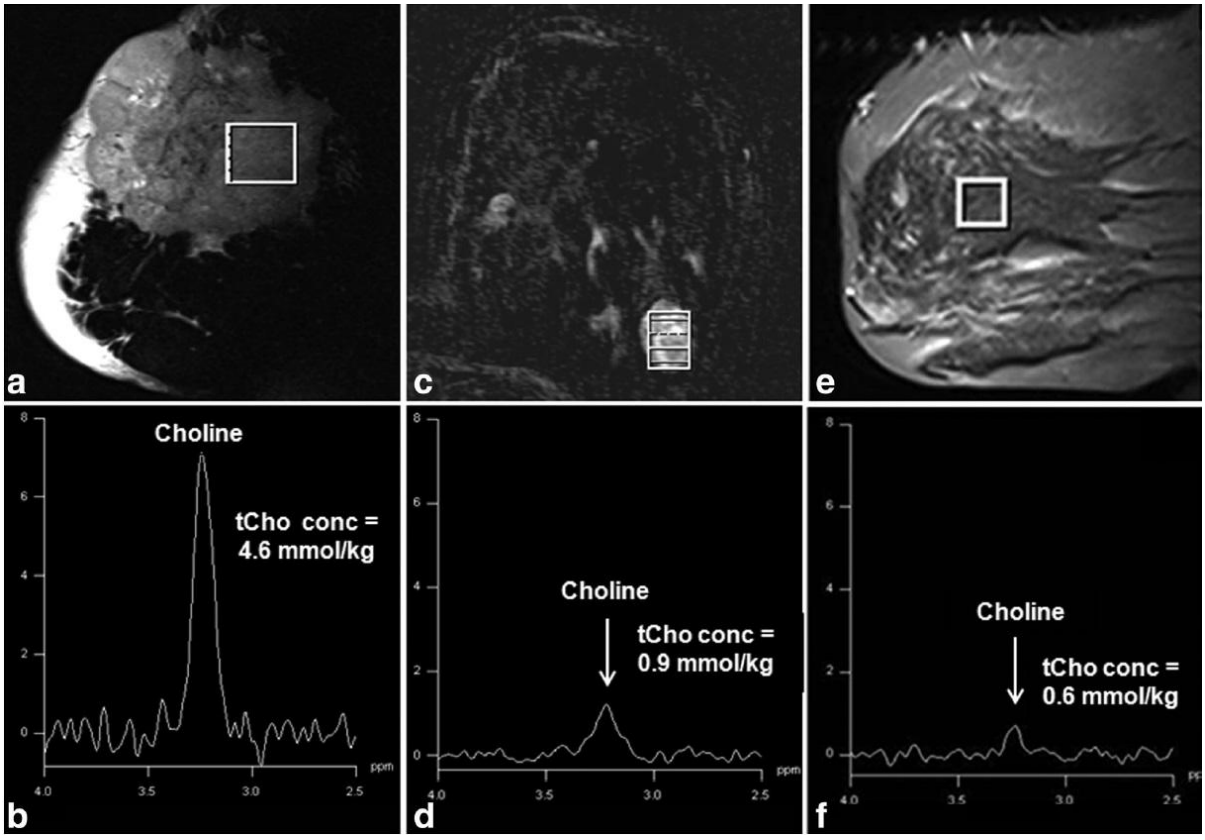


**Figure 21 : a et e montrent la localisation du voxel étudié sur une coupe sagittale $T_2$, b est une coupe axiale d'un rehaussement de signal, b, d, et f sont les spectres correspondant à chaque tissu situé au-dessus.**

L'aire sous la raie est proportionnelle à la quantité de noyaux contenus dans un groupement chimique donné, dans notre cas cela représente la choline totale dans le voxel d'analyse. La spectroscopie est généralement faite soit en mono-voxel (SVS : *Single Voxel Spectroscopy*) avec un volume d'analyse de l'ordre de 8 $cm^3$ soit en analysant plusieurs voxels ce qui est appelé imagerie spectroscopique (CSI : *Chemical Shift Imaging*). Dans la figure ci-dessus les voxels ont une taille de 20x20x20 $mm^3$, 10x11x15 $mm^3$ et 15x15x15 $mm^3$. Une description de cette méthode est faite dans le chapitre 15 de la référence (59) et des méthodes pour améliorer la précision sont données dans la référence (60). Les principales limites de la spectroscopie sont les suivantes : le placement du voxel d'analyse et sa grande taille, pour une utilisation dans le cadre d'un dépistage et la nécessité d'avoir à disposition un expert pour l'analyse des données. Cette technique peur être utilisé en imagerie multiparamétrique pour augmenter la spécificité. Elle est également appliquée dans le suivi d'un traitement en chimiothérapie : la concentration de tCho diminue avec le traitement pour disparaitre à la fin s'il y a une réponse pathologique complète. Si cependant, il n'y a pas de réponse pathologique, cette concentration reste variable et élevée (61,62).

Nous n'avons pas choisi d'exploiter la spectroscopie pour le dépistage du cancer du sein à cause de la très basse résolution spatiale et de son champ de vue très réduit.

## 3. BOLD

La technique BOLD (*Blood Oxygenation Level Depend*) est dépendante du changement des concentrations en désoxyhémoglobine qui a un effet paramagnétique, et peut être détectée en IRM avec des pondérations $T_2$* sous la forme d'une faible hausse du signal (chapitre 14 (59)). Pour cette séquence, il est nécessaire de répéter les acquisitions pour pouvoir calculer la différence de signal entre une image de référence et une image de tâche, par exemple pour une activité motrice l'image de repos peut être considérée comme référence et l'image pendant le mouvement est considérée comme image de tâche. A ce jour, la séquence BOLD est à un stade précoce d'implémentation et d'optimisation pour le cancer du sein avec un nombre très limité d'études publiées. En 2013, Jiang et al ont montré que cette séquence peut être utilisée pour estimer la réponse à un traitement en chimiothérapie (63). Dans cette étude, ils ont étudié la différence en pourcentage entre des images acquises avant et pendant la respiration de l'oxygène (pendant 6 min) : pour les patientes qui ont une réponse pathologique complète,

l'amélioration de BOLD avant le traitement était plus élevée que chez les autres patientes. Une étude publiée en 2016 revient sur les différentes pourcentages de gaz carbogènes mixé avec l'air médical ou l'oxygène pour déterminer le mélange le plus efficace pour faire le meilleure contraste avec BOLD (64).

Comme les variations du signal sont faibles (quelques pourcents) surtout si la tumeur est de petite taille (avant l'angiogenèse), le contraste obtenue par BOLD est assez faible. Comme la résolution spatiale reste faible et que la mise en œuvre nécessite l'inhalation d'un gaz, nous n'avons pas continué l'investigation de cette technique. Il nous semble qu'elle n'est pas adapté à détecter des tumeurs de petites tailles.

## 4. Le tenseur de diffusion

L'imagerie de diffusion apporte des informations sur le micromouvement des molécules d'eau à l'intérieur des tissus. Le tenseur de diffusion (DTI) permet de caractériser la diffusion : le coefficient et la direction du mouvement des molécules (pour aller plus loin, nous nous reportons au chapitre 13 de (59)). Ce type d'imagerie est surtout utilisé pour les fibres nerveuses, il existe quelques études sur le sein qui mentionnent une relation entre les métriques de diffusion dérivées du DTI et le cancer mammaire (65,66) : le parenchyme mammaire ayant un réseau de canaux et lobules ramifiés, il est probable que les molécules d'eau des tissus sains se diffusent préférentiellement dans une direction parallèle aux canaux, ce qui entraîne des propriétés de diffusion anisotropes. Une tumeur peut bloquer ou influencer la direction de la diffusion, et ce changement peut être détecté par le DTI.

Même si cette technique est devenue très populaire pour l'IRM cérébrale, elle a quelques limites liées au long temps d'acquisition. En effet, pour obtenir un bon DTI, il est nécessaire de coder l'espace de diffusion en de nombreuses directions, entraînant un temps d'acquisition important. Nous n'avons pas retenu dans un premier temps cette technique pour la thèse.

NB : Nous avons expliqué ici les séquences qui nous semblent difficiles à appliquer et/ou peu propices à remplacer la perfusion avec injection de produit de contraste. Les séquences et méthodes les plus prometteuses sont développées dans les deux chapitres suivants.

# Chapitre 4. L'*Arterial Spin labeling*

*L'IRM de perfusion peut être réalisée d'une façon non invasive en utilisant la technique de préparation (ou marquage) de spin artériel (ASL : Arterial spin labeling). Deux acquisitions doivent être réalisées pour obtenir une image pondérée en perfusion ASL.*

1) Tout d'abord, préparer les spins du sang artériel par des impulsions radiofréquences, ces impulsions servent à inverser (ou saturer) l'aimantation du sang artériel de la zone 1 (elle est représentée par le grand rectangle qui couvre la cage thoracique sur l'image ci-dessous). Dans un délai de temps t, le sang migre par le réseau artériel vers les seins, où une acquisition avec une technique d'imagerie rapide est réalisée (sur l'image elle est représentée par la petite boite qui couvre une partie des seins).
2) Ensuite, réaliser une acquisition contrôle sans marquage artériel sur la même zone d'intérêt (zone 2), puis annuler le signal qui vient des tissus statiques par une soustraction de l'image de contrôle de l'image avec sang marqué, ce qui permet d'obtenir une image représentant le débit sanguin du sein.

Cette technique souffre d'un faible rapport signal/bruit, car la différence de signal entre l'image de contrôle et l'image marquée est très faible (de l'ordre de quelque pour cent (67)) ; un modèle cinétique général a été développé par Buxton et al (68) qui permet de quantifier la magnétisation de signal obtenue par l'ASL. Celui-ci est représenté par la différence de magnétisation longitudinale ΔM (temps) entre le sang marqué et le tissu statique. Cette quantité est dépendante du flux artériel *f*, le délai de transition t entre la zone de préparation et la zone d'intérêt, l'élimination par le flux veineux et le temps de relaxation du sang artériel ($T_1a$) et des tissus imagé ($T_1$). Ce modèle est simplifié dans l'équation 17.20 dans le chapitre 17.1 du (69) dans une équation indépendante du temps comme suit :

$$\Delta M = 2\alpha \left(\frac{M_0}{\lambda}\right) fT1' e^{t/T1a} \qquad [21]$$

$$\text{Avec} \quad \frac{1}{T1'} \equiv \frac{1}{T1} + \frac{f}{\lambda} \qquad [22]$$

$M_0$ est la résultante de magnétisation longitudinale à l'équilibre, $\alpha$ est la fraction de l'inversion réalisée par rapport au maximum possible d'inversion dépendant de la méthode de la préparation des spins (70), $\lambda$ est le facteur de répartition des molécules d'eau entre les tissus et le sang (ce facteur est estimé égal à 0.9 dans le cerveau), $T_1$' est le temps de relaxation apparent (71), ce facteur est présent car $1/T_1$ des tissus augmente avec le facteur $f/\lambda$.

Plusieurs équipes ont essayé d'appliquer cette séquence sur le sein, mais les tumeurs qui ont été détectées ont des tailles supérieures à 15 mm (72). De plus, les valeurs de perfusion (exprimées en ml/100 g/min) ne permettent pas de différencier les tissus normaux des carcinomes lobulaires infiltrant (73). Ces résultats peu satisfaisants peuvent être expliqués par le nombre réduit de patientes incluses dans ces études (14 tumeurs dans (72) et 18 patientes dans (73)) ou bien le champ de vue qui ne couvre que la moitié du sein dans l'étude de Kawashima et al. comme le montre la figure suivante:

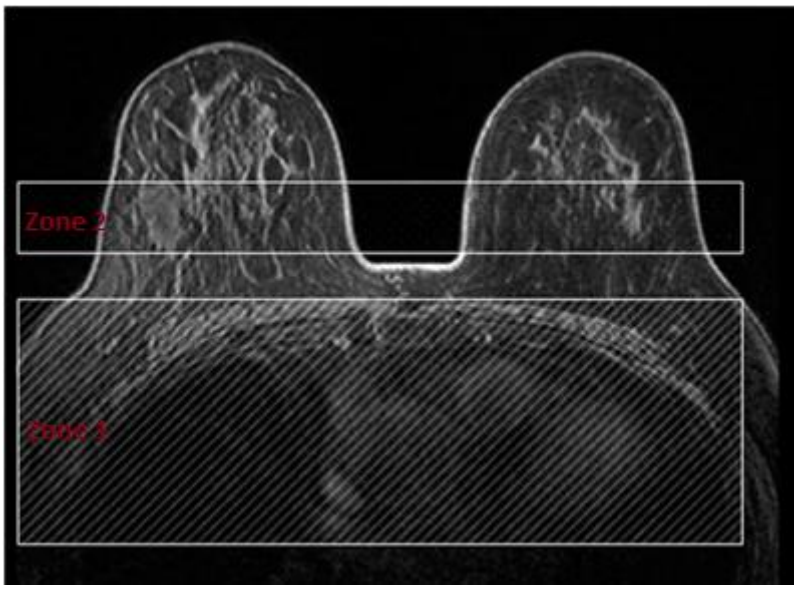


**Figure 22 : Les deux zones de marquage (zone 1) et d'acquisition (zone 2) (72)**

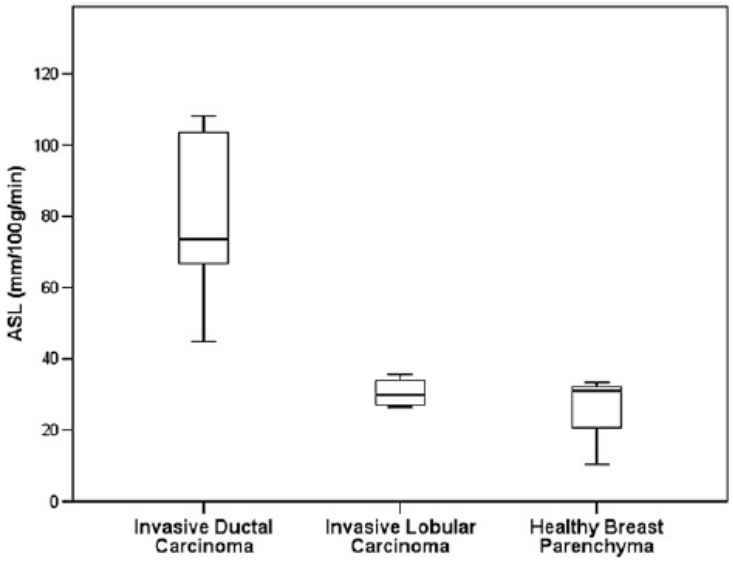


**Figure 23 : Graphique montrant les niveaux de perfusion ASL significativement plus élevés dans le carcinome canalaire invasif par rapport à un carcinome lobulaire invasif et le parenchyme mammaire sain (p <0,05) (73).**

En 2006, Wong et al ont proposé une nouvelle technique d'ASL (74), spatialement non-sélective intitulée : VS-ASL (*Velocity-Selective Arterial spin labeling*), qui marque le sang qui circule à une vitesse plus grande qu'une valeur seuil (Vc). Plusieurs équipes ont montré la faisabilité de cette technique sur le cerveau, par contre les applications du VS-ASL restent très limitées sur les autres organes (il y a juste deux études de Guo et al. (75), et Alastair Meakin et al. qui ont travaillé respectivement sur les poumons et les muscles (76)). Cette technique me semblait prometteuse au début de ma thèse, mais nous nous sommes heurtés à des difficultés matérielles pour la mettre en œuvre. En effet, cette séquence n'existait pas sur le scanner IRM General Electric dont nous dispositions au début de ma thèse. Pour mettre en œuvre une étude sur le sein, qui était très mal étudié jusqu'alors, il était assez difficile de trouver les informations exactes concernant la vascularisation du sein (épaisseur des vaisseaux principaux et vitesses du sang). Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre de la première partie, la vascularisation du sein se fait par quatre axes artériels principaux ce qui rend la préparation ASL plus difficile ; soit la préparation est fait pour les quatre directions avec quatre vitesses et directions probablement différentes (cela peut induire quatre préparations), soit le marquage doit être fait au niveau de l'aorte, le sang met alors plus de temps pour arriver aux seins, et nous perdons plus de signal, car le signal préparé perd un pourcentage de son aimantation. De plus, le temps qui est pour arriver dans le sein est

différent selon chaque artère ce qui induit quatre acquisitions différentes. Il est alors difficile de rassembler les informations sur une seule image.

## 1. Simulations de la séquence ASL

Nous avons estimé les variations du signal normalisé ($\Delta M/M_0$) par rapport au temps t avec le logiciel Matlab en utilisant l'équation [23] avec les meilleures conditions ; $\alpha$ a été considéré égale à 95%, $\lambda = 0.95$ proche de la valeur du cerveau bien que le cerveau soit plus vascularisé que le sein, $T_1 = 1.68$ ms (77); $T_1a = 1.9$ ms et avec trois valeurs de *f* qui présente trois types de cancer selon (78), le temps d'arrivée du signal préparé dans la région d'intérêt a été considéré égale à 1s. La variation du signal est affichée dans la figure suivante pour les trois valeurs de *f:*

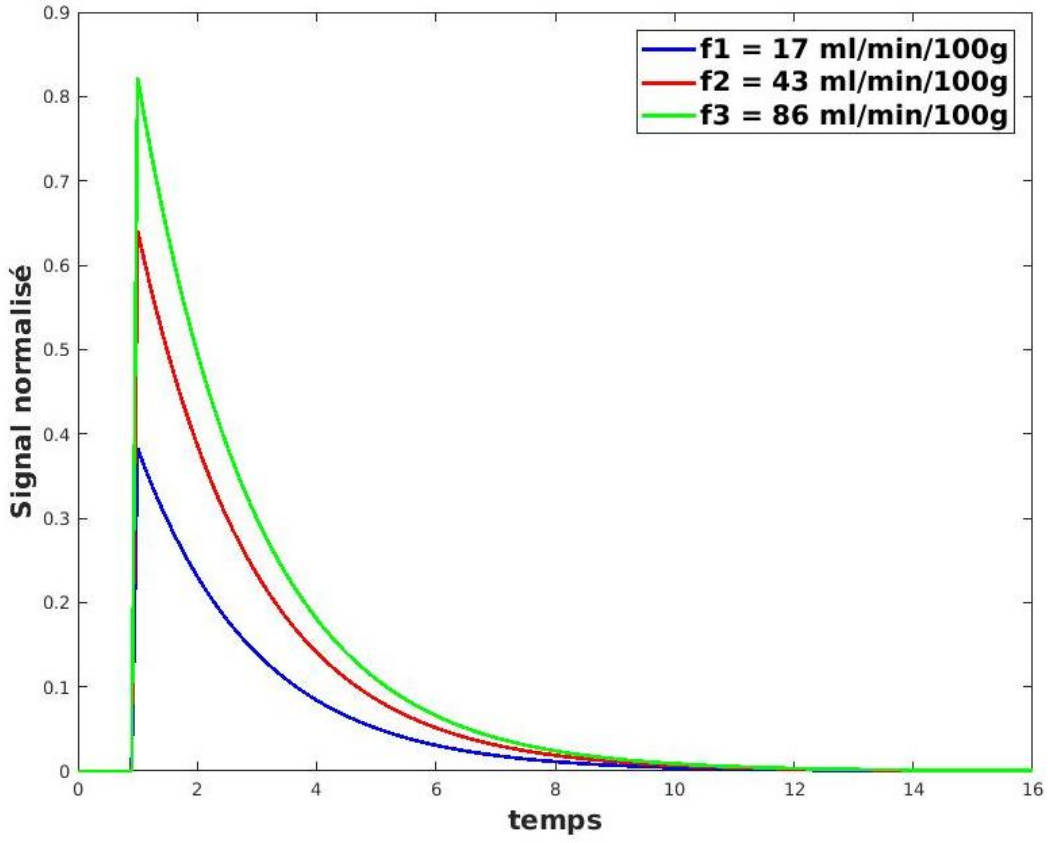


**Figure 24 : Les variations du signal normalisé par rapport au temps (seconde) en utilisant 3 valeurs de *f* différentes.**

NB : Avant que le sang artériel arrive dans la coupe d'intérêt, le signal normalisé est égal à zéro, le temps mis par le sang artériel pour arriver est estimé à 1s, ce qui n'est pas une valeur réelle. Nous avons utilisé 1s pour avoir une idée sur le modèle de variation du signal obtenue avec l'ASL. Cette valeur n'est pas suffisante d'après les travaux de Herrmann et al (79) qui a testé une acquisition pendant le premier passage du produit de contraste à plusieurs moments (15.3 s, 21s, 26.7s et 65 s). Les images obtenues montrent qu'il faut attendre au moins 21s (comme le montre la figure ci-dessous). Dans l'image obtenue après 15s, le cœur est en hypersignal, alors nous pouvons dire que le produit de contraste met moins de 15s pour arriver des voies veineuses au cœur (car dans la partie a de l'image, une artère principale apparaît). Finalement, nous pouvons estimer qu'il faut attendre au moins un t=6s (21s-15s) entre la préparation du sang sortant du cœur son arrivée aux seins.

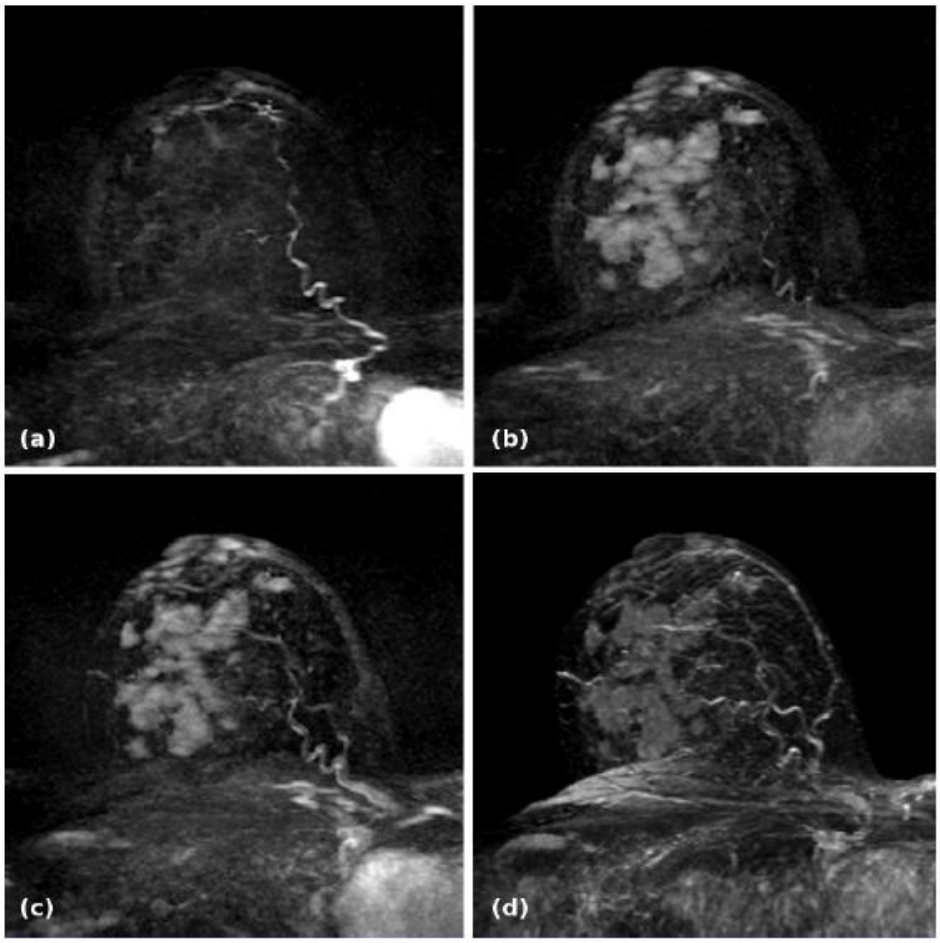


**Figure 25 : Les images des projections d'intensité maximale pour une patiente avec un carcinome inflammatoire à (a) 15.3s, (b) 21s, (c) 26.7s et (d) 65s.**

Dans l'article de Kawashima (72), plusieurs valeurs de t ont été utilisées sur quelques sujets pour déterminer la valeur optimale et 3s a été choisi pour la suite.

La différence entre les trois flux artériels peut être distinguée si l'acquisition est faite entre 1s et 2s, par contre si le sang marqué met plus que de 2s pour arriver, la différence devient plus petite, et donc avec une réduction du rapport signal sur bruit : c'est le cas des tissus des seins situés loin du thorax (proches du mamelon). Cette courbe peut justifier pourquoi dans (72) la zone imagée ne couvre pas tous les seins, et vérifier l'utilisation des méthode d'imagerie rapide comme EPI.

*Bien que nous souhaitions utiliser cette technique comme alternative à la perfusion, nous n'avons pas pu continuer et l'évaluer en détail sur des sujets sains (une étude sur fantôme n'était pas non plus envisageable). Le manque d'informations anatomiques et vasculaires concernant les seins complique la mise en œuvre de cette technique. De plus, il est probable que la taille des seins joue un rôle dans l'atténuation du signal (plus les seins sont grands, plus le sang mettra de temps pour arriver aux extrémités des seins et donc plus la décroissance du signal sera importante).*

# Chapitre 5. La diffusion

*L'imagerie de diffusion est une technique non-invasive qui s'intéresse au mouvement brownien des molécules d'eau, cette imagerie apporte une information indirecte sur la structure des tissus imagés qui est modifiée en cas de pathologie et notamment de cancer. Plusieurs modèles empiriques sont identifiés :*

1) La diffusion libre ou la diffusion gaussienne : les molécules se déplacent dans toutes les directions librement.
2) La diffusion restreinte isotrope non-gaussienne : il s'agit d'un déplacement moins libre, limité par de nombreux obstacles dans les tissus biologiques comme les membranes cellulaires.
3) La diffusion restreinte anisotrope : les molécules se déplacent dans une ou plusieurs directions selon la structure biologique du tissu comme par exemple dans les fibres nerveuses (ce déplacement peut être étudié par la DTI).

La séquence pondérée en diffusion est l'une des séquences les plus utilisées pour augmenter la spécificité de l'IRM mammaire, grâce à sa capacité à distinguer surtout les lésions malignes et les lésions bénignes (80,81), en se basant sur les valeurs d'ADC à une valeur seuil 1.25x $10^{-3}$ $mm^2/s$ : par la suite, ceci pourrait diminuer le nombre de biopsies inutiles.

En 2014 et 2015, des études ont évalué la performance diagnostique de la séquence de diffusion en la combinant avec deux séquences pondérées en $T_1$ et $T_2$ sans injection de produit de contraste (82,83). Ces études ont signalé une sensibilité variable entre 78 et 93% et une spécificité entre 79 et 90%.

## 1. La séquence de diffusion rs-EPI

En IRM, nous pouvons obtenir des images dont le contraste est influencé par les différences de mobilité des molécules d'eau : image pondérée en diffusion, en appliquant deux gradients de diffusion de même amplitude de part et d'autre du pulse 180° de la séquence spin-écho (cette séquence est expliquée dans le deuxième chapitre de la première partie) comme le montre la figure suivante :

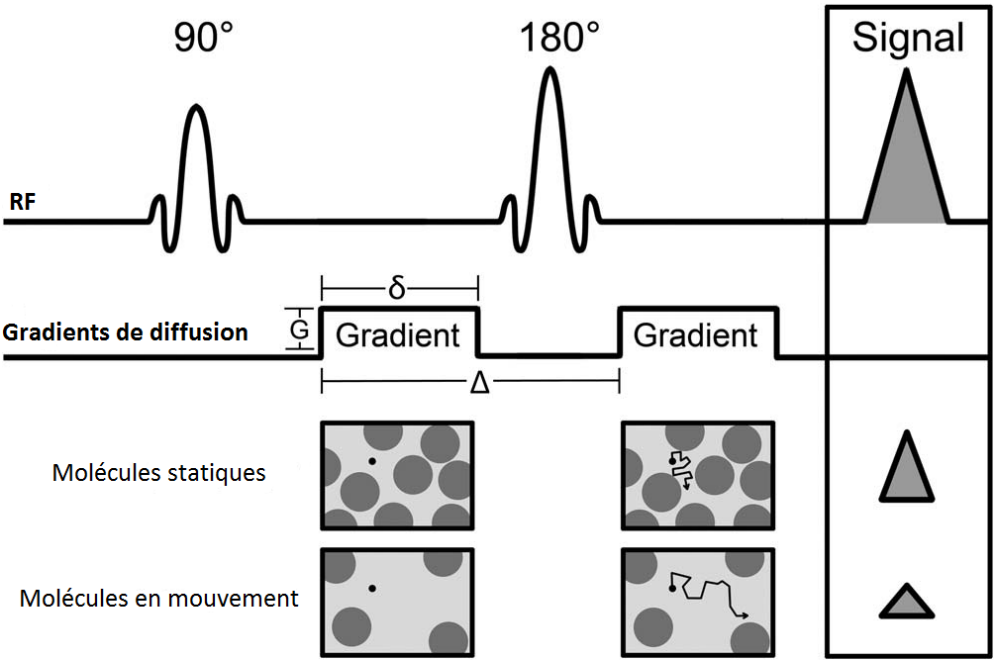


**Figure 26 : Schéma de la séquence de diffusion (Adaptée (84)).**

Pour les protons immobiles, le déphasage des spins induit dans le premier gradient est compensé lors de l'application du second gradient ce qui induit une refocalisation complète du signal. Pour les protons mobiles, le déphasage des spins induit par le premier gradient n'est pas parfaitement compensé par le deuxième gradient ce qui induit une chute du signal recueilli.

L'amplitude des gradients de diffusion appliqués (G), la durée d'application (δ) et le délai entre eux (Δ) sont les trois facteurs qui déterminent le degré de pondération en diffusion « b » exprimé en s/mm$^2$ :

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

$\gamma$ est le rapport gyromagnétique, le facteur b est fixé par l'utilisateur sur la console d'IRM (85). Le degré d'atténuation du signal dépend de la valeur de b, ce facteur peut être ajusté dans la séquence.

Pour récupérer le signal et remplir l'espace k, le mode de lecture le plus rapide en IRM, l'écho planar (EPI *: Echo Planar Imaging*) est généralement utilisé en diffusion car il n'est pas très sensible au mouvement macroscopique et son SNR est élevé (86). Par ailleurs, son codage lent dans la direction de la phase à travers l'espace k pourrait conduire à des distorsions de l'image (87), en particulier en IRM mammaire, à cause de la longueur du sens

de lecture ainsi que de la diversité des interfaces air-tissus et des inhomogénéités. Les distorsions observées lorsque nous augmentons la résolution spatiale dans le plan peuvent être réduites en divisant l'espace k en plusieurs segments dans une séquence appelée rs-EPI : *Readout-segmented EPI* (87–89), comme le montre la figure suivante :

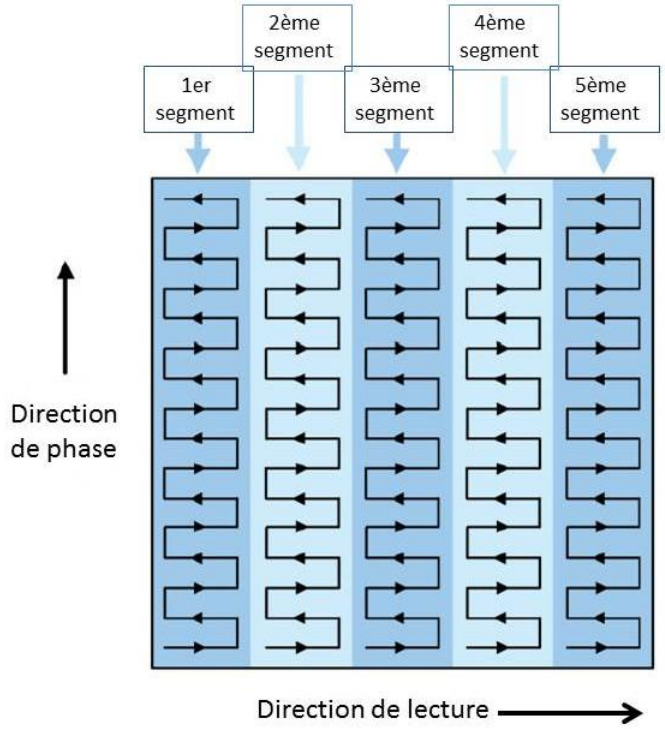


**Figure 27 : La division de lecture de l'espace k en 5 segments de lecture (Adaptée (90)).**

Chaque segment de la séquence rs-EPI ne remplit qu'une partie de l'espace k après chaque préparation de la diffusion, ce qui induit un long temps d'acquisition et donc un possible mouvement de la patiente pendant les gradients de diffusion. Ce mouvement induit une erreur de phase indésirable, chacun de ces segments est légèrement positionné dans une direction arbitraire dans l'espace k. Pour compenser la variation de phase, un segment de navigation (il est appelé aussi navigateur ou écho navigateur) supplémentaire est acquis pour corriger ce problème : ce processus est appelé « correction de phase » (91), comme montre la figure suivante.

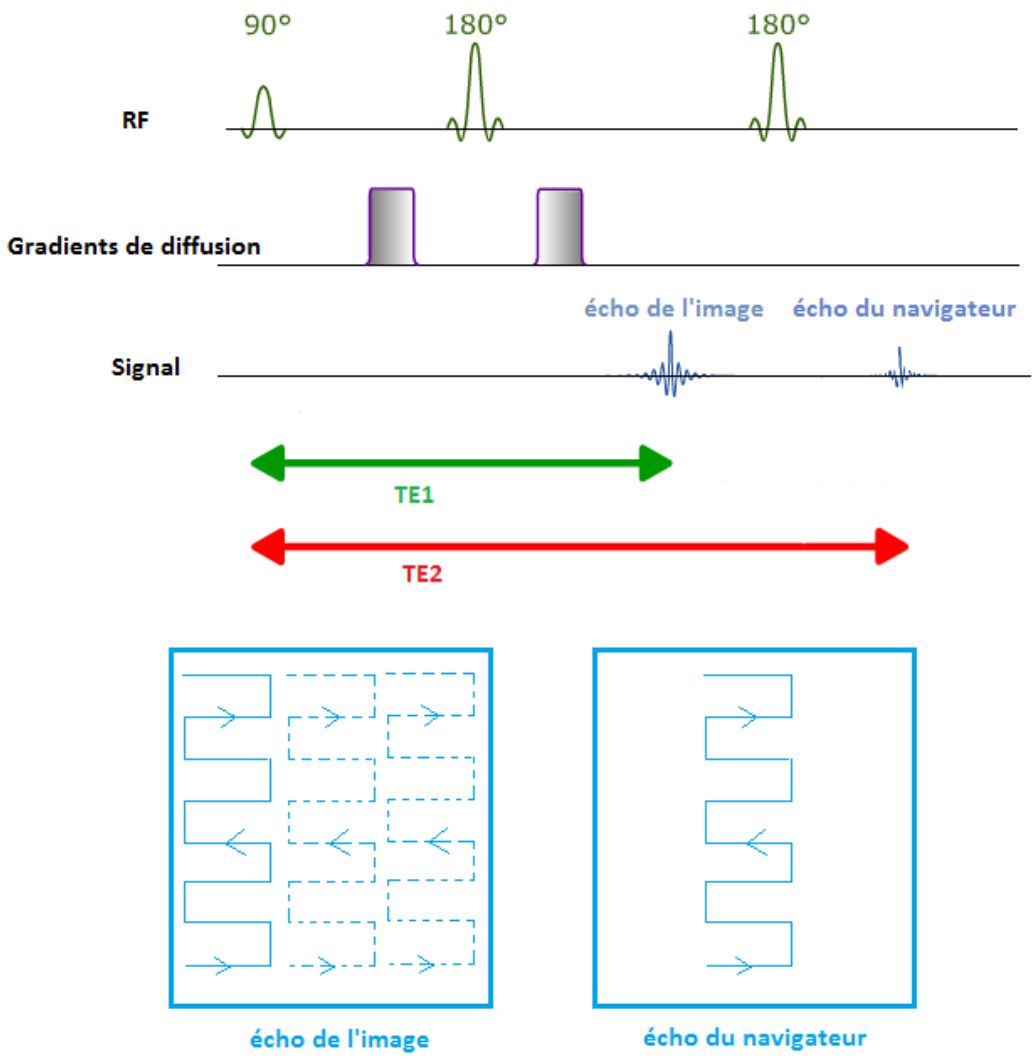


**Figure 28 : Description d'une séquence rs-EPI, avec le navigateur. Les temps séparant l'excitation, le premier et le deuxième écho correspondent respectivement au TE1 et TE2.**

Les implémentations initiales, basées sur des séquences spin-écho, utilisaient un écho supplémentaire pour réacquérir la ligne centrale de l'espace k à chaque excitation et appliquaient une correction de phase linéaire le long de la direction de lecture. Par la suite, la technique a été étendue aux navigateurs 2D pour effectuer une correction de phase linéaire dans les directions de lecture et de codage de phase d'acquisition des segments (90,92). Le navigateur 2D peut être combiné avec la séquence segmentée et en imagerie parallèle pour fournir une méthode robuste pour une imagerie pondérée en diffusion à haute résolution (90).

La séquence rs-EPI résout le problème des distorsions permettant d'augmenter la résolution spatiale, mais malheureusement au détriment du temps d'acquisition. D'autres séquences peuvent être utilisées pour augmenter la résolution spatiale de la diffusion comme le champ

de vue réduit (*reduced-FOV* ) (93). Cette séquence est plus adaptée pour les organes de petite taille comme la moelle épinière.

NB : Cette séquence se trouve sur les machines du constructeur SIEMENS sous le nom « RESOLVE ».

## 2. Les coefficients de diffusion

En routine clinique de l'IRM mammaire, les images pondérées en diffusion sont acquises avec au moins deux valeurs de b différentes comme 0 et 1000 s/mm$^2$. L'atténuation du signal en diffusion libre est définie comme suit :

$$S_1 = S_0 e^{(b_0 - b_1) * ADC}$$

Par suite, les cartes de coefficient de diffusion apparent ADC (*Apparent diffusion coefficient*) sont ensuite calculées avec le modèle linéaire suivant (94) :

$$ADC = \frac{\ln \frac{S_0}{S_1}}{b_1 - b_0}$$

Avec $S_0$ est le signal acquis sans gradient de diffusion (b = $b_0$= 0 s/mm$^2$) et $S_1$ est le signal acquis avec le gradient de diffusion (b= $b_1$ =1000 s/mm$^2$).

Dans les tissus in vivo, la diffusion des molécules n'est pas libre, elle est modulée par une combinaison de plusieurs mécanismes : la diffusion, les obstacles des microstructures et la microcirculation, tous ces facteurs contribuant au degré d'atténuation du signal. La diffusion est aussi confinée par les charges électriques à la surface des membranes cellulaires (95). En même temps, pour simplifier le calcul, le modèle d'Einstein (96) est toujours utilisé (comme si la diffusion de l'eau était gaussienne, au moins sur une plage de valeurs intermédiaires de b, variable entre 200 et 1000 s/mm$^2$). Pour cette raison, il est connu sous le nom de "coefficient de diffusion libre".

En fait, les trois mécanismes peuvent être distingués, comme le montre la figure ci-dessous ; (i) l'effet IVIM (*intravoxel incoherent motion*) est favorisé pour les faibles valeurs de b plus petits que 100 s/mm$^2$, (ii) pour les valeurs de b très élevées le modèle Kurtosis est favorisé, et (iii) l'ADC pour les valeurs intermédiaires de b.

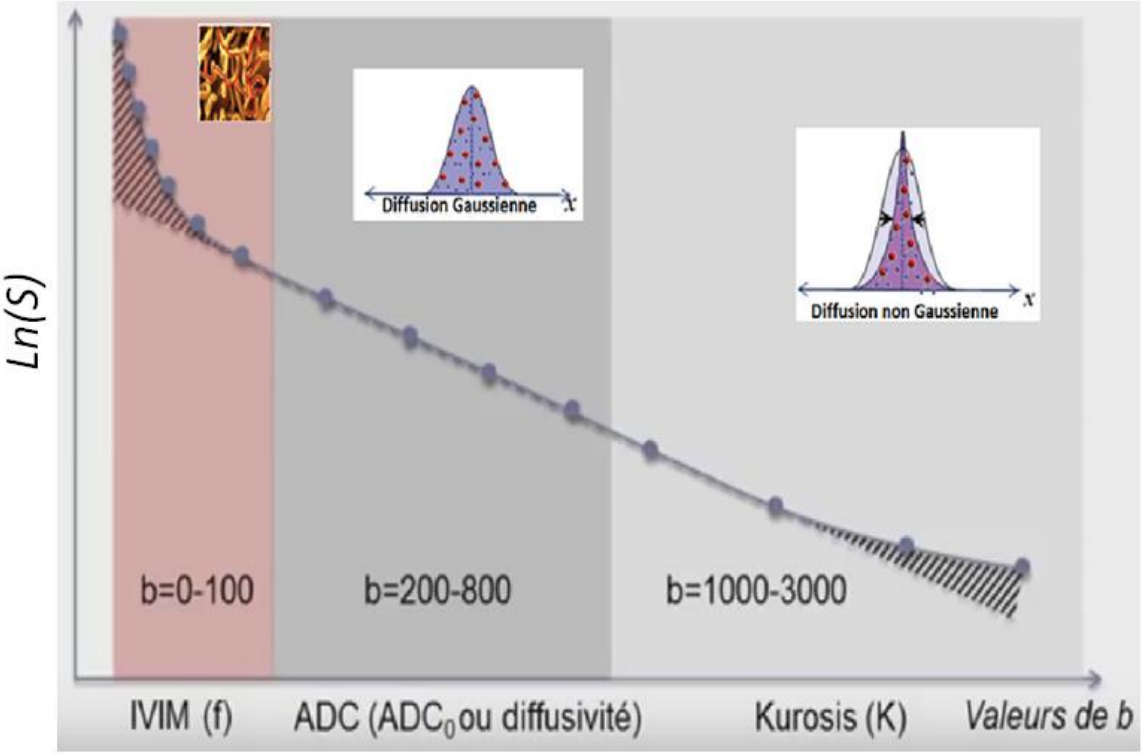


**Figure 29 : L'atténuation du signal des images pondérées en diffusion en fonction de b, les trois mécanismes ; IVIM, diffusion et Kurtosis se présentent par les différentes courbures.**

L'écoulement du sang dans les capillaires orientés d'une manière aléatoire peut être détecté par l'imagerie de diffusion. L'effet est visible uniquement en utilisant les très basses valeurs de b. Pour cette raison, les valeurs d'ADC obtenues en incluant les basses valeurs de b sont généralement plus élevées que si les valeurs de b sont élevées.

Les membranes microscopiques rendant la diffusion non gaussienne, plusieurs modèles ont été suggéré pour traiter ce comportement comme le modèle kurtosis ou polynomial (appelé également imagerie de kurtosis) ou le modèle bi-exponentiel. Avec de tels modèles, de nouveaux paramètres sont apparus au-delà de l'ADC, tels que l'imagerie kurtosis pour la diffusion, qui pourraient avoir un potentiel pour caractériser les conditions pathologiques ou physiologiques, et par la suite, augmenter la confiance diagnostique des tumeurs du sein par exemple (97).

NB : Pour ces modèles il faut prendre en compte l'effet du bruit ; la courbure de l'atténuation du signal est influencée par le bruit notamment pour les valeurs de b très élevées.

Pour pouvoir calculer les trois coefficients de diffusion ; ADC, IVIM et Kurtosis, des acquisitions pondérées avec un grand nombre de valeurs de b doivent être acquises, ayant de

calculer ces coefficients en utilisant un modèle non-linéaire. Ce type d'acquisitions induit un long temps d'acquisition à cause du grand nombre des valeurs de b, et de plus, l'estimation précise de ces paramètres nécessite l'adaptation du signal d'imagerie IRM pondéré en diffusion à des modèles biophysiques utilisant des algorithmes souvent susceptibles d'erreurs et demandant beaucoup de calculs, ce qui empêche toute analyse en temps réel. Pour réduire le temps d'acquisition et de traitement, de nouvelles approches pour la classification automatiques des types de tissus sont proposées par Iima et Le Bihan (95) : « *Key b values* » et « *Sindex concept* ».

## 3. *Valeur clé b* et *Sindex concept*

Pour les valeurs clé b, la différenciation optimale des types de tissus peut être obtenue à partir de deux valeurs b : des simulations peuvent être faites à partir des valeurs typiques des lésions de certains paramètres (IVIM, ADC, K…), pour choisir seulement ces deux valeurs de b optimales (une valeur élevée et une autre faible) :

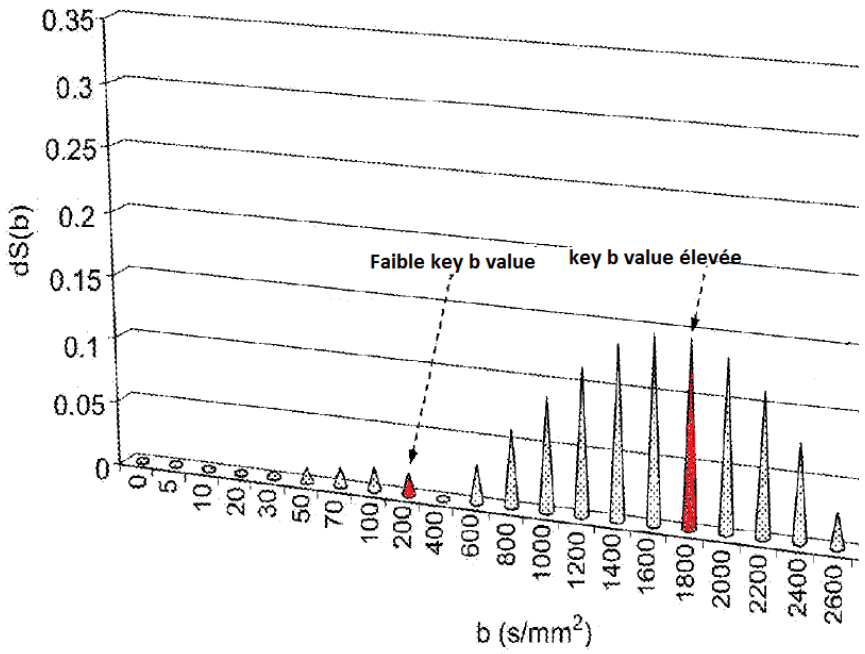


**Figure 30 : Les simulations de signal pour chaque valeur de b (Adaptée (95,98)).**

Ceci entraîne un raccourcissement du temps d'acquisition. Ces deux valeurs clés de b sont spécifiques pour chaque organe. Pour plus d'informations, je vous invite à vous référer à l'article de Iima et Le Bihan (95).

Le concept de *Sindex (Sighature Index)* est différent des autres modèles : les types de tissus sont identifiés directement sans estimer un modèle, en utilisant le signal mesuré, et les signatures des signaux typiques d'une tumeur maligne, d'une tumeur bénigne et d'un tissu neutre comme le montre la figure suivante :

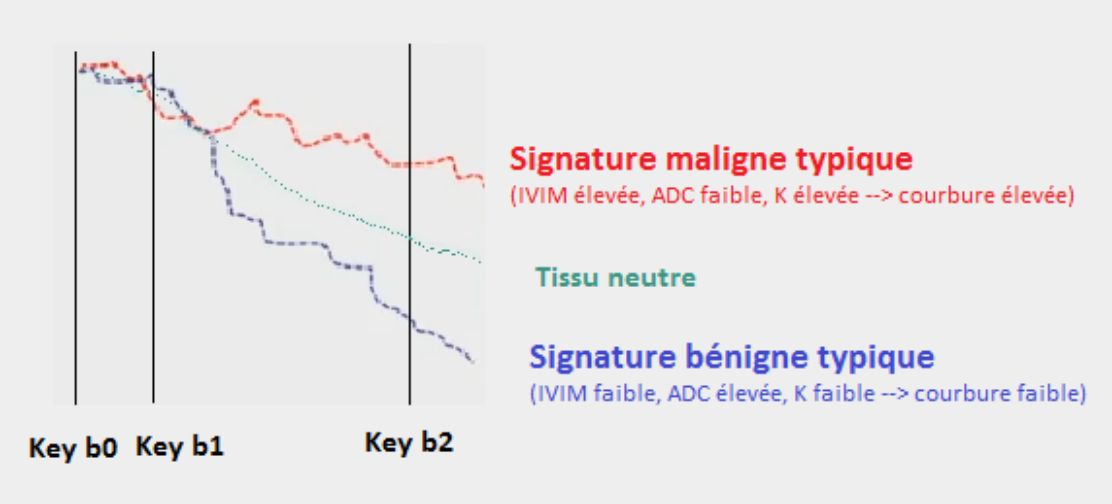


Figure 31 : Les signatures typiques des tumeurs (Adaptée(98)).

L'idée est de tracer la signature du tissu imagé, et de comparer son comportement par rapport aux autres signatures. Par exemple, les deux tissu A et B :

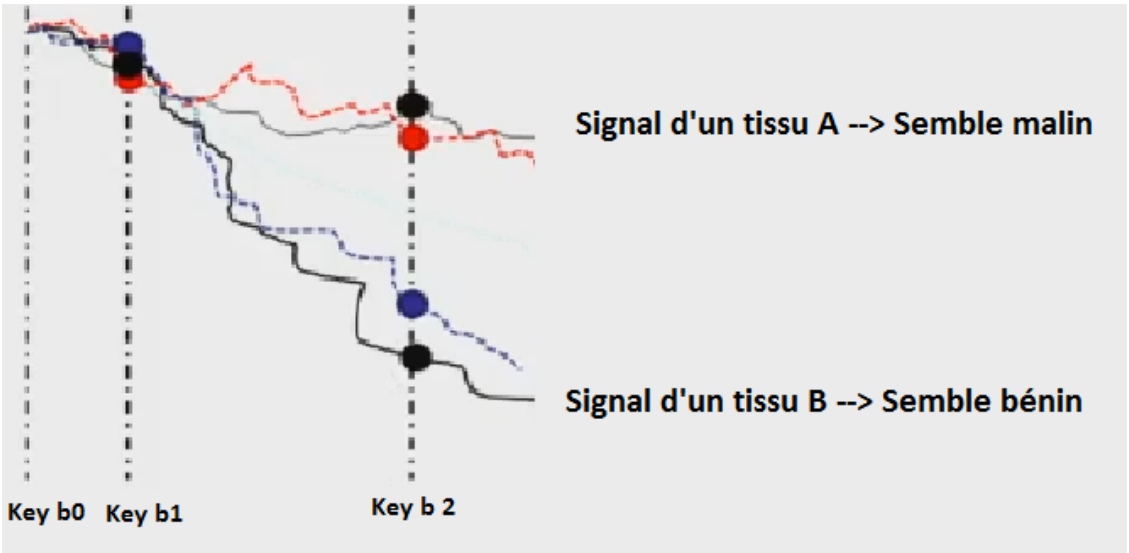


Figure 32 : Signature de deux tissus différents.

Le tissu A est proche de la courbe d'une tumeur maligne, et le tissu B est proche de celle d'une tumeur bénigne ou d'un tissu normal. Les espaces entre les points peuvent être calculés pour connaître le degré de malignité (la méthode de calcul et d'analyse est expliquée dans l'article et le brevet (95,98)).

## 4. Les différentes valeurs de b utilisés

Comme nous l'avons déjà vu, les modèles de diffusion et leurs paramètres sont nombreux, et selon le choix de valeur de b un des trois effets de diffusion va dominer. Dans notre étude nous avons choisi l'ADC, car il est le facteur le plus prometteur pour augmenter la sensibilité d'une IRM mammaire pour le moment : il montre une différence significative entre les tissus sains, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes (99). De plus Kul et al. ont mentionné récemment dans la conclusion de l'article que le facteur ADC de diffusion est le plus important parmi les autres facteurs de diffusion (100). Ce facteur semble être prometteur pour l'évaluation du degré de malignité des tissus cancéreux (101) ; la moyenne des valeurs ADC obtenue pour les tumeurs agressives ($1.25 \times 10^{-3}$ $mm^2/s$) dans cette étude est plus faible que la moyenne obtenue pour des tumeurs moins agressives ($0.92 \times 10^{-3}$ $mm^2/s$).

Pour calculer l'ADC, il faut faire des acquisitions pondérées au moins avec deux valeurs de b, si le nombre de pondérations augmente les valeurs d'ADC deviennent plus précises, ce qui induit un long temps d'acquisition. Pour cette raison, dans la plupart des cas, seulement deux valeurs de b sont utilisées. Le couple de valeurs de b utilisées peut influencer sur les résultats de dépistage, c'est pour cette raison que ce couple est optimisé par plusieurs équipes de recherche :

Pereira et al. ont démontré dans une étude (publié en 2009) que la combinaison des valeurs de b=0 et 750 $s/mm^2$ est légèrement meilleure que les autres combinaisons de 0 avec 250, 500, et 1000 $s/mm^2$(102).

En 2014, Dorrius et al. ont comparé les résultats de 198 articles, pour comparer les valeurs de b utilisées plus grandes et plus petites que 600 $s/mm^2$ : la sensibilité et la spécificité des deux groupes sont similaires. Mais la différence entre les lésions bénignes et les lésions malignes est optimal pour la combinaison de b= 0 et 1000 $s/mm^2$ (103).

Nogueira et al. ont calculé ADC pour 157 lésions (89 malignes et 68 bénignes) en utilisant les différentes paires de b composées de 6 valeurs : 50, 200, 400, 600, 800, et 1000. Les paires 50-1000 et 200-800 montraient la plus grande précision, et la paire 50-1000 a été considérée comme la meilleure pour la quantification des valeurs d'ADC (104).

Tamura et al. en 2014 ont publié une étude réalisée sur 64 sujets, en utilisant 6 valeurs de b plus petites que 3500 s/mm2, et en calculant les valeurs d'ADC avec une fonction mono-exponentielle et bi-exponentielle. Et ils ont recommandé l'utilisation d'une valeur b proche de 1400-1500 s/mm2 pour optimiser la détection (105).

Les résultats ne sont pas cohérents.

## 5. Avant ou après l'injection de produit de contraste

Une des questions qui peut se poser concerne l'ordre de passage des séquences : faut-il acquérir la diffusion avant ou après la DCE ? D'une part, il est mentionné que le produit de contraste réduit d'une manière significative les valeurs d'ADC des lésions mammaires calculées avec plusieurs combinaisons des valeurs de b utilisées. L'effet de changement est variable selon les valeurs de b utilisées (106), ce qui semble refléter la suppression de l'effet induit par la micro-perfusion sur la pondération de la diffusion (107). D'autre part, des résultats contradictoires ont montré que les valeurs d'ADC des lésions n'ont pas été modifiés d'une manière significative après l'injection (108), ce qui nécessite de continuer la recherche sur ce sujet.

## 6. Les résolutions spatiales utilisées

D'après mes visites dans quelques centres qui pratiquent l'IRM mammaire, j'ai pu observer que la séquence de diffusion est rajoutée par certains centres, elle n'est pas incluse dans le protocole clinique classique de l'IRM mammaire (il contient les séquences pondérées $T_2$, $T_1$ et l'injection du produit de contraste, chapitre 8 du (49)), avec une résolution spatiale variable entre 20 et 29.3 $mm^3$ (109,110). Plusieurs équipes de recherche ont essayé d'améliorer la résolution spatiale de cette séquence pour atteindre une valeur de 2.4$mm^3$ en utilisant des champs magnétique très élevés, ou des champs de vues réduits (se reporter au tableau

suivant). Ces méthodes ne peuvent pas être utilisées pour le dépistage car toute la zone d'intérêt n'est pas couverte. De plus, ces résolutions ne sont pas encore suffisantes pour permettre une détection précoce ; il faut avoir une résolution spatiale identique à celle de DCE : inférieure à 1mm avec des voxels isotropes (chapitre 8 (49)).

**Tableau 2 : Comparaison entre les différentes techniques de la haute résolution utilisée.**

| Séquence | Résolution dans la direction de la coupe | Epaisseur de la coupe | Champ $B_0$ | Limitation | Référence |
|---|---|---|---|---|---|
| rFOV SS-EPI | 1.09x1.09 $mm^2$ | 4 mm | 1.5T | FOV=140x70 mm | (110) |
| rFOV | 0.8x0.8 $mm^2$ | 4 mm | 3T | FOV=100x50 mm | (109) |
| rs-EPI | 0.9x0.9 $mm^2$ | 5 mm | 7T | Pas indiqué | (111) |
| rFOV & 2D selective | 0.78x0.78 $mm^2$ | 4 mm | 3T | 16mm d'épaisseur | (93) |

## 7. Prise en compte de la graisse dans l'imagerie de diffusion

La saturation de la graisse est indispensable pour la diffusion, car le signal qui provient de la graisse peut influencer les valeurs d'ADC mesurées : dans un voxel qui contient à la fois des tissus fibro-glandulaires sains et de la graisse, la valeur d'ADC peut se rapprocher de la valeur d'une tumeur. De plus, il existe le déplacement chimique qui induit une image compliquée à interpréter : la graisse aura un signal atténué dans un autre endroit de tissu, comme le montre la figure suivante :

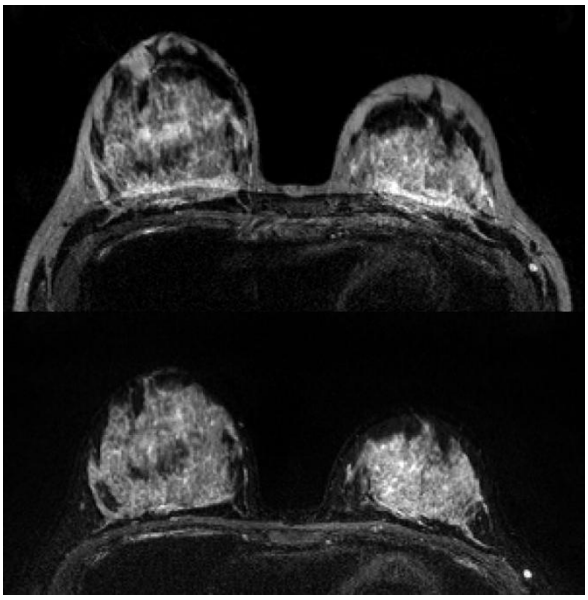

**Figure 33 : Une coupe axiale d'une imagerie pondérée en diffusion sans (en haut) et avec (en bas) saturation de la graisse.**

Il existe une différence dans les fréquences de résonance des protons dans les deux sortes de molécules suivantes : eau et triglycérides, qui est mesurée par le déplacement chimique (3.5 ppm). Nous pouvons utiliser la différence de fréquence de résonance des protons des molécules lipidiques pour supprimer leur signal en appliquant une onde RF d'excitation sélective, avec une bande passante étroite.

## 8. Conclusion et discussion

*Grâce à la séquence de diffusion rs-EPI, nous somme capable d'acquérir des images de diffusion avec une résolution spatiale de 1x1x3 $mm^3$. Mais l'objective de ma thèse est d'obtenir au moins une résolution spatiale de 1x1x1 $mm^3$ ; pour envisager un protocole sans injection de produit de contraste il est nécessaire que les séquences sensibles à la malignité des tissus aient au moins la résolution de la séquence DCE qui est utilisée dans le protocole avec injection de produit de contraste afin de garantir une possibilité équivalente de détection de petites lésions. Pour cette raison, il a été nécessaire de trouver un moyen d'augmenter la résolution de la séquence de diffusion (rs-EPI), c'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la super-résolution qui sera développée dans la prochaine partie du manuscrit.*

# Parties III : Super Résolution et expériences de validation

*La résolution spatiale de l'image, le rapport signal sur bruit et le temps d'acquisition sont trois paramètres d'imagerie fortement interdépendants (voir chapitre 2 de la première partie). Plus nous augmentons la résolution, plus nous pouvons observer des détails plus fins, mais généralement plus nous réduisons la taille des pixels plus le SNR diminue et/ou le temps d'acquisition augmente (chapitre 3, partie I). En effet, le long temps d'acquisition, qui n'est pas confortable pour les patients, augmente la probabilité de mouvement et augmente le coût de l'examen. Des techniques comme l'imagerie parallèle (expliquée dans le deuxième chapitre de la première partie) et acquisition comprimée (c'est une technique qui permet de reconstruire des images à partir des domaines de Fourier partiellement acquis (112)) sont utilisées en IRM pour rompre ce compromis entre le long temps d'acquisition, le SNR et la taille du voxel. Dans cette partie, une technique de reconstruction est expliquée puis utilisée pour améliorer notre résolution spatiale des images de diffusion.*

*Au cours des dernières années, plusieurs groupes de recherche ont commencé à s'intéresser à l'augmentation de la résolution spatiale de l'imagerie médicale par le post-traitement. Des méthodes d'interpolation (par exemple « avec le plus proche voisin ») ont été largement utilisées pour augmenter la résolution, mais leurs résultats montrent souvent des bords flous (113). La motivation de cette initiative est apparue suite à des avancées majeures dans les domaines du traitement de l'image et de la vidéo qui ont montré la possibilité d'augmenter la résolution en utilisant des algorithmes connus sous le nom de «super-résolution (SR)».*

*Les techniques de SR peuvent aider à surmonter la perte de SNR. Ces techniques permettent de reconstruire des images de haute résolution à partir de plusieurs séries d'images à basse résolution du même objet acquises à partir de différents points de vue (114) : plusieurs volumes sont acquis soit décalés, soit orthogonaux, puis fusionnés dans une sortie à haute résolution. Une variété d'algorithmes de reconstruction a été proposée dans la littérature, l'objectif commun étant d'estimer la source à haute résolution le plus précisément possible tout en minimisant le bruit et en préservant les caractéristiques d'images importantes.*

*Les premières tentatives de SR qui ont porté sur le cerveau en IRM, ont été faites en 2001 par Peled et Yeshurun, et en 2002 par Greenspan et al (115,116). Les résultats ont été encourageants et reproduits dans le monde entier selon les mêmes modalités, ainsi que d'autres, y compris l'IRM fonctionnelle (IRMf) (117) et la tomographie par émission de positrons (TEP) (118). Après cela, le concept de SR a été étendu et appliqué avec succès en IRM anatomique (114,115,118–120), et en IRM de DWI (116,121,122), permettant de reconstruire des images de hautes résolutions.*

*La SR est une technique étudiée pour plusieurs applications, en clinique la plupart du travail a été effectué sur l'IRM cérébrale. En effet, comme la SR est sensible au mouvement pendant l'acquisition des volumes et comme les mouvements cérébraux sont moins importants que pour les autres organes (et s'ils existent, ils sont rigides), l'image peut être corrigée facilement par un simple recalage des images.*

# Chapitre 1. Théorie de la Super Résolution

*Nombreux sont les facteurs qui peuvent influencer la capacité de la séquence de diffusion à détecter les tumeurs comme le choix des valeurs de b, la suppression de la graisse, l'intensité du champ statique $B_0$, et d'autres. Mais la résolution spatiale reste le problème majeur qui peut limiter la capacité de la séquence pondérée en diffusion à détecter une tumeur (52,100). Pour des séquences pondérées en diffusion, l'épaisseur de coupe doit être d'au moins 3 mm pour garder un SNR suffisant et un temps d'acquisition raisonnable.*

*Pour améliorer la performance d'une séquence DWI, il faut tout d'abord augmenter la résolution spatiale en travaillant particulièrement sur la réduction de l'épaisseur de coupe. Pour cette raison, dans cette thèse, nous proposons une étude qui combine la séquence rs-EPI (chapitre 5, partie II) avec la super résolution. Grâce à cette séquence, des images de 1x1x3 $mm^3$ ont été acquises. Pour atteindre une résolution spatiale de 1x1x1 $mm^3$, la stratégie de la super résolution a été utilisée.*

## 1. La stratégie de l'Imagerie de Super-Resolution

Dans le but d'augmenter la résolution spatiale de la séquence de diffusion d'une IRM mammaire, et précisément pour atteindre la résolution isotropique de 1 $mm^3$, un protocole d'acquisition suivi par une reconstruction SR ont été mis en œuvre comme suit :

1- Trois séries d'images de diffusion multicoupes 2D anisotropiques avec une résolution de 1x1x3 $mm^3$ ont été acquis avec un décalage de 1 mm dans la direction du plan de coupe.
2- Un algorithme de reconstruction utilisant la SR a été appliqué sur ces séries pour obtenir des images isotropiques de diffusion (1x1x1 $mm^3$).

La SR est un problème appelé inverse, où les entrées sont les volumes d'IRM acquis (dans notre cas les trois séries d'image anisotropiques de diffusion) ainsi que les modèles d'acquisitions, et nous cherchons à trouver une représentation la plus fidèle possible de l'objet imagé (les images isotropiques du sein).

La figure suivante montre la différence entre un problème inverse et un problème direct ; lorsque nous connaissons l'objet et que nous voulons déterminer les données, c'est un

problème direct, mais si nous n'avons que les données, qui peuvent être bruitées, et nous cherchons à retrouver l'objet, c'est un problème inverse.

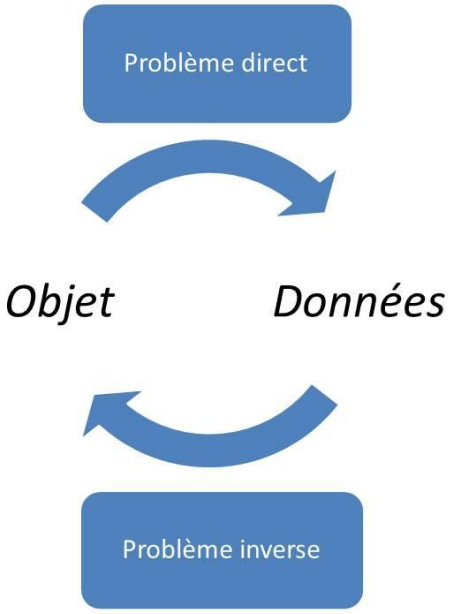


Figure 34 : Problème direct et problème inverse.

Dans notre cas, pour reconstruire les images de haute résolution, il suffit de résoudre le problème de moindre carré linéaire suivant (123):

$$\min_{x} \sum_{i=1}^{3} \|D_i B_i T_i x - \rho_i\|_2^2 + \lambda C(x) \qquad [24]$$

Où Ti est l'opérateur linéaire qui décrit les transformations spatiales, $D_iB_i$ est l'opérateur de sélection de la coupe, décomposé d'un opérateur de lissage (*blurring*) et d'un autre facteur de sous-échantillonnage $D_i$, et le paramètre λ contrôle le poids de la régularisation.

Le figure suivante présente le modèle direct d'imagerie utilisé par la reconstruction de la SR : nous disposons des images de basse résolution (à droite), et nous cherchons à estimer l'image de haute résolution à gauche.

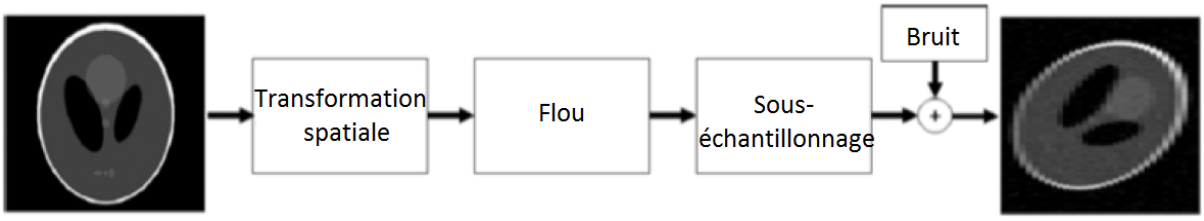


Figure 35 : À droite les images à basse résolution sont le résultat de la transformation géométrique, du flou et du sous-échantillonnage d'images à haute résolution (à gauche) bruitée.

Pour résoudre le problème inverse avec la meilleure des solutions possibles de la fonction de coût choisie (par une technique de gradient conjugué), nous rajoutons une contrainte qui est appellée « régularisation », pour améliorer les performances. Comme le modèle n'est pas parfait à cause du bruit, l'insertion de la régularisation stabilise le problème et offre une approximation de la solution (124). Dans cette étude, deux régularisations ont été testées et comparées. Une troisième régularisation a été testée et optimisée par Roman Fenioux qui était à ce moment un stagiaire de troisième année d'école d'ingénieur que j'encadrais. Les trois types de régularisations retenues sont :

**Tikhonov** qui est une régularisation qui contraint les intensités de l'image : $C(x) = ||x||^2$, qui est la méthode la plus simple et plus rapide. Elle fait converger la solution sur une solution de plus faible intensité.

**Beltrami** est une régularisation qui contraint les gradients de l'image: $C(x) = (1 + \beta^2|\nabla x|^2)^{1/2}$. Où β est la constante de Beltrami; elle offre un compromis entre la régularisation de variation totale qui préserve les contours et la régularisation Tikhonov. Beltrami préserve mieux les détails, c'est-à-dire qu'elle donne des images de haute résolution avec une meilleure préservation des petites structures et moins d' «effet d'escalier» par rapport aux images basses résolutions.

**Patch** est une régularisation non locale, c'est-à-dire que les similarités entre différentes régions de l'image sont utilisées. Cette régularisation sera développée dans le quatrième chapitre de cette partie.

# Chapitre 2. Les validations sur des fantômes synthétiques

*Avant de tester la SR sur des sujets sains, il était indispensable de passer par une phase préparatoire. Pour cette raison, nous avons développé des fantômes synthétiques pour tester la reconstruction de SR. L'avantage de ces fantômes réside dans la connaissance certaine de l'image attendue (ce qui est appelé l'image de base) : pour chaque structure nous sommes sûrs de sa localisation, sa taille et son intensité. La quantification des résultats sera basée sur la comparaison des résultats obtenus avec les informations certaines du fantôme synthétique.*

*La performance des méthodes de reconstruction a été testée par rapport aux images de basses résolutions (1x1x3 mm$^3$), en utilisant deux types de fantômes numériques : un fantôme de résolution spatial et un fantôme à structures répétitives.*

## 1. Réalisation d'un fantôme de résolution spatiale synthétique

Pour montrer l'amélioration de la résolution spatiale, j'ai généré un fantôme constitué de 7 colonnes et de 7 lignes répétitives. Chaque colonne contient 7 objets espacés également dans la direction de la coupe par une épaisseur de 12,10, 8, 6, 4, 2 et 1 mm, respectivement de la première jusqu'à la septième colonne avec une épaisseur qui couvre toutes les coupes (comme le montre la figure au-dessous).

Tout d'abord, des images de haute résolution spatiale de 1x1x1 mm$^3$ ont été générées avec des volumes partiels sur les pixels voisins pour rendre les simulations plus proches de la réalité (la première partie à gauche de la Figure 36). Ces images représentent le fantôme placé avec un petit décalage par rapport à la localisation des pixels de l'image. Trois séries d'images de basses résolutions 1x1x3 mm$^3$ ont été générées par la somme de trois coupes d'images de hautes résolutions avec un décalage d'une coupe pour chaque série. Ces trois séries de basses résolutions représentent les trois séries d'images utilisées en entrée de l'algorithme de la reconstruction en SR. Vu que ces images sont supposées être des images en magnitude acquises par IRM, plusieurs niveaux de bruit riciens ont été rajoutés (33) sur les images de

basses résolutions, pour cela une fonction matlab « ricernd » a été utilisée (https://www.mathworks.com/ matlabcentral/ fileexchange/14237-rice-rician-distribution). Plusieurs niveaux de bruit ont été testés en changeant la valeur de sigma, comme le montre la figure suivante :

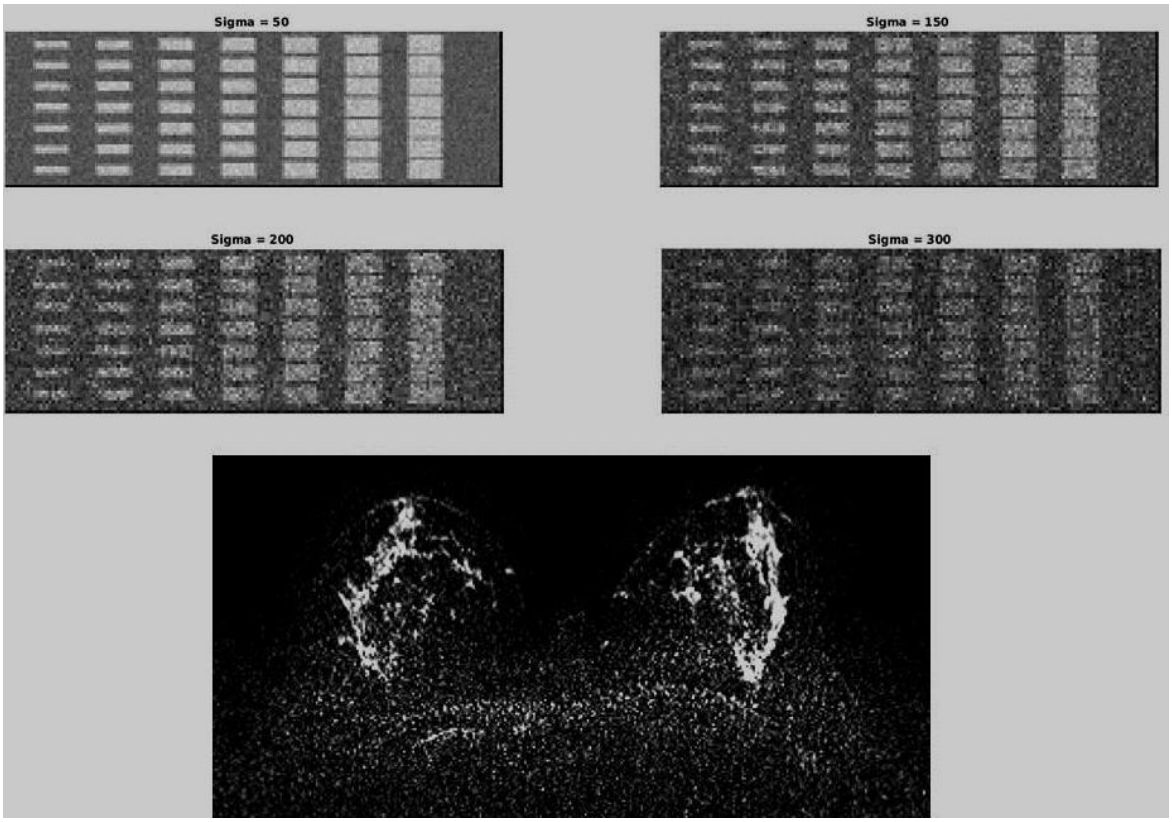


**Figure 36 : Les images de basses résolutions du fantôme avec 4 niveaux de bruits, suivis d'une image de diffusion. L'image de référence (en bas) correspond à une IRM pondérée en diffusion avec une valeur de b= 800 s/mm$^2$.**

D'après une comparaison visuelle des images bruitées, il nous semblait que les valeurs 150 et 200 du sigma étaient les plus proches des acquisitions réelles des images pondérées en diffusion.

Finalement une reconstruction de SR avec les régularisations Tikhonov ou Beltrami a été appliquée sur les trois séries bruitées pour obtenir des images de hautes résolutions 1x1x1 mm$^3$. Les images reconstruites ont été comparées avec les images de base et les images de basses résolutions à un niveau de bruit σ = 200 (affichées dans la figure ci-dessous).

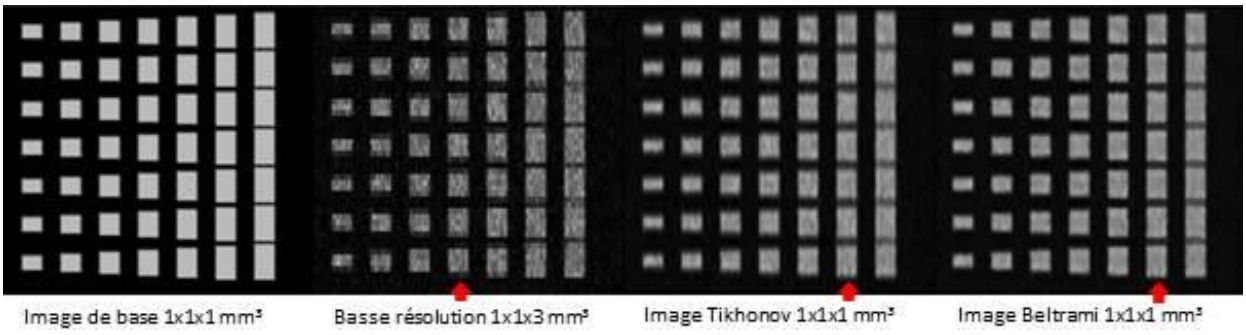


**Figure 37 : Comparaison des différentes reconstructions avec des coupes sagittales de base et basse résolution avec un niveau de bruit ricien σ = 200 (FOV=160x320x150 $mm^3$).**

Tous les objets de l'image de base sont bien séparés les uns des autres avec des espacements équivalents. Le théorème d'échantillonnage « Nyquist-Shannon » est respecté jusqu'à la sixième colonne dans les deux modes de reconstructions (Beltrami et Tikhonov) et jusqu'à la quatrième colonne dans l'image de basse résolution. Cette vue sagittale des images (qui est la direction de basse résolution avant les reconstructions), nous montre que ce théorème est respecté dans toutes les images et montre aussi la supériorité de Beltrami par rapport à Tikhonov. L'image de la reconstruction Beltrami est nette, permettant un dénombrement des objets dans la dernière colonne, ce qui n'est pas le cas avec la régularisation Tikhonov. Malgré le fait que nous sommes capables parfois de dénombrer les objets dans les dernières colonnes de l'image de basse résolution, les espacements ne sont pas bien distincts, ce qui peut donner des informations erronées.

NB : L'une des conséquences du théorème d'échantillonnage « Nyquist-Shannon » dans notre cas est que le nombre des pixels doit être le double de la taille de l'objet imagé pour éviter la perte des informations, par exemple pour une résolution spatiale 1x1 $mm^2$, la taille minimale de l'objet détecté est > 4$mm^2$.

## 2. Réalisation d'un fantôme synthétique répétitif

Pour faire une comparaison quantitative entre les images de base et les images reconstruites, nous avons généré un fantôme constitué de 7 colonnes et de 7 lignes répétitives, tous les objets ayant une taille unique qui couvre toutes les coupes dans la troisième dimension. Dans la figure suivante, nous montrons l'exemple d'un objet de 4x4 $mm^2$ : la première partie à gauche est l'image native basse résolution, le deuxième est une image basse résolution

bruitée, la troisième est une reconstruction avec la régularisation Tikhonov et la dernière est la régularisée avec Beltrami.

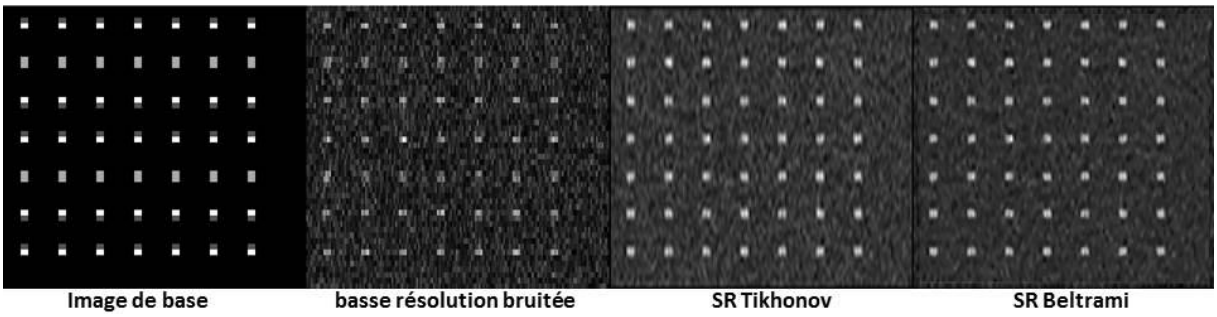


**Figure 38 : Comparaison des différentes reconstructions avec la coupe sagittale de basse résolution avec et sans un niveau de bruit ricien rajouté (σ = 200).**

Les objets dans la basse résolution ne sont pas homogènes, les intensités sont dépendantes de la localisation de l'objet par rapport à la trame des pixels. Par exemple, si nous comparons la première ligne avec la deuxième, nous pouvons avoir des informations erronées selon que les objets ont des formes différentes. Pour les images bruitées de basse résolution, le niveau de bruit est proche de l'intensité des objets, il y a parfois des difficultés à distinguer les objets du fond. Par contre, pour les deux régularisations tous les objets sont bien distingués et localisés, et les images sont moins bruitées.

Pour une analyse quantitative, j'ai appliqué un masque sur les images, qui «binarise» les images selon l'intensité maximale divisée par 2 pour chacune, j'ai ensuite compté en utilisant un programme Matlab le nombre des pixels blancs dans chaque image, comme le montre la figure suivante :

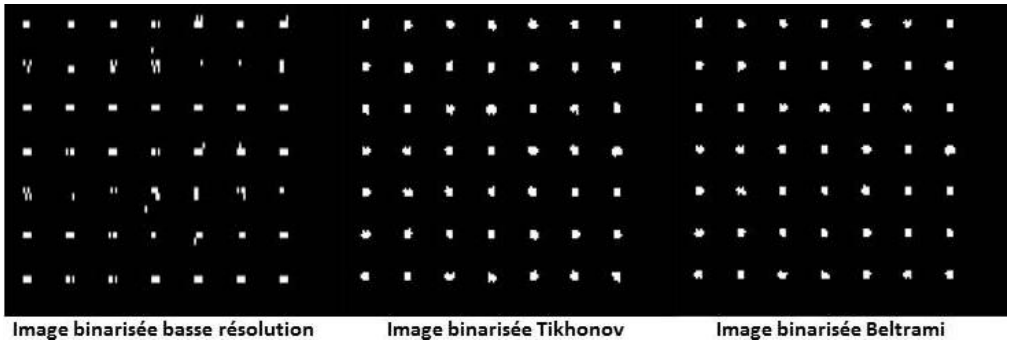


**Figure 39 : Comparaison des différentes reconstructions «binarisées» avec l'image basse résolution «binarisée».**

Comme nous avons des objets de taille 4x4 $mm^2$ sur 7 lignes et 7 colonnes, le vrai nombre des voxels doit être égal à 784. J'ai calculé la moyenne du nombre des pixels sur toutes les

coupes : le nombre des pixels pour l'image de basse résolution bruitée avait une moyenne de 522, Tikhonov 722 et Beltrami 660 pour un niveau de bruit σ = 200 (comme le montre le tableau suivant). Le nombre des voxels obtenus par Tikhonov est le plus proche du nombre réel.

NB : Deux niveaux de bruits (σ = 150 et 200) ont été testés : les nombres de pixels de l'image reconstruite avec Tikhonov pour les deux niveaux sont les plus proches de nombre de pixels attendu, par contre les nombres obtenus par Beltrami semblent plus stables avec les différents niveaux de bruit.

**Tableau 3 : le nombre de pixels moyen pour les images de base (haute résolution), pour les images de basse résolution bruitées et pour les reconstructions SR avec les deux régularisations Tikhonov et Beltrami.**

| Sigma | Nombre de pixels dans l'image de base | Nombre de pixels dans l'image de basse résolution | Nombre de pixels dans l'image reconstruite avec Tikhonov | Nombre de pixels dans l'image reconstruite avec Beltrami |
|---|---|---|---|---|
| 150 | 784 | 567 | 669 | 647 |
| 200 | 784 | 522 | 722 | 660 |

## 3. Deuxième fantôme de résolution spatiale

Nous avons utilisé un second fantôme pour tester jusqu'à quelle taille l'algorithme de reconstruction est capable de détecter les petites lésions qui sont représentées dans ce fantôme par les petits objets (carrés). Ce fantôme contient des objets de petite taille avec des petits espacements. Il contient 7 lignes et 13 colonnes d'épaisseur : 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, et 19, et des espacements de 19, 18, 17, 16, 15, 14, 12, 10, 8, 6, 4, 2 et 1 respectivement de gauche à droite. Un taux de bruit (σ = 200) a été rajouté sur les images de basse résolution.

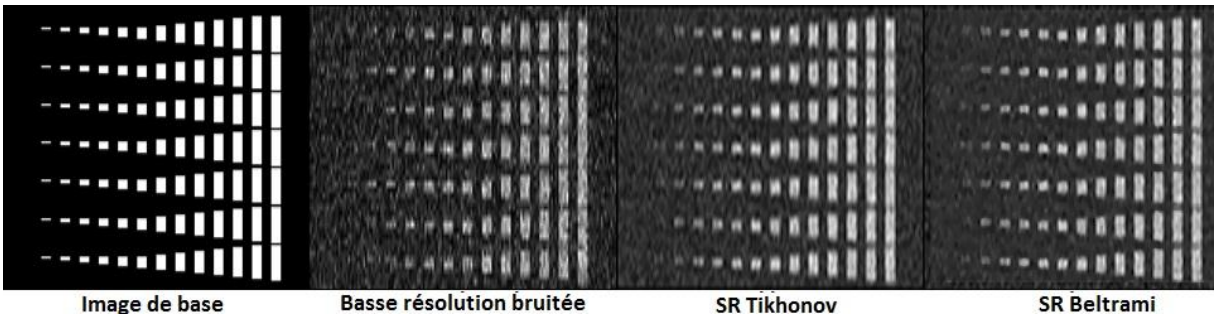


**Figure 40 : Comparaison des différentes reconstructions avec l'image de basse résolution avec et sans un niveau de bruit ricien rajouté (σ = 200).**

La figure montre les capacités de SR avec la régularisation de Beltrami et Tikhonov à afficher des structures de petites tailles, et à distinguer les structures séparées par des espacements fins : les premières colonnes sont difficiles à visualiser, nous commençons à différencier les objets dès la deuxième colonne. Tous les autres objets sont homogènes, bien différenciés et espacés jusqu'aux dernières colonnes, les espacements sont plus petits que 2mm (1mm). Pour l'image basse résolution bruitée les objets commencent à apparaître clairement dès la cinquième colonne et les espacements commencent à disparaître dans les deux derniers. Le onzième est espacé avec des espacements visuellement différents. De plus, le niveau de bruit dans cette image est assez élevé.

## *Conclusion et discussion*

*Le résultat obtenu sur les fantômes synthétiques nous semble prometteur, nous sommes capables d'identifier des structures de petite taille (2 mm), mais les formes des structures utilisées n'étaient pas proches des formes naturelles des structures des seins. Pour cette raison, des validations sur des sujets sains nous semblent nécessaires, pour valider la SR avec les véritables structures des seins, avec les faibles SNR notamment avec les grandes valeurs de b, et avec tous les autres problèmes d'acquisition de diffusion sur le sein, comme par exemple la saturation de la graisse, le mouvement induit par la respiration, etc.*

# Chapitre 3. Les validations de la super-résolution sur sujets sains

*Après les validations de la SR sur les fantômes synthétiques et les résultats positifs obtenus, une validation sur des sujets sains nous semblait nécessaire pour valider et quantifier ces reconstructions en mesurant les SNR, les valeurs d'ADC et les métriques de netteté. Les reconstructions SR nous ont permis de produire des images de résolution 1x1x1 $mm^3$ à partir d'un jeu de trois séries d'images de résolution de 1x1x3 $mm^3$. Comme le sein est un organe relativement grand et hétérogène, nous ne sommes pas capables d'acquérir des images avec une résolution de 1x1x3 $mm^3$ avec une séquence EPI sans distorsions. La séquence rs-EPI a été utilisée pour acquérir des images à haute résolution dans le plan (1x1x3 $mm^3$). Les méthodes d'acquisition, de reconstruction, les optimisations de paramètres, et les différentes méthodes de validation seront présentées dans ce chapitre.*

## *Méthodologie d'acquisition des images*

Tous les examens d'IRM mammaires ont été réalisés à l'aide d'un scanner clinique MR 3T (PRISMA ; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) sur huit volontaires femmes sains, sans aucun antécédent chirurgical mammaire. Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique et tous les sujets ont donné leur consentement écrit (ClinicalTrials.gov identifiant: NCT02887053). L'âge moyen était de 35,75 ans (25-58 ans). Les images d'un sujet sain supplémentaire ont été utilisées afin d'optimiser les paramètres de reconstruction. L'antenne mammaire standard à 18 canaux (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) a été utilisée. Le protocole IRM incluait l'acquisition d'images axiales 3D pondérées en $T_1$ (TR / TE = 4,49 / 1,82 ms, FOV = 308 x 259 $mm^2$, taille de matrice 442x448, épaisseur de tranche 0,8mm) et images pondérées en $T_2$ (TR / TE = 7860/73 ms, FOV = 320x160 $mm^2$, matrice 160x320, épaisseur de tranche 3mm, l'intervalle entre les coupes = 0) suivi d'images pondérées en diffusion (DWI). Trois séries d'images axiales multi-coupes 2D rs-EPI de basse résolution ont été acquises séquentiellement avec un décalage de 1 mm à chaque répétition (chaque série couvre entièrement les seins avec une résolution de 1x1x3 $mm^3$, et trois valeurs de b = 0, 200 et 800 s / $mm^2$ dans la direction diagonale 3D avec NEX = 1, 3 et 5 respectivement, TR / TE = 10410 / 56ms, FOV = 320 x 160 $mm^2$, 50 coupes, temps d'acquisition total de 15:42 min, le nombre des segments de lecture: 5, une lecture partielle Fourier: 5/8, une suppression de

graisse : SPAIR, une accélération GRAPPA: 2, et une Bande passante: 781 Hz/Px). Les images isotropes natives ont été acquises avec les mêmes paramètres que les images à basse résolution afin de les comparer avec les images reconstruites. En raison du temps d'acquisition très long et du faible SNR de cette acquisition 1x1x1 $mm^3$ native, un tiers seulement des tranches natives isotropes étaient réellement acquises (c'est-à-dire un FOV couvrant 1/3 des seins dans la direction de la coupe, le temps d'acquisition était 5:14 min). Il est important de noter que les acquisitions isotropes et anisotropes natives utilisent le nombre maximal possible de coupes (50) pour le TR donné. Etant donné qu'il n'est pas possible de faire une acquisition de 1 $mm^3$ couvrant le sein entier en une seule fois, 3 acquisitions auraient été nécessaires pour couvrir les 150 mm dans la direction des coupes.

NB : Pour faire une comparaison fiable entre les images natives haute résolution et les images reconstruites, c'est-à-dire comparer la qualité des images qui ont les même tailles de pixels et acquises en un même temps d'acquisition, il nous aura fallu 10 min supplémentaires (par rapport à l'acquisition des images natives) : 15 min 42 secondes seulement pour les images natives : soit en augmentant le TR pour pouvoir augmenter le nombre des coupes et couvrir le volume entier, soit en acquérant 3 fois 1/3 de l'image comme le montre la figure suivante, et dans les deux cas, il nous faut 15 min 42 s.

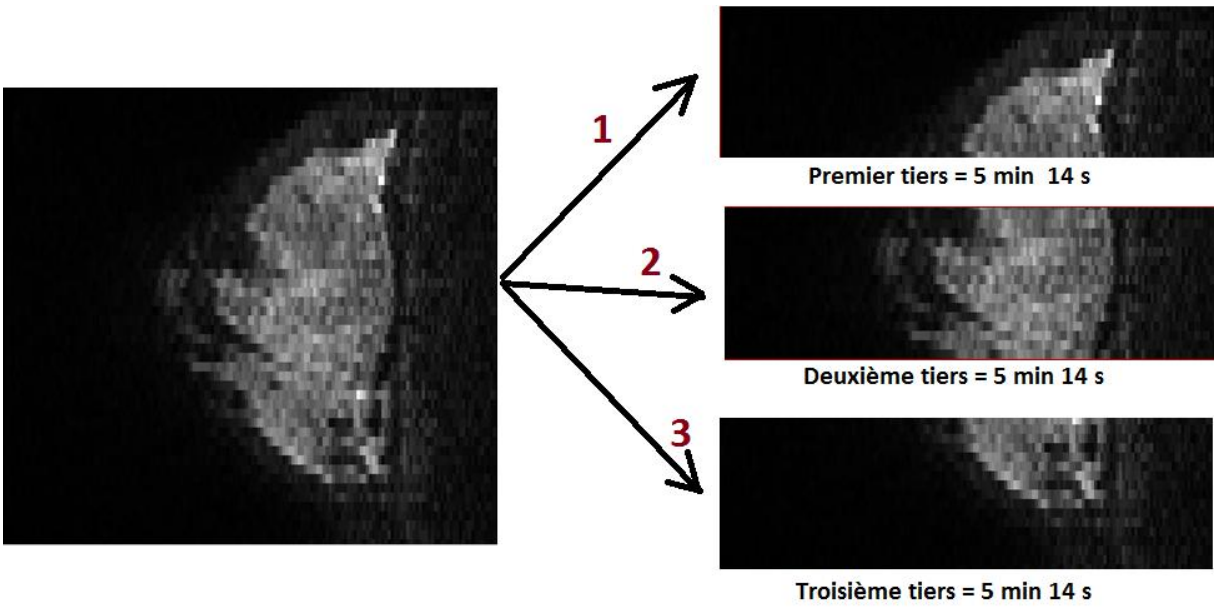


**Figure 41 : Mode d'acquisition en utilisant 3 tranches de 50 mm chacune.**

## *Optimisation des paramètres*

Comme le facteur λ de la régularisation est une variable à fixer dans l'équation 25 et que la valeur de ce facteur influence la qualité des images reconstruites, il a été optimisé dans une étude préliminaire sur un sujet sain additionnel, pour les régularisations de Tikhonov et de Beltrami en utilisant l'indice de netteté (SI : *Sharpness Index*, cet indice sera expliqué dans ce chapitre (125)). SI diminue avec le flou, le bruit, et l'aliasing de l'image, donc λ optimal est déterminé en faisant varier sa valeur et en maximisant la valeur de SI pour l'image reconstruite par SR. Après les reconstructions des images avec plusieurs valeurs de λ, l'indice SI a été mesuré pour chaque valeur et pour les deux régularisations, et la valeur optimale de λ correspond à la valeur maximale de SI. Les images suivantes montrent les variations de l'indice de netteté pour les deux cas :

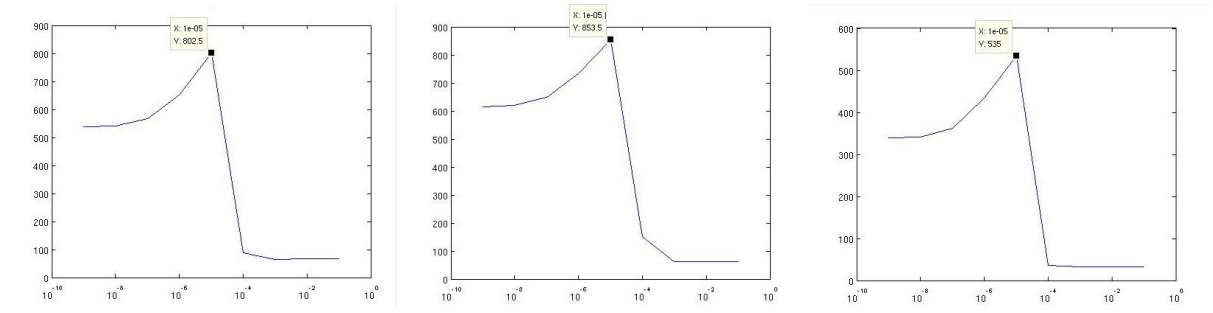

**Figure 42 : Les variations des indices de netteté (axe y) en fonction de λ (axe x) pour la régularisation Beltrami, pour les trois valeurs de b= 0,200 et 800 s/mm$^2$ respectivement de gauche à droite, l'axe des x représente les valeurs de λ avec un pas de 10-1.**

Pour Beltrami, l'indice de netteté atteignait son maximum avec λ= $10^{-5}$ pour les trois valeurs de b.

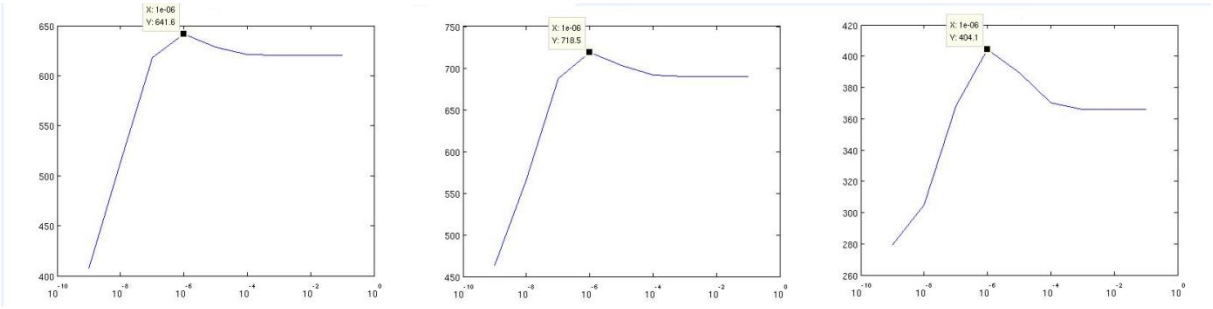

**Figure 43 : Les variations des indices de netteté en fonction de λ pour la régularisation Tikhonov, pour les trois valeurs de b= 0,200 et 800 s/mm$^2$ respectivement de gauche à droite, l'axe des x représente les valeurs de λ avec un pas de $10^{-1}$.**

Pour Tikhonov, l'indice de netteté atteignait son maximum avec λ= $10^{-6}$ pour les trois valeurs de b.

Ces deux valeurs de λ seront utilisées pour tous les sujets inclus dans l'étude.

## 1. Validation des reconstructions de la Super-Résolution

La performance de la technique SR proposée a été évaluée qualitativement par un radiologue expert avec 15 ans d'expérience en IRM mammaire, le Pr. Isabelle Thomassin Niagara. Les images reconstruites de Beltrami et de Tikhonov ont été montrées d'une façon aléatoire et de façon anonyme à notre radiologue, pour la comparaison de la résolution spatiale et de contraste pour chaque sujet entre les différentes régularisations.

Ces évaluations ont révélé que le contraste était systématiquement meilleur avec Beltrami qu'avec Tikhonov ou les images natives, quel que soit l'endroit considéré (région rétro-aréolaire, ganglion intra-mammaire et région graisseuses). La résolution spatiale était similaire pour les deux techniques SR ou les images natives. Le niveau de bruit était similaire pour Beltrami et Tikhonov mais il était beaucoup plus élevé dans les images natives, la figure suivante est un exemple qui compare les images natives isotropes avec les deux reconstructions :

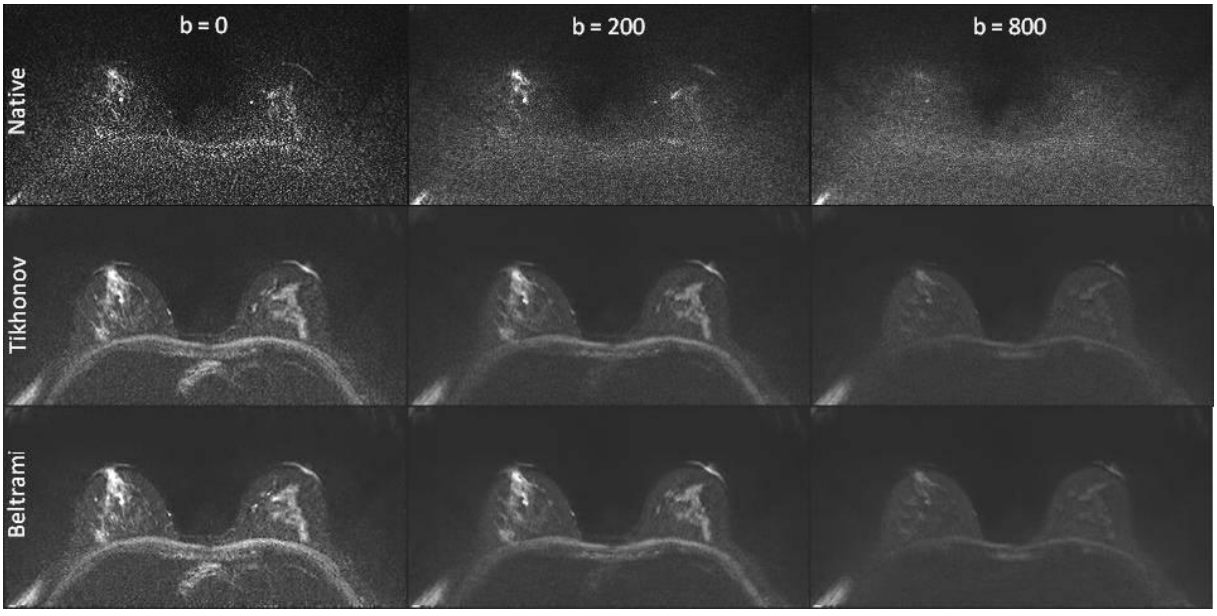


**Figure 44 : Exemple des coupes axiales d'un sujet sain: les images de diffusion native (première ligne) avec les 3 valeurs de b (b=0, 200, 800 s/mm$^2$ respectivement de gauche à droite), les images reconstruites avec la régularisation Tikhonov (deuxième ligne) et avec la régularisation Beltrami (dernière ligne).**

Dans les paragraphes suivants, une analyse quantitative est proposée pour comparer les images de SR et les images natives (isotropes et anisotropes), y compris l'estimation des SNR

sur des simulations Monté Carlo, des mesures de SNR sur des régions d'intérêt, des métriques de qualité d'image basées sur l'indice de netteté (SI), et des mesures des valeurs ADC (définies dans la deuxième partie, dans le chapitre portant sur la diffusion).

NB : Les deux stratégies (SR et native isotrope couvrant le sein entier) nécessitent le même temps d'acquisition : chaque volume anisotropique (dans notre cas, l'épaisseur de coupe est égale à 3 mm) nécessite trois fois moins de coupes, et par conséquence trois fois moins de temps par volume. Par contre pour une SR, il est nécessaire d'acquérir trois fois le même volume. La séquence DWI exige un nombre de coupes maximal par temps de répétition (TR) souhaité. Il faut augmenter le TR pour couvrir un grand volume, ce qui a pour conséquence d'augmenter le temps d'acquisition. Une solution, comme c'est le cas dans cette étude, consiste à fixer le TR et réduire la couverture du sein (1/3 du sein dans la direction de la coupe). La figure suivante est le deuxième exemple d'une coupe sagittale qui compare les deux images natives ; isotrope (qui couvre 1/3 du sein), non-isotrope, une reconstruction avec régularisation Beltrami et une simple interpolation d'une épaisseur de 3 mm à une épaisseur de 1 mm à l'aide d'une fonction Matlab 'interp3'.

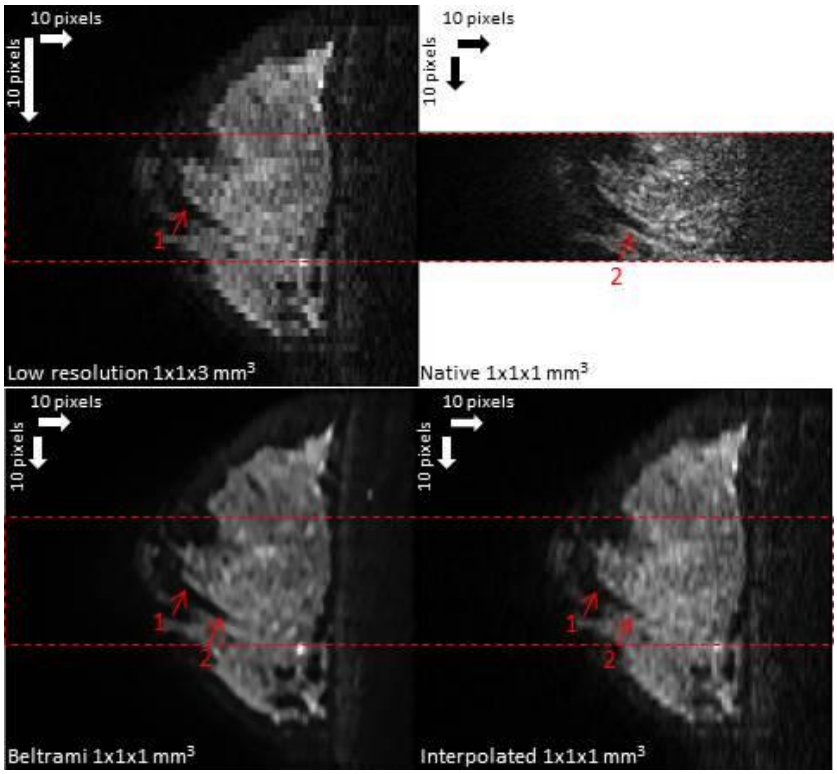


**Figure 45 : Comparaison entre les images LR (première ligne à gauche), native HR (première ligne à droite), SR Beltrami (deuxième ligne à gauche), et une image interpolée dans la coupe sagittale (avec une pondération b=200 s/mm$^2$) pour une volontaire (deuxième ligne à droite). La flèche 1 souligne l'effet escalier dans la basse résolution, comparée avec la Beltrami et l'image interpolée. La flèche 2 met en évidence la netteté des modèles d'arc de la glande mammaire entre les images native basse résolution, interpolée et Beltrami**

Les images reconstruites montrent un avantage sur les autres images de basses résolutions, les images natives et même les images interpolées.

## 2. Evaluation du rapport signal sur bruit (SNR)

La relation entre le SNR de l'image SR reconstruite, pour un voxel donné (x, y, z) et les images natives est établi dans l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \mathrm{SNR_{SR}}(x,y,z) &= \mathrm{SNR_{Native}}(x,y,z) \times \Gamma\,(x,y,z) \\ &= \mathrm{SNR_{Native}}(x,y,z) \times \Gamma_{\mathrm{acq}}(x,y,z) \times \Gamma_{\mathrm{recon}}(x,y,z) \end{aligned}$$

$\Gamma\,(x,y,z)$ est le gain net qui est composé en deux gains : le premier $\Gamma_{\mathrm{acq}}(x,y,z)$ est lié aux différentes stratégies d'acquisition et le deuxième $\Gamma_{\mathrm{recon}}(x,y,z)$ est associé à l'algorithme de reconstruction. La stratégie de la SR est donc bénéfique si $\Gamma\,(x,y,z) > 1$.

Comme les trois volumes de basse résolution ont été acquis avec des épaisseurs de coupe de 3 mm, la stratégie de la SR bénéficie d'un boost de SNR trois fois plus grand que les images natives isotropiques. La logique d'utilisation de SR est donc de maximiser le nombre de spins excités par unité de temps, comme c'est le cas avec les séquences IRM réelles encodées en 3D, ou avec l'acquisition simultanée multi-coupe (126). Les différences entre les profils d'excitation des tranches contribuent également à $\mathrm{Gain_{acq}}$. Cependant, ici, nous ne tiendrons pas compte de l'impact du profil de tranche sur SNR, donc nous supposerons simplement que $\Gamma_{acq}(x,y,z) = 3$ (comme indiqué ci-dessus). Pour simplifier le calcul, nous avons considéré qu'il n'y avait pas de perte de SNR supplémentaire dû à l'utilisation d'une excitation de tranche «moins parfaite» (la sélection d'une coupe de 3 mm est plus exacte qu'une coupe de 1 mm). $\Gamma_{recon}(x,y,z)$ est dépendant de l'algorithme de reconstruction utilisé et il est le paramètre clé qui doit être estimé afin de qualifier l'amélioration du SNR par la SR. Dans notre étude, la reconstruction SR est supposée relativement bien conditionnée car le problème de reconstruction a des inconnues de $N_{voxels}$ (nombre de voxels dans l'image du vrai terrain de 1x1x1 $mm^3$) et des données d'entrée $N_{voxels}$ ($3 \times N_{voxels} / 3$). De plus, la régularisation est utilisée pour aider à résoudre le problème inverse de reconstruction, qui a un effet supplémentaire de débruitage. Alors, pour estimer avec précision le gain de reconstruction $\Gamma_{recon}(x,y,z)$, nous proposons une simulation Monte Carlo. Le volume

isotropique natif DWI qui a une résolution de 1x1x1 $mm^3$ est considéré comme l'objet imagé 'O'. A l'aide de ces images, les deux stratégies d'acquisition sont simulées :

1- L'acquisition native isotrope est simulée en rajoutant du bruit Ricien sur 'O' avec trois niveaux différents (σ =10, 30 and 50) (comme le montre la partie supérieure de la figure suivante).
2- Les trois volumes utilisés pour la SR sont simulés en faisant la moyenne des tranches de l'objet 'O' par groupes de 3, avec un décalage de 1 mm à chaque fois afin de générer ces volumes (1x1x3 $mm^3$). Ensuite, trois niveaux de bruit Ricien (σ = 10, 30 et 50) ont été ajoutés à chaque ensemble de données anisotropiques, ensuite une reconstruction SR a été effectuée (comme le montre la partie supérieure de l'image suivante).

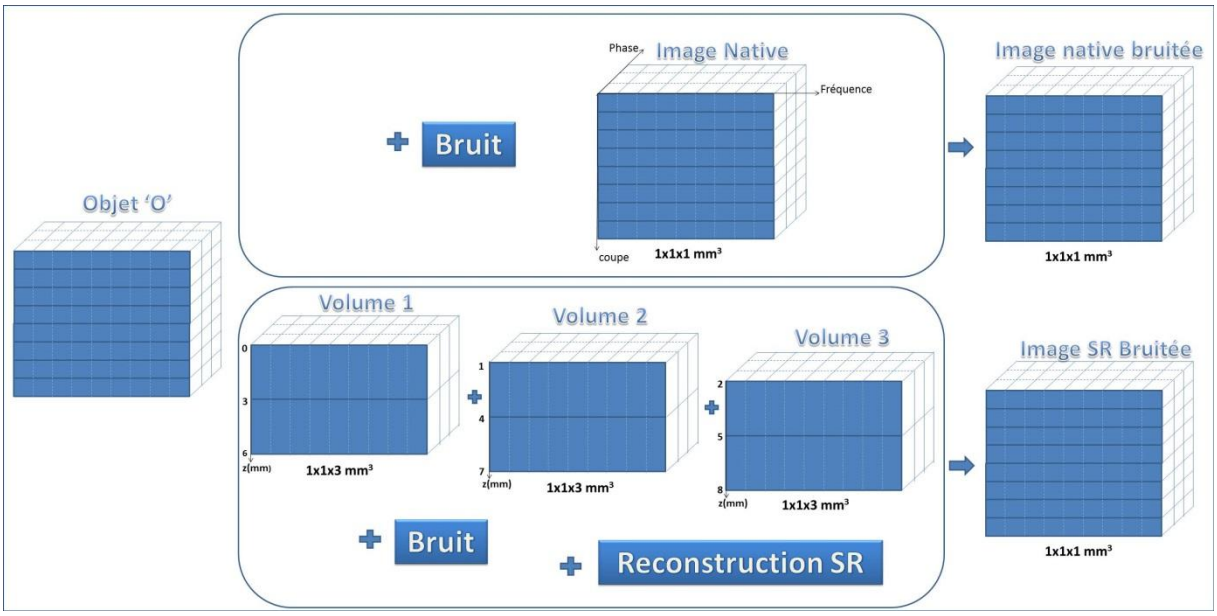


**Figure 46 : Comparaison des deux stratégies utilisées pour la reconstruction des images de diffusion : (i) simulation d'un volume natif 1x1x1 $mm^3$ ; (ii) simulation des trois volumes 1x1x3 $mm^3$ suivi par une reconstruction SR. Un bruit Ricien a été rajouté sur SNR pour la caractérisation des reconstructions par Monte Carlo.**

La simulation de Monte Carlo consiste à exécuter un certain nombre d'expériences $N_{exp}$ avec différents niveaux de distribution du bruit crée par un générateur aléatoire. Enfin, les cartes $\Gamma_{recon}$ sont estimées en utilisant la formule:

$$\Gamma_{recon}(x,y,z) = \frac{SNR_{SR}(x,y,z)}{\Gamma_{acq}(x,y,z) \times SNR_{Native}(x,y,z)} = \frac{SNR_{SR}(x,y,z)}{3 \times SNR_{Native}(x,y,z)}$$

En utilisant les définitions suivantes de SNR, la moyenne et l'écart-type des expériences:

$SNR_{SR/Native}(x,y,z) = \frac{\mu_{SR/\,Native}(x,y,z)}{\sigma_{SR/\,Native}(x,y,z)}$, avec

$\mu_{SR/Native}(x,y,z) = \frac{1}{N_{exp}} \sum_{n=1}^{N_{exp}} I_{SR/Native}^{(n)}(x,y,z)$ ;

$I_{SR/Native}$ est l'intensité des voxels dans les images SR et natives.

$$\sigma_{SR/Native}(x,y,z) = \sqrt{\frac{1}{N_{exp}} \sum_{n=1}^{N_{exp}} \left( I_{SR/Native}^{(n)}(x,y,z) - \mu_{SR/Native}(x,y,z) \right)^2}$$

## 3. Les simulations Monte Carlo des images natives

Pour chaque sujet, 50 simulations ont été effectuées, avec un bruit Ricien rajouté par un générateur aléatoire. Trois niveaux de bruits différents ont été utilisés ; léger, moyen et sévère. Les cartes du gain $\Gamma_{recon}^{MonteCarlo}(x,y,z)$ ont été générées pour chaque niveau de bruit, pour les 8 sujets, et pour les deux régularisations de SR (en utilisant L'équation : $\mu_{SR/Native}$ ). Dans ces simulations, dans lesquelles les acquisitions SR sont simulées à partir des images natives 1x1x1 $mm^3$ avec un profil de coupe supposée idéale, $\Gamma_{acq}$ est strictement égal à 3. La stratégie de SR est bénéfique en terme d'efficacité SNR quand $\Gamma_{recon}^{MonteCarlo}$ est plus grand que 1/3. Les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : le gain SNR des reconstructions SR ($\Gamma_{recon}$) évalué par les simulations Monte Carlo ($\Gamma_{recon}$>1/3 est la limite pour considérer qu'il y a une amélioration par rapport aux images natives).**

| | Sujet | b=0 s/mm$^2$ | | | b=200 s/mm$^2$ | | | b=800 s/mm$^2$ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $\sigma$ = 10 | $\sigma$ = 30 | $\sigma$ = 50 | $\sigma$ = 10 | $\sigma$ = 30 | $\sigma$ = 50 | $\sigma$ = 10 | $\sigma$ = 30 | $\sigma$ = 50 |
| Beltrami | 1 | 3.26 | 2.07 | 1.58 | 3.02 | 1.76 | 1.31 | 2.78 | 1.66 | 1.22 |
| | 2 | 2.93 | 1.80 | 1.40 | 2.50 | 1.47 | 1.14 | 2.33 | 1.36 | 1.03 |
| | 3 | 2.82 | 1.75 | 1.35 | 2.46 | 1.46 | 1.12 | 2.43 | 1.45 | 1.10 |
| | 4 | 3.20 | 1.93 | 1.46 | 2.95 | 1.55 | 1.19 | 2.21 | 1.27 | 0.99 |
| | 5 | 3.10 | 2.26 | 1.84 | 2.97 | 2.08 | 1.59 | 2.62 | 1.63 | 1.23 |
| | 6 | 2.71 | 2.35 | 1.98 | 2.72 | 1.65 | 1.82 | 2.98 | 1.83 | 1.39 |
| | 7 | 3.15 | 2.00 | 1.53 | 2.87 | 1.65 | 1.24 | 2.68 | 1.56 | 1.17 |
| | 8 | 2.28 | 1.36 | 1.08 | 1.91 | 1.11 | 0.90 | 1.85 | 1.05 | 0.86 |
| | $\Gamma_{recon}$ | 2.93 | 1.94 | 1.53 | 2.67 | 1.59 | 1.29 | 2.48 | 1.48 | 1.12 |
| Tikhonov | 1 | 2.51 | 1.84 | 1.47 | 2.11 | 1.51 | 1.20 | 2.01 | 1.44 | 1.13 |
| | 2 | 2.48 | 1.65 | 1.33 | 1.87 | 1.29 | 1.06 | 1.77 | 1.21 | 0.97 |
| | 3 | 2.50 | 1.62 | 1.27 | 1.92 | 1.28 | 1.02 | 1.87 | 1.26 | 1.00 |
| | 4 | 2.32 | 1.58 | 1.31 | 1.79 | 1.28 | 1.07 | 1.67 | 1.14 | 0.92 |
| | 5 | 2.84 | 2.05 | 1.70 | 2.22 | 1.66 | 1.39 | 2.03 | 1.46 | 1.16 |
| | 6 | 3.06 | 2.18 | 1.79 | 2.34 | 1.74 | 1.45 | 2.11 | 1.57 | 1.27 |
| | 7 | 2.74 | 1.79 | 1.40 | 2.04 | 1.39 | 1.11 | 1.94 | 1.34 | 1.06 |
| | 8 | 201 | 1.28 | 1.04 | 1.55 | 1.01 | 0.85 | 1.49 | 0.95 | 0.81 |
| | $\Gamma_{recon}$ | 2.56 | 1.75 | 1.41 | 1.98 | 1.40 | 1.14 | 1.86 | 1.29 | 1.04 |

**Résultats des simulations Monte Carlo**

Dans tous les cas, les facteurs $\Gamma_{recon}$ obtenus avec la régularisation Tikhonov étaient plus faibles que ceux obtenus avec Beltrami. Plus le niveau de bruit 'σ' est élevé, plus l'écart entre Beltrami et Tikhonov est important. Toutes les valeurs moyennes de $\Gamma_{recon}$ pour les 8 sujets sont supérieures à 1. Nous remarquons que toutes les valeurs moyennes des 8 sujets obtenues, pour les trois valeurs de b et les trois valeurs de $\sigma$, sont supérieures à 1, pour les deux régularisations.

La figure suivante montre les cartographies du gain SNR $\Gamma_{recon}$ obtenues avec les deux reconstructions Beltrami et Tikhonov.

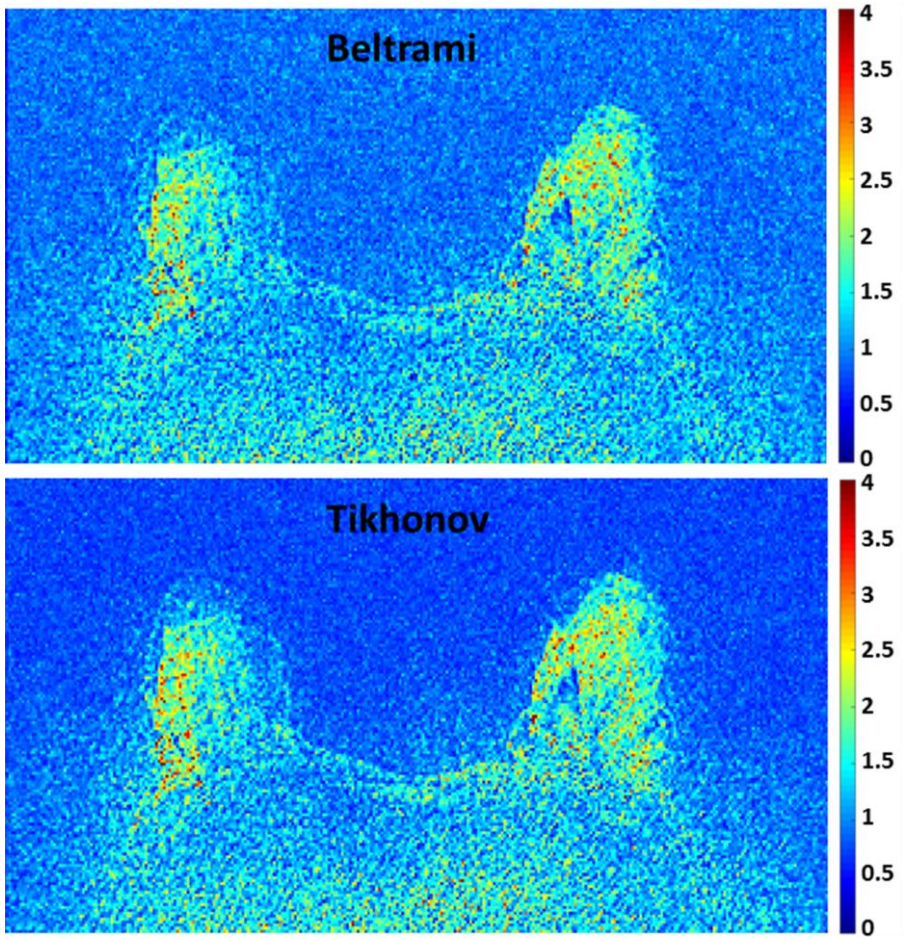


**Figure 47 : Exemples des cartes de gain SNR $\Gamma_{recon}$ obtenues avec les reconstructions Beltrami en haut et Tikhonov en bas.**

**Test statistiques**

Avec le test statistique *ANOVA* (Analyse de la variance) nous avons comparé le tableau des résultats, et nous avons trouvé une différence significative entre les valeurs de 'b' ($2.02 \times 10^{-13}$), entre les valeurs de 'σ' ($< 2 \times 10^{-16}$), et les régularisations ($7.3 \times 10^{-9}$). La différence est significative entre la moyenne Beltrami et la moyenne pour Tikhonov ($p < 0.0001$). Nous avons aussi étudié la différence entre ces deux régularisations par le test *TUCKEY* est le résultat est significatif (égal à 0).

**Discussion**

Les 50 simulations effectuées avec un bruit Ricien rajouté par un générateur aléatoire sont considérées comme 5 acquisitions : alors que le calcul de SNR est possible en utilisant la première méthode de calcul de SNR citée dans le chapitre 3 de la première partie. Cette technique est valable même avec l'imagerie parallèle, elle peut être utilisée dans d'autres évaluations sans augmenter les temps d'acquisition.

## 4. Evaluation de la propagation du bruit

Pour montrer l'avantage de la super résolution sur les images natives sans rajouter des bruits artificiels (par simulation), une évaluation de la propagation du bruit a été faite en comparant les SNR. La comparaison a été effectuée sur des régions d'intérêt (ROI) dessinées sur des coupes communes entre les images de SR et les jeux de données natives isotropes, en dessinant ces ROI j'ai essayé d'éliminer les régions graisseuses saturées. Les mesures des SNR ont été effectuées en utilisant l'intensité moyenne du signal ($S_{ROI}$) de régions dessinées sur 40 coupes des seins et les écart-type des ROI du fond ($SD_{Fond}$) des même coupes ($SNR = S_{ROI} / SD_{Fond}$). Le gain estimé à partir de ces mesures ROI a été défini comme suit :

$$\Gamma_{recon}^{ROI} = \frac{SNR_{SR}}{3 * SNR_{Isotropic\ Native}}$$

Les images SR ont été obtenues à partir des images anisotropes réelles (1x1x3 $mm^3$). Par contre pour les simulations Monté Carlo, les SR sont obtenus en faisant la moyenne des images natives isotropes et bruitées (avec des bruits Ricien). Des résultats similaires entre $\Gamma_{recon}^{MonteCarlo}$ et $\Gamma_{recon}^{ROI}$ sont donc attendus.

Le SNR est défini ci-dessus en considérant que le bruit est constant à travers l'image, ce qui est incorrect car dans notre cas, les images ont été acquises en imagerie parallèle. Cependant, ces variations sont annulées dans le rapport car l'emplacement des ROI est le même dans les images natives isotropes et dans les images obtenues par la SR.

Le calcul ici reste valable malgré l'imagerie parallèle, avec une dispersion du bruit spatialement non-homogène. Les résultats pour les 8 sujets et les 3 valeurs de 'b' sont détaillés dans le tableau suivant :

**Tableau 5 : Le gain SNR des reconstructions SR ($\Gamma_{\mathrm{recon}}^{\mathrm{ROI}}$) est évalué par les mesures des ROI dans les images (si $\Gamma_{recon}^{ROI} > 1/3$ alors nous avons une amélioration des images SR par rapport aux images natives).**

| | b=0 s/mm$^2$ | | b=200 s/mm$^2$ | | b=800 s/mm$^2$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sujet | $\Gamma_{recon\ Bel}^{ROI}$ | $\Gamma_{recon\ Tik}^{ROI}$ | $\Gamma_{recon\ Bel}^{ROI}$ | $\Gamma_{recon\ Tik}^{ROI}$ | $\Gamma_{recon\ Bel}^{ROI}$ | $\Gamma_{recon\ Tik}^{ROI}$ |
| 1 | 1,87 | 1,05 | 1,59 | 1,18 | 1,30 | 1,05 |
| 2 | 3,07 | 1,57 | 1,87 | 1,19 | 1,52 | 1,02 |
| 3 | 3,73 | 1,98 | 3,09 | 2,00 | 1,57 | 1,15 |
| 4 | 2,06 | 1,37 | 1,37 | 1,14 | 1,07 | 0,95 |
| 5 | 3,05 | 1,52 | 2,11 | 1,40 | 1,58 | 1,20 |
| 6 | 1,39 | 1,53 | 1,71 | 1,24 | 1,56 | 1,24 |
| 7 | 1,81 | 1,30 | 1,27 | 1,08 | 1,03 | 0,93 |
| 8 | 1,67 | 1,24 | 1,32 | 1,13 | 0,79 | 0,71 |
| $moy\ \Gamma_{recon}^{ROI}$ | 2,33 | 1,45 | 1,79 | 1,30 | 1,30 | 1,03 |

## Résultats

Pour tous les sujets et toutes les valeurs de 'b', sans exception, le gain était supérieur à 0.33. Il est aussi supérieur à 1 avec une seule exception pour la régularisation Beltrami, et deux exceptions pour Tikhonov alors que 22 images sur 24 avaient une valeur supérieure à 1. Ce facteur a diminué pour tous les sujets lorsque 'b' augmentait. Le gain a atteint une valeur maximale, qui est égale à 3,73 pour le troisième sujet, et une valeur moyenne de 2,33, 1,79, et

1,3 respectivement pour les valeurs de b= 0, 200 et 800 s/mm$^2$ pour Beltrami, et 1,45, 1,3, 1,03 pour Tikhonov.

**Discussion**

La méthode de calcul utilisée n'est pas adaptée avec l'imagerie parallèle (127), mais comme le facteur $\Gamma_{recon}^{ROI}$ qui est le rapport de deux rapports peut nous donner l'ordre de grandeur des gains de la SR. Cette méthode est rapide et facile à appliquer.

## 5. L'indice de netteté

Pour évaluer la qualité des images 2D en termes de netteté, sans avoir besoin d'images de référence, une formule explicite de l'indice de netteté est proposée par Blanchet et Moisan (125), et appliquée avec succès en IRM (119,127). Dans cette formule, la probabilité qu'une image aléatoire ait une variation totale donnée, peut être estimée en utilisant des champs aléatoires gaussiens. L'indice de netteté SI diminue avec le flou, le bruit, et l'aliasing de l'image. Dans nos travaux, nous utilisons le code source libre (http://www.math-info.univ-paris5.fr/~moisan/sharpness/), pour calculer l'indice de netteté des images natives isotropes et des images reconstruites (Beltrami et Tikhonov) : les valeurs moyennes des images axiales, sagittales et coronales dans ces trois cas, pour chaque valeur de b. Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau 6 : L'indice de netteté des images natives et reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov (moyenne ± SD des 8 sujets).**

| | **Axiale** | | | **Sagittale** | | | **Coronale** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **b=0** | **b=200** | **b=800** | **b=0** | **b=200** | **b=800** | **b=0** | **b=200** | **b=800** |
| Isotropique native | 431(±70) | 509(±154) | 230(±26) | 41(±5) | 43(±4) | 30(±8) | 68(±42) | 102(±51) | 27(±20) |
| SR Tik | 664(±98) | 629(±141) | 352(±129) | 133(±13) | 138(±19) | 93(±19) | 241(±78) | 291(±80) | 185(±76) |
| SR Bel | 959(±160) | 855(±162) | 505(±171) | 223(±28) | 208(±22) | 134(±22) | 437(±87) | 475(±102) | 325(±88) |

**Résultats**

Ce tableau comprend un résumé de l'évaluation quantitative utilisant les métriques de netteté SI dans tous les plans (axial, sagittal et coronal). Beltrami SR a surpassé toutes les autres techniques : les indices de netteté dans tous les plans et pour toutes les valeurs de b étaient beaucoup plus élevées que les images natives isotropes et de la régularisation de Tikhonov, tandis que l'indice de netteté pour les images natives isotropes était inférieur à toutes les méthodes de SR. Pour Beltrami, le SI moyen était de 505, 134 et 325 respectivement pour les coupes axiale, sagittale et coronale de l'image pondérée avec la plus grande valeur de b (800 s / $mm^2$). De plus, la régularisation de Tikhonov a produit des scores SI intermédiaires : ces scores étaient plus élevés que dans les images natives isotropes. Pour Tikhonov, le SI moyen était de 352, 93 et 185 dans l'image pondérée avec la plus grande valeur de b, respectivement pour les coupes axiale, sagittale et coronale (moyenne SI = 230, 30 et 27 pour les images natives isotropes). Dans ce tableau, le score de netteté moyenne est affiché pour les trois coupes axiale, sagittale et coronale de 8 volontaires (± écart-type).

**Test statistiques**

Une comparaison a été réalisée seulement pour la coupe axiale en utilisant le test statistique '*test-t* de *Student* apparié' pour comparer les images reconstruites SR avec les images natives et pour comparer les deux régularisations avec une marge d'erreur 95%. Tous les résultats étaient significatifs à l'exception de la comparaison entre la moyenne native et Tikhonov pour b=200 s / $mm^2$ (p = 0,0505). Toutes les valeurs de p varient entre 2,43 x $10^{-6}$ et 0,78 x $10^{-3}$ pour la comparaison entre Beltrami et Tikhonov pour la même valeur de b= 200 et 800 s / $mm^2$ respectivement, et une valeur de p = 0,044 est obtenue pour la comparaison entre Tikhonov et les images natives pour b= 800 s / $mm^2$.

## *Discussions*

Les SI de Beltrami et Tikhonov sont significativement plus élevée que les SI des images natives, ce qui était attendu. De plus, une différence des valeurs de SI était attendue entre la coupe axiale et les autres coupes sagittale et coronale à cause de la sélection de coupe, mais la différence entre la sagittale et la coronale n'était pas attendue. Pour cette raison le test statistique de *student* apparié a été réalisé avec une correction Holm (utilisée pour les tests

multiples) : les trois valeurs de p = $3,8*10^{-7}$, $1,4*10^{-10}$ et $4,5*10^{-10}$ correspond successivement à la comparaison entre les coupes axiales coronale, axiale sagittale et coronale sagittale. Pour cette raison plusieurs tests ont été réalisés sur le SI, et finalement j'ai remarqué que si nous divisons une image axiale ou coronale en deux, c'est-à-dire si nous calculons le SI de la moitié de ces coupes (contenant un seul sein), nous obtenons une valeur qui vaut la moitié de l'image entière. Par exemple, pour une coupe axiale d'un sujet le SI est égale à 823, les deux moitiés axiales sont égales à 439 et 427, pareille pour la coupe coronale complète SI est égale à 452, et les deux moitiés sont égales à 249 et 240. Le facteur SI est variable selon le nombre des voxels et le FOV utilisé, pour cette raison, j'ai essayé de recalculer de nouvelles valeurs de SI en me basant sur les anciennes, en divisant par le nombre de voxels et en multipliant par 1000.

**Tableau 7 : Le nouvel indice de netteté des images natives et reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov (moyenne des 8 sujets).**

| | **Axiale** | | | **Sagittale** | | | **Coronale** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **b=0** | **b=200** | **b=800** | **b=0** | **b=200** | **b=800** | **b=0** | **b=200** | **b=800** |
| Isotropic native | 8,4 | 9,9 | 4,5 | 1,7 | 1,8 | 1,3 | 1,4 | 2,1 | 0,6 |
| SR Tik | 13,0 | 12,3 | 6,9 | 5,5 | 5,8 | 3,9 | 5,0 | 6,1 | 3,9 |
| SR Bel | 18,7 | 16,7 | 9,9 | 9,3 | 8,7 | 5,6 | 9,1 | 9,9 | 6,8 |

Ces résultats sont attendus : les valeurs des coupes coronales et sagittales sont assez proches, et les valeurs des coupes axiales reste meilleures que les autres.

La métrique SI peut être moins adaptée pour les images médicales et notamment les images IRM, la métrique SI est surtout dépendante de la géométrie et du contenu de l'image, a été développée pour de l'auto-comparaison (même images et plusieurs algorithmes) et n'est pas adaptée à de la comparaison inter-images, des études supplémentaires pour adapter cette métrique avec les images IRM peuvent être réalisées.

NB : Les résultats du tableau 6 ont été publiés (128) et non plus les résultats modifiés du tableau 7, mais les comparaisons ont été faites seulement entre les mêmes coupes (même FOV et nombre des voxels), les résultats restent donc valables.

## 6. Les valeurs ADC pour les ROI

Les cartes d'ADC ont été générées pour Beltrami, Tikhonov et les images natives de basse résolution (1x1x3 $mm^3$) en utilisant les trois valeurs de b. Ces cartes sont calculées avec ajustement linéaire du log d'intensité relative divisée par l'intensité de b= 0 s / $mm^2$. Les ROI ont été dessinées différemment d'un sujet à l'autre, chacune en fonction de sa texture en vue d'éliminer les tissus graisseux et de préserver les tissus fibro-glandulaires normaux. L'épaisseur de coupe des images à basse résolution est trois fois plus grande que pour Beltrami et Tikhonov, pour cette raison, les ROI dessinées sur une seule coupe des images LR sont appliquées sur trois coupes correspondantes sur Beltrami et Tikhonov. Les valeurs ADC moyennes de ces trois coupes sont comparées avec la valeur moyenne des ROI des images de basse résolution sur les deux seins (droit et gauche). Etant donné que certains sujets avaient des lésions mammaires bénignes, les valeurs d'ADC ont été comparées dans une des lésions avec les images natives isotropes. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 8 : Les valeurs de ADC sur des ROI des seins gauche et droit pour les images LR et les images reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov.**

| | LR | | Beltrami | | Tikhonov | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sujet | Droit | Gauche | Droit | Gauche | Droit | Gauche |
| 1 | 1,75 | 1,66 | 1,48 | 1,52 | 1,31 | 1,38 |
| 2 | 2,12 | 2,19 | 2,01 | 2,09 | 1,83 | 1,92 |
| 3 | 1,70 | 2,01 | 1,61 | 2,00 | 1,54 | 1,94 |
| 4 | 2,04 | 2,21 | 2,02 | 2,18 | 1,82 | 1,99 |
| 5 | 2,23 | 2,17 | 2,14 | 2,13 | 1,82 | 1,81 |
| 6 | 1,91 | 1,96 | 1,89 | 1,90 | 1,48 | 1,49 |
| 7 | 2,14 | 1,39 | 1,75 | 1,64 | 1,64 | 1,50 |
| 8 | 1,94 | 2,09 | 2,03 | 2,16 | 1,93 | 2,06 |
| Moyenne | 1,97 | | 1,91 | | 1,72 | |

## Résultats

La valeur moyenne de l'ADC des deux seins de chaque sujet était de 1,97 x$10^{-3}$ $mm^2/s$, 1,91 x $10^{-3}$ $mm^2/s$ chez Beltrami et de 1,72 x $10^{-3}$ $mm^2/s$ chez Tikhonov. Les valeurs ADC des images LR sont considérées comme référence, elles n'ont subi aucune opération et en même temps elles ne sont pas trop bruitées. Les valeurs ADC de Beltrami sont proches de celles des images LR (comme montre le test statistique suivant).

## Test statistique

Les valeurs d'ADC moyennes des ROI ont été comparées avec le test t des échantillons appariés via Matlab et ont été considérées comme statistiquement significatives lorsque $p < 0,05$. La différence entre Beltrami et LR n'est pas significative ($p=0,1108$) par contre la différence entre Tikhonov et LR est significative ($p=5,03x10^{-5}$).

**Lésion bénigne**

Comme il a été déjà mentionné, une des sujets avait une lésion bénigne, sur cette lésion nous avons dessiné une ROI et nous avons comparé les valeurs moyennes d'ADC pour l'image native isotrope, pour Beltrami et pour Tikhonov. La même ROI était appliquée sur l'image native isotrope, sur Beltrami et sur Tikhonov. Après, la moyenne des valeurs d'ADC a été calculée pour chacune comme le montre la figure suivante :

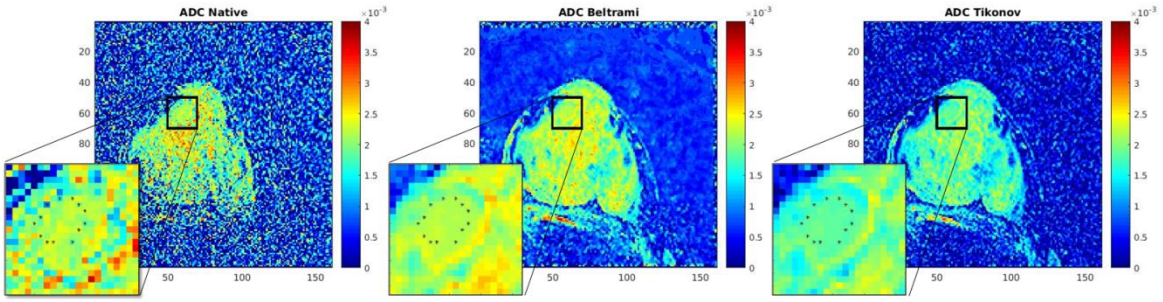


**Figure 48 : Les cartographies ADC pour l'image native (à gauche: la moyenne d'ADC ROI = 2.144 x$10^{-3}$ $mm^2/s$ ± 0.133), Beltrami (au milieu: moyenne ROI ADC =2.189x$10^{-3}$ $mm^2/s$ ± 0.043) et Tikhonov (à droite: moyenne ROI ADC = 1.847x$10^{-3}$ $mm^2/s$ ± 0.042).**

Les valeurs moyennes d'ADC pour Beltrami et l'image native étaient assez proches, par contre il y avait une grande différence entre la moyenne pour Tikhonov et celle des autres images.

## *Conclusion et discussion*

*Les deux régularisations, Beltrami et Tikhonov, ont fourni des images visuellement bonnes. La régularisation Beltrami est plus performante, ce qui a été prouvé avec les simulations Monté Carlo, les mesures des rapports SNR, les mesures de SI, et les valeurs ADC dans les tissus fibro-glandulaires normaux et les lésions bénignes. Les valeurs d'ADC obtenues sont proches des valeurs dans la littérature, par exemple dans l'article de Tagliafico et al. (129) dont la valeur moyenne d'ADC dans le tissu normal est 1,92 (±0,3), valeur obtenue par la séquence DTI avec le couple des valeurs de b 0 et 1000 s/$mm^2$, et dans l'article de Liu et al. (130) dans lequel la valeur médiane est 2,01 (1,89, 2,10), valeurs obtenues par la séquence DWI avec le couple des valeurs de b 0 et 1000 s/$mm^2$.*

# Chapitre 4. Régularisation par la méthode «Patch»

*Dans le premier chapitre de cette partie nous avons expliqué la SR avec différentes régularisations. Dans ce chapitre, nous développerons la régularisation Patch avec les optimisations des paramètres utilisés, et les résultats. Ce travail a été effectué par le stagiaire Roman Fenioux, sous ma direction.*

## 1. Principe

La régularisation Patch est différente des autres régularisations déjà utilisées précédemment : elle n'est pas locale, elle permet de comparer les variations d'intensité sur toute l'image, en se basant sur l'hypothèse qu'une image en IRM contient une forte redondance spatiale. En effet, les structures d'un tissu se retrouvent souvent à plusieurs endroits dans l'image.

Le débruitage d'une image se fait voxel par voxel, pour chacun nous extrayons le patch correspondant et nous recherchons, dans une zone de recherche, les autres patchs qui lui ressemblent, comme le montre la figure suivante :

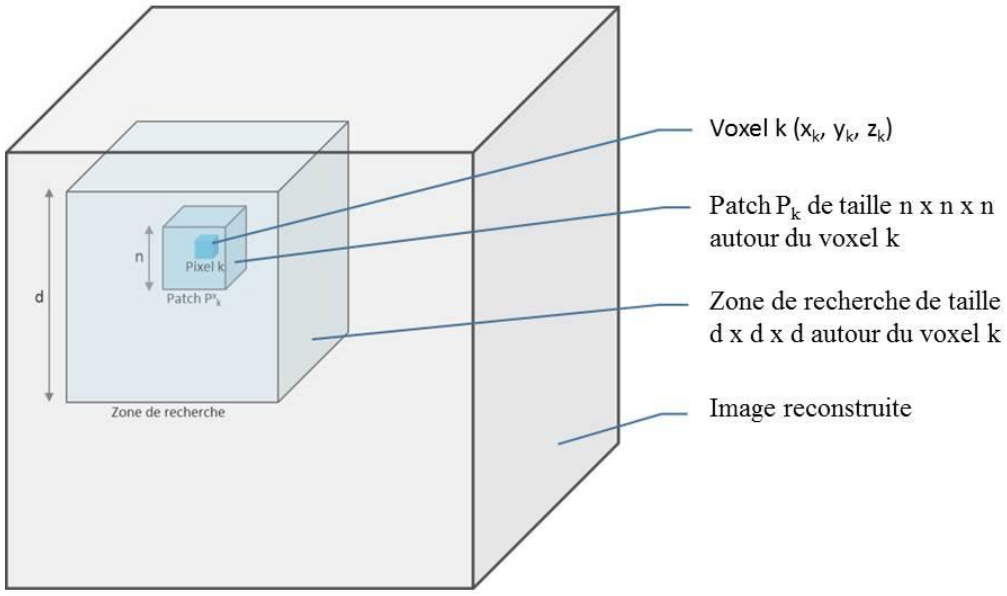


**Figure 49 : Présentation du mode de fonctionnement de Patch.**

Les ‘L’ patchs les plus proches sont stockés sous forme de colonnes dans une matrice. Les variations entre eux sont étudiées par une décomposition en valeurs singulières. Après, les parasites sont éliminés en seuillant les valeurs singulières à une valeur donnée $\sqrt{2\lambda}$. Contrairement aux autres régularisations, λ n’est pas le seul paramètre à régler. Il existe 8 autres paramètres comme ‘d’ la taille de la zone de recherche qui contient ‘n’ voxels, et d’autres, ce qui rend l’optimisation de la méthode plus complexe.

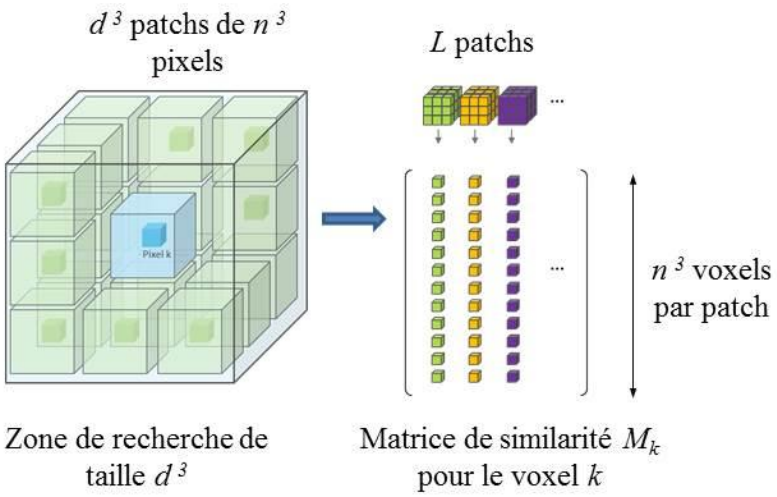


**Figure 50 : Extraction des patchs similaires pour le voxel k.**

## 2. Optimisation des paramètres

Parmi les 8 paramètres, nous allons en citer quelques-uns qui existent dans la figure précédente : λ est le nombre de valeurs singulières conservées, d est la taille de la fenêtre de recherche des patchs, n est la taille de patch 3D, et L est le nombre maximal de patchs conservés.

Certains paramètres sont liés, l’optimisation ne peut donc pas être faite séparément pour chaque paramètre. Une solution possible est de tester tous les jeux de paramètres sur leur plage de valeur d’intérêt, mais toutes ces combinaisons correspondent à une infinité de possibilités (environ $10^9$ avec une dizaine de pas pour chaque paramètre). Même si nous réduisons le nombre de pas à la moitié le temps de reconstruction reste déraisonnable. Cette solution est connue sous le nom ‘*grid search*’.

Pour explorer l'espace des paramètres plus rapidement, une recherche aléatoire a été choisie. Cette méthode nous permet de conserver les mêmes plages de valeurs avec un échantillonnage fin. Cette solution est connue sous le non '*Random search'*. Elle explore des jeux de paramètres plus variés que la méthode '*grid search'* à temps de calcul égal. Au lieu de parcourir les jeux de paramètres de manière ordonnée, chaque paramètre est tiré aléatoirement dans la plage de valeurs accessibles. Il a été montré qu'en explorant une faible portion de l'espace des paramètres de cette manière, on obtient de meilleurs résultats (131). Ces paramètres sont utilisés pour la reconstruction des images. Le résultat est validé visuellement pour vérifier l'absence d'artefacts trop importants et les métriques de SNR et SI sont utilisées pour déterminer le meilleur paramétrage.

## 3. Validation en utilisant les simulations Monte Carlo

Les simulations Monté Carlo reconstruites avec Patch, les trois valeurs de b et les trois niveaux de bruits sont présentées dans le tableau ci-dessous (ces simulations ont été expliquées dans le chapitre précédent de cette partie).

**Tableau 9 : Le gain SNR des reconstructions SR ($\Gamma_{recon}$) Patch évalués par les simulations Monte Carlo ($\Gamma_{recon}$>1/3 est la limite pour considérer qu'il y a une amélioration par rapport aux images natives).**

| | Sujet | b=0 s/mm$^2$ | | | b=200 s/mm$^2$ | | | b=800 s/mm$^2$ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $\sigma$ = 10 | $\sigma$ = 30 | $\sigma$ = 50 | $\sigma$ = 10 | $\sigma$ = 30 | $\sigma$ = 50 | $\sigma$ = 10 | $\sigma$ = 30 | $\sigma$ = 50 |
| Patch | 1 | 2,37 | 1,83 | 1,50 | 2,10 | 1,59 | 1,29 | 2,35 | 1,74 | 1,36 |
| | 2 | 2,72 | 1,89 | 1,53 | 2,22 | 1,58 | 1,28 | 2,27 | 1,60 | 1,27 |
| | 3 | 2,76 | 1,87 | 1,47 | 2,16 | 1,50 | 1,18 | 2,11 | 1,47 | 1,16 |
| | 4 | 2,53 | 1,80 | 1,50 | 2,09 | 1,53 | 1,28 | 2,16 | 1,52 | 1,22 |
| | 5 | 2,74 | 2,11 | 1,79 | 2,25 | 1,78 | 1,52 | 2,49 | 1,85 | 1,47 |
| | 6 | 2,77 | 2,11 | 1,78 | 2,25 | 1,78 | 1,52 | 2,55 | 1,98 | 1,63 |
| | 7 | 2,63 | 1,86 | 1,49 | 2,17 | 1,58 | 1,27 | 2,40 | 1,70 | 1,36 |
| | 8 | 2,44 | 1,57 | 1,27 | 2,01 | 1,37 | 1,13 | 2,01 | 1,29 | 1,08 |
| | $\Gamma_{recon}$ | **2,62** | **1,88** | **1,54** | **2,15** | **1,59** | **1,31** | **2,29** | **1,64** | **1,32** |

La moyenne des facteurs $\Gamma_{recon}$ obtenue avec la régularisation Patch était plus élevée que celle obtenue avec Tikhonov. Par contre, les valeurs moyennes des facteurs $\Gamma_{recon}$ Patch pour b=200 s/mm$^2$ et sigma basse (10 et 30) sont plus faibles que celles de Beltrami. Nous remarquons que pour b=800 s/mm$^2$ et sigma élevée (30 et 50) tous les valeurs $\Gamma_{recon}$ de Patch sont plus élevées que celles de Beltrami, et aussi pour b=200 s/mm$^2$ et sigma = 50.

## 4. Evaluation de la propagation du bruit par SNR

Les rapports des SNR des images reconstruites divisés par trois fois les images natives sont présentées dans le tableau suivant avec les trois valeurs de b et pour tous les sujets (le calcul du rapport est expliqué dans le chapitre précédent), les ROI pour Patch sont redessinées par Roman Fenioux alors la comparaison avec les autres rapports n'est pas très fiable :

**Tableau 10 : Le gain SNR des reconstructions SR ($\Gamma_{recon}^{ROI}$) évalué par les mesures des ROI dans les images (si $\Gamma_{recon}^{ROI} > 1/3$ alors nous avons une amélioration des images SR par rapport aux images natives)**

| | b=0 s/mm$^2$ | b=200 s/mm$^2$ | b=800 s/mm$^2$ |
|---|---|---|---|
| Sujet | $\Gamma_{recon\ Patch}^{ROI}$ | $\Gamma_{recon\ Patch}^{ROI}$ | $\Gamma_{recon\ Patch}^{ROI}$ |
| 1 | 0,93 | 0,99 | 0,79 |
| 2 | 0,97 | 1,31 | 1,20 |
| 3 | 1,08 | 1,16 | 1,43 |
| 4 | 0,97 | 1,13 | 0,99 |
| 5 | 1,50 | 1,32 | 1,41 |
| 6 | 1,47 | 1,33 | 1,26 |
| 7 | 1,20 | 0,93 | 0,91 |
| 8 | 0,89 | 0,76 | 0,76 |
| $moy\ \Gamma_{recon}^{ROI}$ | 1,13 | 1,12 | 1,09 |

Tous les rapports sont plus élevés que 0,33. Les rapports pour Beltrami sont plus grands que Patch. Les valeurs de Tikhonov sont plus proches de Patch mais légèrement supérieurs, sauf pour b=800 s/mm$^2$ où le rapport de Patch est plus grand que Tikhonov.

## 5. L'indice de netteté

Le calcul du SI des images natives isotropes et des images reconstruites par Patch est expliqué dans le chapitre précédent (pour les 2 reconstructions Beltrami et Tikhonov) : les valeurs moyennes des images axiales, sagittales et coronales dans ces trois cas, pour chaque valeur de b, sont indiquées dans le tableau suivant :

**Tableau 11 : L'indice de netteté des images natives et reconstruites avec la régularisation Patch (moyenne ± SD des 8 sujets).**

| | Axiale | | | Sagittale | | | Coronale | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **b=0** | **b=200** | **b=800** | **b=0** | **b=200** | **b=800** | **b=0** | **b=200** | **b=800** |
| Isotropique native | 359(±58) | 449(±126) | 213(±39) | 29(±4) | 30(±3) | 21(±6) | 53(±32) | 81(±39) | 21(±15) |
| SR $_{Patch}$ | 518(±124) | 487(±135) | 329(±87) | 31(±4) | 30(±4) | 23(±3) | 56(±18) | 62(±20) | 38(±14) |

## 6. *Les valeurs ADC pour les ROI*

Les cartes d'ADC ont été générées pour Patch et les images natives de basse résolution (1x1x3 $mm^3$) en utilisant les trois valeurs de b. Les ROI ont été dessinées différemment d'un sujet à l'autre, chacune en fonction de sa texture en vue d'éliminer les tissus graisseux et de préserver les tissus fibro-glandulaires normaux. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 12 : Les valeurs de ADC sur des ROI des seins gauche et droit pour les images LR et les images reconstruites avec les régularisations Beltrami et Tikhonov.**

| | LR | | Patch | |
|---|---|---|---|---|
| Sujet | Droit | Gauche | Droit | Gauche |
| 1 | 1,88 | 1,69 | 1,62 | 1,63 |
| 2 | 2,13 | 2,16 | 2,00 | 2,03 |
| 3 | 1,53 | 1.94 | 1,60 | 1,82 |
| 4 | 2,04 | 2,18 | 2,00 | 2,16 |
| 5 | 2,20 | 2,18 | 2,09 | 2,18 |
| 6 | 1,90 | 1,96 | 1,91 | 1,95 |
| 7 | 2,11 | 1,43 | 2,08 | 1,77 |
| 8 | 1,93 | 2,06 | 1,91 | 2,04 |
| Moyenne | 1,96 | | 1,92 | |

## Conclusion et discussion

*La régularisation Patch a fourni des images visuellement bonnes, ce qui était prouvé avec les simulations Monté Carlo, les mesures des rapports SNR, les mesures de SI, et les valeurs ADC dans les tissus fibro-glandulaires normaux. Comme cette régularisation n'est pas locale, et permet de comparer les variations d'intensité sur toute l'image, il est possible d'améliorer cette reconstruction en rajoutant les valeurs de b en quatrième dimension, ce qui peut être avantageux, surtouts pour les grandes valeurs de b.*

# Chapitre 5. Séquence accélérée

*Suite à un projet de collaboration entre notre laboratoire IADI et SIEMENS, en octobre 2018, SIEMENS a installé une nouvelle séquence de recherche : SMS-rs-EPI (simultaneous multi-slice rs-EPI développée par : Wei Liu, Siemens Healthineers, Shenzen, China) (132). Cette séquence a toutes les caractéristiques d'une rs-EPI, mais grâce à sa capacité d'acquérir plusieurs coupes en même temps, la SMS-rs-EPI est plus rapide qu'une rs-EPI traditionnelle. Pour valider les performances de cette séquence, les même acquisitions et calculs ont été faits en utilisant SMS-rs-EPI et rs-EPI.*

## *Méthodologie*

Trois séries d'images axiales SMS-rs-EPI ont été acquises séquentiellement avec décalage de 1 mm à chaque répétition (chaque série couvre entièrement les seins avec une résolution de 1x1x3 $mm^3$, et trois valeurs de b = 0, 200 et 800 s / $mm^2$ dans la direction diagonale 3D avec un facteur d'accélération =2, NEX = 1, 3 et 5 respectivement, TR / TE = 5440 / 60ms (il fallait raccourcir TR par rapport à la séquence rs-EPI car le nombre de tranches excitées était divisé par deux avec SMS), FOV = 320 x 162 $mm^2$, 50 coupes, temps d'acquisition total de 9,36 minutes, nombre des segments de lecture: 5, une lecture partielle Fourier: 5/8, une suppression de graisse : SPAIR, une accélération GRAPPA: 2, et une Bande passante: 781 Hz/Px). Seule la régularisation Beltrami a été utilisée pour la reconstruction des images 1x1x1x $mm^3$. Pour faire une comparaison entre les deux séquences rs-EPI accélérée et non-accélérée, les même séries ont été acquises avec la séquence rs-EPI en utilisant les mêmes paramètres à l'exception de TR/TE=10410/56ms, et FOV 320x160$mm^2$. Elles ont été appliquées sur un sujet sain et un fantôme commercial de diffusion mammaire (133).

## *Evaluation de la séquence accélérée*

Pour évaluer la séquence SMS-rs-EPI, une comparaison a été faite en calculant le SNR et les différentes valeurs d'ADC. De plus, la résolution spatiale a été évaluée visuellement pour des cylindres avec des rayons variables.

Pour le sujet sain, les valeurs ADC ont été obtenues à partir de ROI soigneusement dessinés dans les seins gauche et droit, en sélectionnant une région sans graisse et présentant une texture caractéristique des tissus fibroglandulaires normaux.

## 1. Les valeurs ADC pour les ROI

Le fantôme commercial utilisé contient 6 valeurs théoriques différentes d'ADC. La figure suivante montre une coupe coronale du côté de diffusion du fantôme avec 6 différentes valeurs d'ADC : les différents pourcentages de concentration de Polyvinylpyrrolidone (PVP) indiqués pour chaque tube déterminent les valeurs théoriques d'ADC.

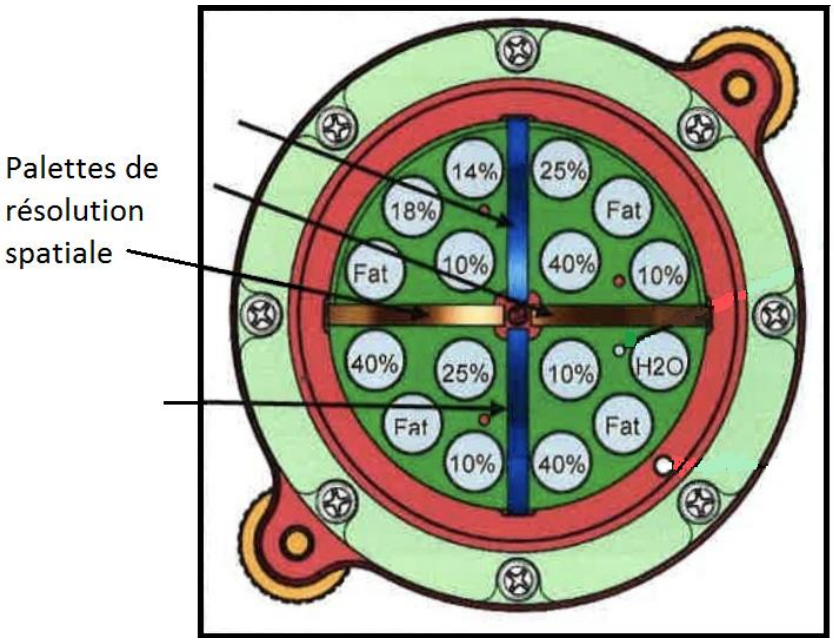


**Figure 51 : Coupe coronale du fantôme avec différentes concentrations de PVP.**

Six régions d'intérêt ont été dessinées pour extraire les différents compartiments avec l'ADC connu, les valeurs d'ADC ont été calculées à l'aide des 3 valeurs de b, avec un ajustement linéaire du log d'intensité relative par rapport à $b_0$.

## 2. Calcul SNR par méthode de double acquisition

Le SNR a été calculé en utilisant la méthode de la double acquisition (en utilisant la somme et la soustraction de deux images SRR), avec une ROI établie dans une zone homogène (c'est-à-dire avec une faible variation du niveau de bruit, voir chapitre 3, partie II).

**Résultats sur le fantôme:**

La figure suivante montre les données fantômes reconstituées des séquences SMS-rs-EPI et rs-EPI, y compris les modèles de résolution spatiale :

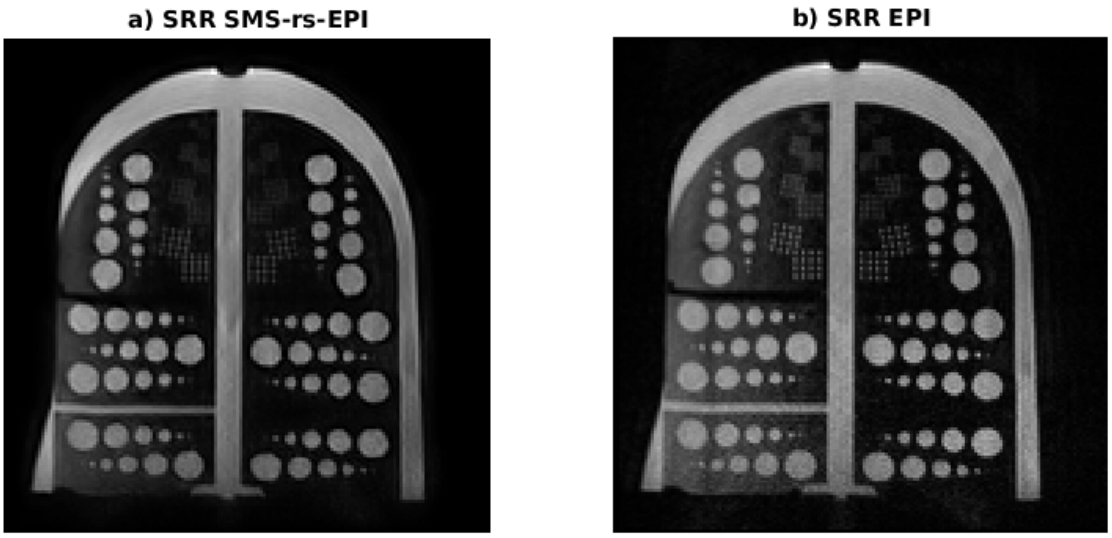


**Figure 52 : une coupe axiale du fantôme qui contient des cylindres avec des diamètres de : 10, 8, 6, 4, 2 et 1 mm d'une image reconstruite avec accélération SMS-rs-EPI (a) et sans rs-EPI (b).**

Tous les cylindres sont clairement visibles, à part le sixième qui a un diamètre de 1mm, et n'est pas toujours bien visible.

Une coupe coronale d'ADC est montrée dans la figure suivante :

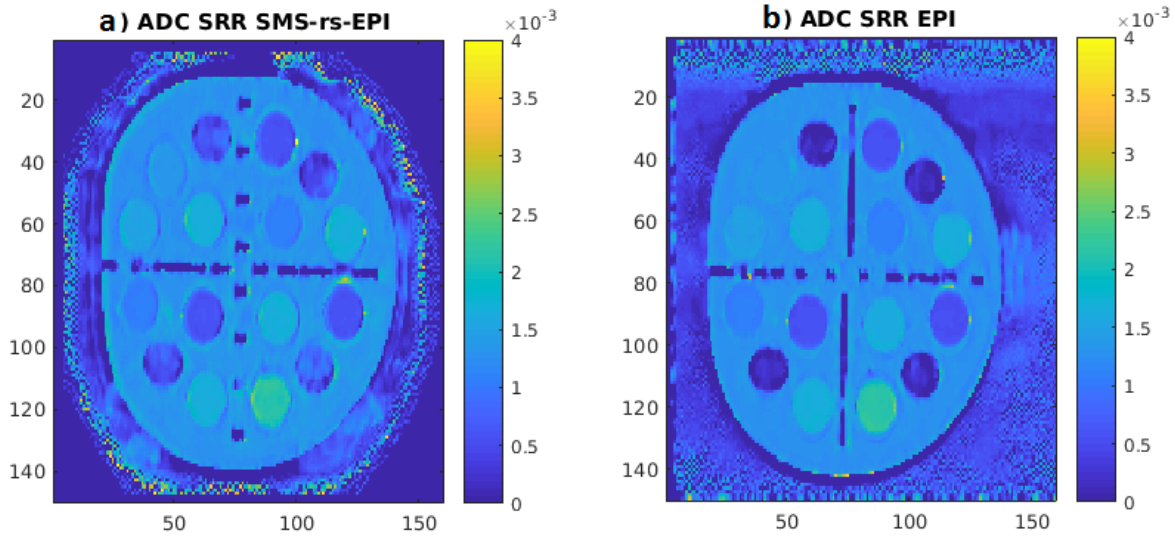


**Figure 53 : Une coupe coronale du fantôme qui contient des cylindres avec différentes valeurs d'ADC des images reconstruites avec SMS-rs-EPI (a) et sans rs-EPI (b).**

NB : le fantôme n'est pas de forme cylindrique car la paroi extérieure est flexible, il se déforme selon l'antenne utilisée et sa position.

Chaque quadrant contient un cylindre de graisse et trois autres valeurs d'ADC (l'eau est incluse parmi ces valeurs). Les différentes valeurs d'ADC calculées sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau 13 : Ce tableau montre les valeurs ADC théoriques des 6 ROI, les ADC des images reconstruites avec rs-EPI et SMS-rs-EPI de chaque ROI, suivis par l'erreur entre rs-EPI et les valeurs théorique d'ADC, SMS-rs-EPI et les valeurs théorique d'ADC.**

| | Valeur théorique d'ADC ($*10^{-3}$) | SRR avec rs-EPI ADC ($*10^{-3}$) | SRR avec SMS ADC ($*10^{-3}$) | Erreur (rs-EPI/Théorique) % | Erreur (SMS/Théorique) % | Erreur (SMS/rs-EPI) % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2,17 | 2,2 | 2,1 | 1,4 | 3,2 | 4,5 |
| 2 | 1,75 | 1,7 | 1,7 | 2,9 | 2,9 | 0 |
| 3 | 1,59 | 1,5 | 1,5 | 5,7 | 5,7 | 0 |
| 4 | 1,42 | 1,4 | 1,3 | 1,4 | 8,5 | 7,1 |
| 5 | 1,15 | 1,1 | 1,1 | 4,3 | 4,3 | 0 |
| 6 | 0,724 | 0,599 | 0,599 | 17,3 | 17,3 | 0 |
| Moyenne | | | | ***5,5%*** | ***7%*** | ***1,9%*** |

La différence entre les valeurs ADC était de 1,9% entre le protocole SRR non accéléré et sa version accélérée par SMS. Les valeurs ADC calculées pour la séquence rs-EPI sont proches des valeurs théoriques à un pourcentage de 5,5%, et la séquence SMS-rs-EPI à 7%.

Le tableau suivant montre les valeurs des signaux, bruit et SNR pour les deux séquences, une réduction mineure du SNR est obtenue avec SMS-rs-EPI :

**Tableau 14 : Ce tableau présente le signal, le bruit et le SNR de la ROI établie par la SR de rs-EPI et de SMS-rs-EPI du fantôme avec les 3 valeurs de b et la moyenne de chaque facteur.**

| | SRR rs-EPI | | | SRR SMS-rs-EPI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Signal | bruit | SNR | Signal | bruit | SNR |
| b=0 s/mm$^2$ | 4578 | 46 | ***99,5*** | 5285 | 49 | ***107,9*** |
| b=200 s/mm$^2$ | 3326 | 25,4 | ***131,1*** | 3913 | 36 | ***108,2*** |
| b=800 s/mm$^2$ | 1198 | 15,8 | ***76*** | 1399 | 18,6 | ***75,4*** |
| moyenne | 3034 | 29,1 | ***102,2*** | 3532 | 34,5 | ***97,2*** |

**Résultats sur un sujet sain**

La figure suivante montre un exemple de carte ADC des images isotropes 1x1x1 mm$^3$ pour un sujet, avec / sans SMS :

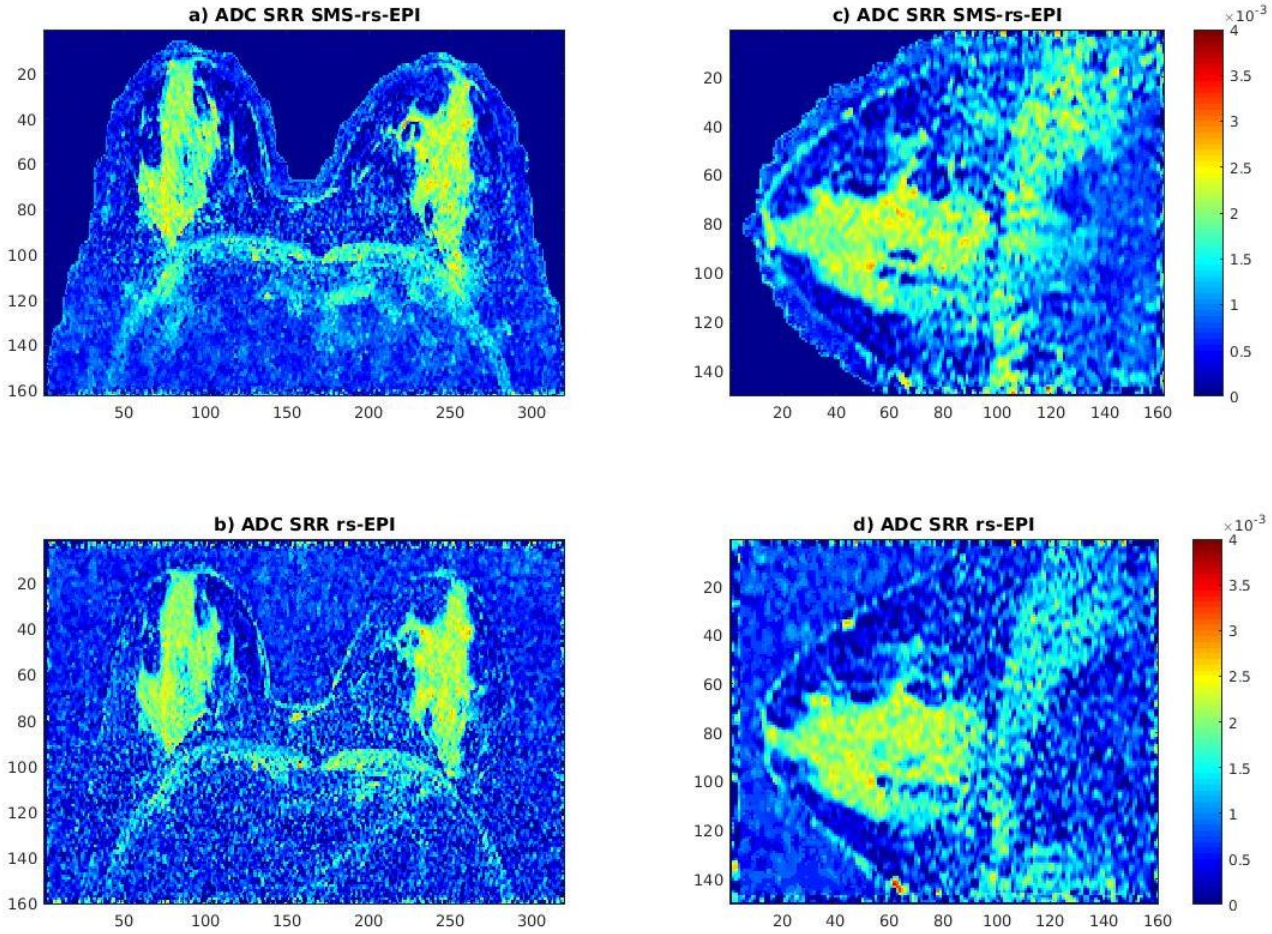


**Figure 54 : a,b) montrent une coupe axiale et c,d) une coupe coronale pour des reconstructions des séquences SMS-rs-EPI et rs-EPI.**

Pour ce sujet, les valeurs moyennes d'ADC étaient égale à 2,05 et 2,1 * $10^{-3}$ $mm^2$ /s respectivement pour les images SMS-rs-EPI et rs-EPI.

## *Discussion et conclusion*

*Les résultats préliminaires montrent la faisabilité de la reconstruction des images à haute résolution en utilisant la séquence SMS-rs-EPI qui permet une réduction significative du temps total d'acquisition (inférieur à 10 min) avec une bonne conservation des valeurs de SNR, la résolution spatiale et les valeurs d'ADC. Les futurs travaux seront axés sur l'application de la technique sur des sujets sains pour comparer la capacité de cette séquence avec la séquence rs-EPI.*

# Chapitre 6. Discussion et conclusion de la partie III

Nous avons montré que DWI est un outil de dépistage potentiel pour le cancer du sein. Dans notre étude, des images haute résolution isotropes d'un millimètre ont été obtenues en combinant rs-EPI et la SR. De plus, la méthode d'acquisition et de reconstruction proposée couvrait les seins entiers, contrairement à d'autres études qui ont étudié l'augmentation des résolutions spatiales sur le sein en utilisant surtout des champs de vue réduits ou bien un très haut champ magnétique 7T. Ces images de haute résolution ont ensuite été validées avec des simulations Monte Carlo, des mesures des rapports de SNR sur des régions d'intérêts $\Gamma_{\text{recon}}^{\text{ROI}}$, des mesures de SI et des cartes ADC de la glande mammaire et d'une lésion bénigne. Les résultats ont été évalués qualitativement par un radiologue expert ayant 15 ans d'expériences.

Les valeurs moyennes ADC des images de basses résolutions et Beltrami sont très proche des valeurs de la littérature (par exemple dans (99) la valeur moyenne de ADC dans le tissu normal est de 1,97 (1,87-2,07)). Malgré que les ROI ont été dessinées sur des glandes et que les tissus graisseux ont été éliminés, nous avons remarqué une différence entre les valeurs ADC des seins graisseux et des seins qui sont beaucoup moins graisseux, ce qui peut être dû à une saturation non parfaite ou bien à un mélange entre les tissus fibro-glandulaires et les tissus graisseux, ce qui implique une augmentation des obstacles et, par suite, une diminution des valeurs d'ADC. En plus, la valeur d'ADC de la lésion était très proche de celle des tissus sains, mais nous ne pouvons rien conclure car il n'y a qu'un seul cas chez nos sujets sains.

Dans nos résultats, la régularisation Beltrami a obtenu les meilleurs résultats grâce au lissage offert par cette technique. La régularisation Tikhonov a également fourni des images visuellement bonnes, mais moins performantes que Beltrami, ce qui a été prouvé avec toutes les mesures, y compris les valeurs ADC dans les tissus fibro-glandulaires normaux et les lésions bénignes. En effet, dans cette étude la régularisation de Tikhonov a été réglée pour maximiser la netteté de l'image. Cela s'est traduit par une bonne réduction de l'amplification du bruit dans les images reconstruites, même à des niveaux de bruit élevés, mais cela est fait en introduisant un biais sur l'intensité du signal. Ce biais s'est traduit par une sous-estimation significative des valeurs ADC. Entre-temps, la régularisation de Beltrami a fourni un bon compromis entre la robustesse au bruit, la fidélité du signal et la préservation des bords.

Les simulations de Monte Carlo proposées pourraient également être utilisées pour comparer différentes techniques de reconstruction et prédire, ou au moins estimer, leur efficacité par rapport au SNR.

Ils existent d'autres techniques alternatives pour acquérir directement des données 3D DWI, basées sur les états stables des doubles-échos (*double-echo steady states* : DESS) (134) mais cette technique n'est pas très utilisée. Elle a été utilisée pour l'imagerie du sein à haute résolution (2,9 $mm^3$). Cette résolution est à peu près trois fois plus petite que celle de notre (rs-EPI + SR), en plus il convient de noter que ces séquences (DESS) ne fournissent pas actuellement de mesures quantitatives de diffusion. Ceci est dû à la dépendance complexe entre le signal en régime permanent, les propriétés de relaxation et de diffusion tissulaires et tous les paramètres des séquences (temps d'écho, temps de répétition, angle de basculement, durée et amplitude du gradient de spoiler) (134), ce qui rend l'estimation de l'ADC très difficile, de même pour tous les autres coefficients qui peuvent être calculés de la séquence de diffusion comme IVIM, et d'autres.

Cette nouvelle application de la SR, qui reformate l'ensemble des trois volumes de basse résolution DWI anisotropes dans un seul volume isotrope de haute résolution, permet de couvrir les seins entiers, dans n'importe quel plan. Cela pourrait être la clé d'un dépistage du cancer du sein sans injection d'un produit de contraste (gadolinium). Une telle résolution spatiale est considérée comme appropriée pour la détection de petites lésions, telles que les tumeurs dans leurs premiers stades, indépendamment de leur emplacement ou de leur orientation. En effet, la taille d'un voxel d'un millimètre cube est suffisante pour détecter les petites masses. Par exemple si nous avons une masse de 5mm dans le plan 2D, avec une résolution de 1 $mm^2$, il y a au moins 4 pixels avec des volumes partiels.

La technique proposée est donc une candidate potentielle pour les jeunes patientes à risque, pour éviter l'injection chronique du gadolinium pour une IRM mammaire, et par conséquent éviter l'impact de ce produit. Cela pourrait également être rajouté entre deux examens d'IRM pour lesquels l'agent de contraste est injecté, pour réduire l'intervalle de temps entre les examens de suivi pour les femmes à risque élevé. La technique pourrait également être utilisée pour suivre les changements de taille des tumeurs chez les sujets qui subissent des chimiothérapies, ce qui permet aussi de réduire légèrement le taux de produits chimiques entrant dans le corps des malades.

Une limite de l'étude est que seulement un petit nombre de sujets sains ont été imagés. La méthode doit être appliquée sur des patientes avec des tumeurs de différentes tailles et types, afin de tester si SR DWI peut distinguer les lésions bénignes des lésions malignes quelle qu'en soit la taille : pour cette raison, je propose un protocole clinique dans la dernière partie de ce manuscrit. Une comparaison avec une IRM mammaire avec injection de gadolinium et avec les résultats d'une biopsie sera nécessaire pour savoir si la SR DWI peut être utilisé pour le dépistage du cancer du sein. En plus, les fantômes utilisés dans cette étude nous ont servis à tester la résolution spatiale et les valeurs d'ADC, mais la saturation de graisse n'est pas encore validée.

La métrique de mesure SI peut être modifiée pour qu'elle soit plus adaptée avec les images de l'IRM. D'autres métriques utilisant des images de référence peuvent être utilisées pour valider la SR, en considérant qu'une image avec une résolution de 1 $mm^3$ acquise avec une dizaine de Nex sont les références (cette méthode peut être appliquée seulement sur les fantômes).

Le nombre et les valeurs de b choisies ne sont pas vraiment optimisés, mais peuvent être changé selon le désir du médecin. Dans cette étude, nous avons seulement utilisé trois valeurs b typiques. Ceci est suffisant pour le calcul de l'ADC, même si elles auraient pu être juste deux. Pour la modélisation avancée de la diffusion et le calcul pour d'autres paramètres et coefficients qu'ADC, comme le facteur de Kurtosis (K) ou le paramètre de mouvement incohérent intra-voxel (IVIM), des valeurs b plus grandes que 1200 $s/mm^2$ doivent être utilisées pour K et plus petit que 100 $s/mm^2$ pour IVIM. Et comme les valeurs élevées de b conduisent à de faibles SNR, la méthode proposée devrait être particulièrement bénéfique. Au lieu d'ajuster des modèles de diffusion avancés à partir de nombreuses valeurs b, une nouvelle approche a été proposée par Iima et Le Bihan (95) basée sur les «valeurs clés b» et «ADC synthétique». Seules trois valeurs b ont été utilisées pour identifier la «signature» du signal de diffusion des tissus. Avec cette approche, un ajustement des valeurs b choisies serait nécessaire dans ces études (valeurs clé et ADC synthétiques).

Le protocole a été testé dans cette étude avec une séquence lente qui change selon le nombre de segments (plus le nombre des segments est grand, plus l'acquisition est lente) avec un nombre d'excitations ou de répétitions (Nex) élevé, et 3 valeurs de b, ce qui nous a amené à un temps d'acquisition très long (15min). Pour les futurs travaux, il y a plusieurs possibilités pour réduire ce temps. Comme le SNR est suffisamment élevé, nous pouvons tout d'abord penser à réduire le Nex, mais il faut faire attention sur le fait que ce facteur dépend de la

valeur de b, alors que nous ne pouvons pas trop le réduire et augmenter les valeurs de b en même temps. Une solution est également d'utiliser la nouvelle séquence SMS-rs-EPI qui dure 10 min environ, cette séquence est testée dans le chapitre précédent, elle peut être accélérée davantage avec un facteur d'accélération 3 (dans notre étude, nous avons testé uniquement le facteur 2). Des différences entre la séquence rs-EPI et SMR-rs-EPI ont été remarqué au niveau de la saturation de la graisse, des tests supplémentaires doivent donc être réalisés pour valider la saturation de la graisse. Pour calculer les cartes ADC, nous avons utilisé 3 valeurs de b dans un modèle mono-exponentielle : deux valeurs de b sont suffisantes pour ce calcul, alors nous sommes capables d'éliminer une valeur de b. Pour cette raison, une comparaison entre les valeurs obtenues avec trois valeurs de b et deux valeurs de b est indispensable.

Des similarités histologiques et une vascularisation élevée des lésions papillaires bénignes et malignes peuvent créer des problèmes de diagnostic : la valeur d'ADC d'une lésion bénigne ($1.1 \times 10^{-3}$ $mm^2/s$) est très basse et proche de l'ADC des lésions malignes (131).

Une variation des valeurs d'ADC des tissus mammaires normaux est observée en raison de fluctuations hormonales normales tout au long du cycle menstruel et de différences dans la composition physiologique et biochimique individuelle (136). Chez les femmes dont les cycles menstruels sont normaux, les valeurs de l'ADC diminuent au cours de la semaine 2 et augmentent au cours de la semaine 4, bien que ces différences n'atteignent pas une signification statistique.

# Parties IV. Protocole de recherche clinique proposé

*Après la mise au point de la technique pour acquérir des images des seins pondérées en diffusion à haute résolution et la validation sur des sujets sains, la prochaine étape est de s'intéresser directement à la pathologie des cancers mammaires. Pour cela, il faut un protocole spécifique qui suivra les régulations en vigueur avec un consentement de promotion par le CHU, la soumission d'un dossier au Comité de Protection des Personnes et à l'ANSM. Nous présenterons ci-dessous, le résumé, l'hypothèse, les objectifs principaux et secondaires avec leurs critères de jugement et une description détaillée qui contient les procédures de l'IRM, de lecture des images, les rapports et les critères d'inclusion et de la non inclusion, en terminant par une évaluation des bénéfices et des risques liés à ce protocole de recherche et les retombées attendues*:

## 1. Résumé

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde est estimé à 1,7 million en 2012*. La survenue précoce et le taux élevé d'incidence de cette maladie entraînent des implications médicales et socio-économiques importantes.

La mammographie est la première modalité utilisée pour le dépistage du cancer mammaire, sa sensibilité est de 70% et elle est particulièrement moins sensible chez les femmes qui ont des seins denses (facteur de risque du cancer du sein).

Malgré l'excellente sensibilité de l'IRM mammaire de perfusion (90%) et sa capacité de détection précoce du cancer (5), cette modalité n'est utilisée que pour les femmes à haut risque. Cela est dû d'une part au coût élevé de l'IRM, incluant le prix du produit de contraste injecté et d'autre part à sa faible spécificité qui nécessite des biopsies dont un grand nombre est inutile. De plus, les IRM avec les antennes mammaires sont moins disponibles en clinique que les autres méthode conventionnelles (mammographie) (137,138).

Un grand nombre d'études confirment l'efficacité de rajouter une séquence de diffusion au protocole mammaire actuel (*dynamic contrast-enhanced* : DCE) afin d'augmenter la spécificité de l'IRM mammaire, et par la suite, de diminuer le nombre de biopsies inutiles.

Cependant, la résolution spatiale des séquences de diffusion de sein utilisées en routine clinique varie entre 20-30 $mm^3$. Plusieurs équipes de recherche ont pu augmenter la résolution spatiale pour atteindre une valeur de 2,4 $mm^3$ en utilisant la technique du champ de vue réduit (*reduced field of view*) qui ne peut pas couvrir tout le sein, et/ou le très haut champ magnétique (7T) qui n'est pas utilisé en routine clinique.

La diffusion est ainsi une technique prometteuse d'IRM sans injection de produit de contraste pour le dépistage et la caractérisation d'un cancer mammaire, mais pour le moment elle est limitée par sa résolution spatiale.

Ainsi, pour améliorer la résolution spatiale des séquences de diffusion, nous avons développé une nouvelle méthodologie en combinant la séquence de diffusion multi-coupes RESOLVE proposée par la société Siemens avec une nouvelle méthode de super résolution développée au laboratoire et validée sur les seins. Nous avons ainsi pu obtenir des images de haute résolution en atteignant une taille de voxels de 1 $mm^3$ isotropique, ce qui permettrait de détecter les tumeurs de petites tailles et d'être utilisable en clinique.

## 2. Hypothèse

Notre hypothèse est que les images pondérées en diffusion avec une résolution de 1 $mm^3$ et sans injection de produit de contraste permettraient de détecter les lésions mammaires avec une meilleure sensibilité que la mammographie et une spécificité plus grande que celle d'une IRM mammaire conventionnelle (DCE).

## 3. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la performance diagnostique de la diffusion à haute résolution spatiale dans la détection d'un cancer mammaire.

### *Critère de jugement principal*

Mesurer la sensibilité et la spécificité de la diffusion à haute résolution spatiale dans la détection d'un cancer mammaire (en cachant les images et les résultats obtenues par la séquence DCE), comparativement à l'IRM mammaire conventionnelle (DCE) et la biopsie si besoin : la séquence DCE est considérée la gold standard pour la sensibilité, par cette séquence nous précisons si une tumeur existe ou non, et la biopsie effectuée pour chaque tumeur détectée est considérée la gold standard pour la spécificité, le type de tumeur est précisée en faisant une biopsie.

## 4. Objectifs secondaires

1- Evaluer la performance diagnostique de la diffusion pour les seins denses comparativement à la mammographie.
2- Comparer la performance diagnostique de l'IRM mammaire de diffusion avec l'IRM de perfusion (DCE).
3- Comparer les valeurs d'ADC obtenues (RESOLVE) avec les valeurs de la littérature.
4- Evaluer la performance diagnostique de l'IRM mammaire combinant la DCE et la diffusion en même temps.

### *Critères de jugement secondaires*

1- Calculer la sensibilité des deux techniques pour la détection des tumeurs sur les seins denses. Le type de sein (graisseux, dense…) sera indiqué dans le rapport de la mammographie.
2- Comparer les morphologies (taille et forme) des tumeurs détectées en diffusion et les tumeurs détectées en perfusion (DCE), les sensibilités, les spécificités, les VPP et VPN de chaque méthode.
3- Calculer les cartographies d'ADC obtenues, dessiner des régions d'intérêts sur les lésions et comparer la distribution des valeurs sur ces régions, et calculer les valeurs moyennes pour chaque type de lésions pour les comparer avec les valeurs de la littérature.

4- Mesurer la sensibilité et la spécificité de la diffusion à haute résolution spatiale avec la perfusion dans la détection d'un cancer mammaire comparativement à la biopsie (ce calcul comprend uniquement les patientes qui vont subir une biopsie).

## 5. Description détaillée

492 femmes seront recrutées dans cette étude. La population cible est la population ayant un cancer de sein ou ayant un risque de développer le cancer et devant bénéficier d'un examen IRM injecté dans le cadre de sa prise en charge, ce qui inclut:

1- Les femmes suivies pour un cancer mammaire.
2- **Les femmes qui déclarent un antécédent personnel**, sont considérées comme une population à risque élevé (si la patiente a subi une irradiation thoracique à haute dose, une IRM annuelle est recommandée tous les ans à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation).
3- **Les femmes qui déclarent un ou des antécédents familiaux**, cette population présente un risque très élevé de cancer (si la mère ou la sœur ou l'enfant a été diagnostiqué d'un cancer mammaire ou ovaire).
4- **Les femmes qui déclarent une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2**, le risque de cancer est alors considéré comme très élevé (un dépistage par l'IRM est recommandé une fois par ans).

*Ref : https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes#toc-pour-toutes-les-patientes*

Toutes les patientes pour qui il est prévu un dépistage devront être sollicitées pour participer à ce protocole.

Avant le jour du RDV, les personnes pré-screenées sont contactées par téléphone par le TEC/IRC de l'étude pour les informer de l'étude, de ses objectifs et de son déroulement. Si la patiente est intéressée, elle sera programmée pour réaliser l'examen IRM.

Le jour de la visite, son consentement écrit sera recueilli avant l'examen IRM.

Une ou plusieurs biopsies doivent être réalisées si une ou plusieurs tumeurs sont détectées par la séquence DCE ou la séquence de diffusion.

Dans le cadre de la présente étude, des acquisitions de séquences de diffusion sans injection de produit de contraste seront ajoutées aux séquences IRM de routine clinique.

## *Procédures d'IRM*

Après avoir donné son consentement écrit, la patiente remplira un questionnaire relatif à la recherche des contre-indications à la réalisation de l'examen IRM. Si la patiente ne présente aucune contre-indication, une voie veineuse sera placée sur l'un des avant-bras de la patiente, puis la patiente sera placée en décubitus ventral avec ses seins placés dans l'antenne mammaire dédiée. Des bouchons d'oreille lui seront fournis afin de réduire le niveau de bruit lorsqu'elle se trouve dans l'aimant pendant l'examen IRM (environ 45 minutes). Après une localisation et une séquence pondérée $T_2$, trois séries axiales de la séquence IRM pondéré en diffusion (SMS-RESOLVE) couvrant les seins entiers, seront réalisées successivement avec un décalage de 1 mm chaque fois dans la direction de la coupe. Les séquences de diffusion durent 10 minutes environ. Ensuite, des séquences IRM à haute résolution des seins et des régions axillaires seront réalisées avant et après une injection du bolus de gadolinium conformément au protocole d'IRM mammaire clinique. Un protocole IRM mammaire clinique est réalisé en rajoutant 10 minutes d'acquisition pour des séquences de diffusion avant l'injection du produit de contraste.

NB : Dans le dossier de chaque patiente, le médecin doit préciser le type de seins (très denses, denses, graisseux ou bien très graisseux), mais cette division en 4 groupes n'est pas incluse dans le calcul de la sensibilité et la spécificité, sinon le nombre de femmes sollicitées augmenterait et le protocole durerait plus longtemps pour atteindre le but fixé.

## *La lecture des images IRM*

Les images cliniques (hors séquences de diffusion) seront interprétées conformément au protocole clinique par un radiologue. Selon le résultat de ces interprétations, une biopsie sera recommandée ou non. Si cette dernière est recommandée, le radiologue, ou bien le chirurgien

pratiquant le geste, effectue la biopsie guidée par l'IRM en aveugle des résultats de l'imagerie de diffusion, et les images IRM des biopsies doivent être conservées pour s'assurer que les résultats histologiques obtenus correspondent à la tumeur détectée.

Dans le cadre de cette recherche, les examens IRM de routine et de diffusion sont lus en aveugle par 2 radiologues seniors. Cette lecture se fait comme suit :

1) lecture des images de diffusion. C'est-à-dire faire les analyses des séquences de diffusion reconstruites avec les séquences anatomiques $T_2$ et $T_1$ avant l'injection, puis faire le rapport IRM de diffusion.

2) Lecture des images DCE avec $T_2$ et sans la séquence de diffusion, puis faire le rapport IRM de perfusion.

3) lecture de toutes les images obtenues en IRM et écrire un troisième rapport de l'IRM.

## *La lecture des mammographies et des biopsies*

Selon la routine clinique. Les rapports dé-identifiés seront recueillis pour les besoins de l'étude, et les résultats seront saisis sur la base des données de l'étude.

## *Les rapports des images IRM*

Trois rapports d'IRM doivent être élaborés par chaque radiologue, pour chaque patiente.

Pour l'IRM, le rapport est réalisé comme suit :

Chaque lecteur coche une des cases de chaque question présentant le nombre des lésions, la localisation anatomique pour chaque lésion numérotée et indique sur quel sein (quadrant supérieur externe, supérieur interne, inférieur externe, inférieur interne ou prolongement axillaire), le diamètre le plus grand en centimètres, l'intensité du signal sur les images pondérées en $T_1$ et $T_2$ (plus grand, égale ou plus petite par rapport au tissu fibroglandulaire), le morphologie telle que la forme (par suspicion de malignité croissante : ovale, ronde, lobulée ou irrégulière) et les contours (lisse, irrégulière ou spiculés), ainsi que son continu (homogène, hétérogène, en anneau ou cloisonnée). Pour le renforcement sans masse (c'est-à-dire si la lésion n'est pas visible sur les images anatomiques), il faut décrire les

caractéristiques internes (homogène, hétérogène, ponctuée, nodulaire et dendritique), la distribution de rehaussement (diffuse, régionale, focale, canalaire ou segmentaire), la symétrie (présence dans un seul sein ou dans les deux). Il faut décrire aussi l'intensité du signal sur la carte ADC (plus haut, plus bas ou égale au tissu fibro-glandulaire).

Les lecteurs qualifieront chaque lésion comme bénigne, probablement bénigne, suspecte et suggérant fortement une tumeur maligne, selon les résultats de l'imagerie pour les trois lectures.

Une fois que chaque radiologue a rempli les trois rapports de données pour chaque patiente, les données seront entrées dans une base de données sécurisée pour une analyse statistique.

NB : Pour le rapport de diffusion il n'y a pas de rehaussement, il suffit de barrer cette case.

## *Critères d'inclusion*

1- Femme âgée de plus de 18 ans,
2- Femme ayant donné son consentement écrit
3- Femme ayant un cancer de sein ou une suspicion de cancer de sein (un antécédent personnel et/ou un antécédent familial et/ou une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2)
4- Femme devant subir un examen IRM mammaire dans le cadre de sa prise en charge
5- Femme affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiant d'un tel régime

## *Critères de non inclusion*

1- Femmes enceinte
2- Femme présentant des contre-indications à l'IRM, telles qu'un stimulateur cardiaque, des implants cochléaires et du métal dans les yeux
3- Femme présentant des contre-indications au gadolinium par voie intraveineuse (par exemple : insuffisance rénale, allergie à ce produit)
4- Femme sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice

## 6. Evaluation des bénéfices et des risques liés à la recherche

La séquence de diffusion ne pose aucun risque pour les patientes. Les trois séries de séquences SMS-RESOLVE pour trois valeurs de b durent environ 10 min avec un facteur d'accélération 2. Dans cette étude, nous ajoutons 10 min supplémentaires d'acquisition, mais cette étude pourrait aider d'autres patientes à éviter des biopsies non nécessaires, des injections de produit de contraste et une exposition aux rayons x de la mammographie et à la douleur causée par celle-ci.

L'augmentation de l'examen IRM clinique sera de 8 minutes au maximum, ce qui peut causer de l'inconfort pour la patiente.

### *Retombées attendues*

Les bénéfices peuvent être nombreux si l'hypothèse de cette étude est vérifiée et ceci dans plusieurs cas:

Cette modalité peut être utilisée pour suivre les patientes qui subissent des traitements : si c'est un traitement chimiothérapique, la diffusion sans injection de produit de contraste réduit la dose des éléments chimique (le gadolinium utilisé en IRM conventionnelle). Si c'est un traitement par rayons cette modalité permet de réduire le taux d'exposition au rayonnement x (utilisé par la mammographie).

1- Cette modalité peut remplacer l'IRM conventionnelle pour les patientes qui ont des contre-indications concernant le produit de contraste.
2- Cette modalité peut remplacer la mammographie pour réduire le taux d'exposition aux rayons x ou bien la remplacer partiellement par exemple une fois sur deux, c'est-à-dire que pour les femmes âgées de 50 à 70 ans, elles passent une mammographie, tous les 4 ans et une IRM de diffusion au bout de 2 ans après la mammographie.
3- Cette modalité peut remplacer la mammographie pour les femmes qui possèdent des seins denses.

## *Calcul de la taille d'échantillon*

Afin de calculer la taille de l'échantillon basée sur la sensibilité, nous avons utilisé la formule suivante (139) :

$$VP + FN = Z^2 * \frac{SN(1-SN)}{W^2}$$

$$N(SN) = \frac{VP + FN}{P}$$

Avec VP est le vrai positif, FN est le faux négatif, SN est la sensibilité, Z est l'intervalle de confiance pour une distribution gaussienne (pour un intervalle de 95% Z= 1.96), P est la prévalence du cancer détecté dans l'échantillon, W est la précision (= 0.05), et N est le nombre des personnes incluses.

Pour une sensibilité estimée de 80 %, une précision de 0.05 et un intervalle de confiance de 95% :

$$VP + FN = 1.96^2 * \frac{\big(0.8(1-0.8)\big)}{0.05^2} = 3.842 * 64 = 245.888$$

$$N(SN) = \frac{245.888}{P}$$

Par exemple pour une probabilité égale à 50% N = 492, pour une probabilité de 80% N=308…

Pour calculer la taille de l'échantillon basée sur la sensibilité, nous avons utilisé la formule suivante :

$$FP + VN = Z^2 * \frac{SP(1-SP)}{W^2}$$

$$N(SN) = \frac{FP + VN}{1-P}$$

Avec FP est le faux positif, FN est le vrai négatif, SP est la spécificité.

Pour une spécificité estimée de 90 %, une précision de 0.05 et un intervalle de confiance de 95% :

$$FP + VN = 1.96^2 * \frac{\big(0.9(1-0.9)\big)}{0.05^2} = 3.842 * 36 = 138.312$$

$$N(SP) = \frac{138.312}{1 - P}$$

Par exemple pour une probabilité est égale à 50% N = 277, pour une probabilité de 80% N=692...

Si la valeur N calculée pour la sensibilité est différent de celle calculée pour la spécificité, comme nous sommes intéressés par les deux, nous choisissons la valeur la plus haute.

NB : Par la suite nous considérons que la probabilité est égale à 0,5, mais cette valeur peut être modifiée selon les statistiques du centre qui va faire les inclusions.

## *Conclusion et discussion*

*Ce protocole nous permet d'évaluer la performance de la séquence de diffusion pour dépister un cancer mammaire : il permet de savoir si la séquence de diffusion à haute résolution avec les séquences de morphologie sont capable de remplacer la séquence DCE, si le dépistage d'un cancer mammaire par IRM est possible sans injection de produit de contraste, et d'avoir une idée sur les tailles des tumeurs détectées.*

*Des courbes ROC doivent être réalisées pour trouver la valeur optimale de la valeur seuil de l'ADC pour la différenciation entre les masses malignes et les masses bénignes.*

# Conclusion et perspectives

L'ensemble de ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre d'une recherche méthodologique en IRM. L'idée principale de ce travail est de trouver une nouvelle séquence IRM pour le dépistage du cancer mammaire, réalisé pour le moment grâce à la séquence de perfusion DCE en injectant un produit de contraste. Après une étude bibliographique approfondie, la séquence de diffusion était considérée comme la meilleure séquence pour accomplir cette mission.

Les limites techniques majeures de cette séquence concernent principalement les tumeurs de petite taille. Augmenter la résolution spatiale de la séquence de diffusion sur un organe imagé avec un grand champ de vue n'était pas facile, d'où l'idée de diviser la mission en deux étapes, la première étant d'augmenter la résolution spatiale dans le plan en utilisant la séquence RESOLVE, la deuxième visant ensuite à utiliser la reconstruction de la SR avec plusieurs régularisations pour diminuer l'épaisseur de coupe des images reconstruites. Nous obtenons ainsi des images pondérées en diffusion avec une résolution spatiale de 1 $mm^3$ isotrope.

Ces développements ont nécessité plusieurs étapes de validations : nous avons mis en place des simulations à l'aide de fantômes synthétiques, puis réalisé des acquisitions sur des volontaires. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour valider les résultats obtenus : des simulations Monte Carlo, des mesures de SNR, des métriques de netteté et des mesures des coefficients de diffusion ADC.

Les séquences de diffusion durent 15 minutes environ. Pour raccourcir ce temps, une séquence de recherche a été testée et comparée avec la RESOLVE sur un fantôme physique contenant des objets de dimension et diffusion calibrées puis sur un sujet sain. Cette séquence réduit le temps d'acquisition jusqu'à 10 minutes environ, ce qui nous paraît acceptable pour être utilisé dans un protocole clinique.

La séquence de diffusion a une résolution spatiale de 1 $mm^3$ isotrope est-elle capable de remplacer la séquence DCE pour un dépistage du cancer du sein ? Pour répondre à cette question, un protocole clinique de validation est proposé dans la dernière partie de ce manuscrit, ce que nous pouvons considérer comme la perspective future de ce travail.

# PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

**Maya Delbany**, Bustin A, POUJOL J, Thomassin-Naggara I, Felblinger J, Vuissoz P-A, et al. One-millimeter isotropic breast DWI: evaluation of a super-resolution strategy in terms of signal-to-noise ratio, sharpness and apparent diffusion coefficient. Magn Reson Med/2018/ DOI: 10.1002/mrm.27591

## E-Poster

**Maya Delbany**, Aurélien Bustin, Isabelle Thomassin-Naggara, Jacques Felblinger, Pierre-André Vuissoz, and Freddy Odille. One millimeter isotropic breast DWI combining readout-segmented EPI and super-resolution. ISMRM 27$^{th}$ Annual Meeting & exhibition. Paris, 2018

## Communication Orale

**Maya Delbany**, Jacques Felblinger, Pierre-André Vuissoz, et Freddy Odille. IRM de diffusion **mammaire isotrope 1x1x1mm3**. CHRU de Nancy Université de Lorraine – La recherche hospitalo-universitaire. Nancy, 2018.

## En Cours

**Maya Delbany**, Roman Fenioux, Isabelle Thomassin-Naggara, Jacques Felblinger, Pierre-André Vuissoz, and Freddy Odille. One millimeter isotropic breast DWI combining readout-segmented EPI, super-resolution and simultaneous multi-slice acceleration: validation in a diffusion/resolution phantom and volunteers. ISMRM 28$^{th}$ Annual Meeting & exhibition. Montréal, 2019.

**Maya Delbany**, Roman Fenioux, Jacques Felblinger, Pierre-André Vuissoz, and Freddy Odille. Évaluation d'un protocole rapide pour une IRM de diffusion mammaire de 1 mm$^3$ isotrope en combinant une rs-EPI et SMS-rs-EPI avec la reconstruction de super résolution. 5ème congrès de la SFRMBM. Strasbourg, 2019.

## Publication obtenue avant la thèse

Alexandre Fortin, Stéphanie Salmon, Joseph Baruthio, **Maya Delbany**, Emmanuel Durand. High performance MRI simulation of arbitrarily complex flow: Application to the cerebral venous network, MRM 2017.

# Références:


1. Santé public France [Internet]. Santé publique France. 2018. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein

2. Institut national du cancer [Internet]. e-cancer. 2018. Available from: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein

3. Massat NJ, Dibden A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW. Impact of Screening on Breast Cancer Mortality: The UK Program 20 Years On. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Mar 1;25(3):455–62.

4. MARIBS Group, Gareth ED, Nisha K, Yit L, Soujanye G, Emma H, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jun;145(3):663–72.

5. Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value?: Abbreviated MRI of the Breast. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2018 Sep 8 [cited 2018 Oct 2]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.26291

6. Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, Loo CE, Mann RM, de Jong MD, et al. MR Imaging as an Additional Screening Modality for the Detection of Breast Cancer in Women Aged 50–75 Years with Extremely Dense Breasts: The DENSE Trial Study Design. Radiology. 2015;277(2):527–537.

7. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med. 2003;138(3):168–175.

8. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, Geller B, Dittus K, Braithwaite D, et al. Outcomes of Screening Mammography by Frequency, Breast Density, and Postmenopausal Hormone Therapy. JAMA Intern Med. 2013 May 13;173(9):807.

9. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. Radiology. 2017;283(2):361–370.

10. Pierre Kamina. Anatomie clinique, Tome 3. 2ème édition. France: Maloine; 2007.

11. Fitzgibbons P, Henson D, Hutter R. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement.

12. Kuhl C. Breast MRI for Screening [Internet]. ISMRM; 2013 Apr 23. Available from: https://cds.ismrm.org/protected/13MPresentations/0183/

13. Programme Québécois de dépistage du cancer du sein [Internet]. 2018. Available from: http://www.depistagesein.ca/

14. Société canadienne du cancer [Internet]. 2018. Available from: http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/?region=qc

15. Kuhl C. The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice 1. Radiology. 2007;244(2):356–378.

16. POUJOL J. Techniques d'acquisitions et reconstructions IRM rapides pour améliorer la détection du cancer du sein [Internet]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2017. Available from: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/DDOC_T_2017_0143_POUJOL.pdf

17. Bottomley PA. Sodium MRI in Man: Technique and Findings. In: Harris RK, editor. Encyclopedia of Magnetic Resonance [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2013 Jul 7]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/9780470034590.emrstm1252

18. Hanson LG. Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance? Concepts Magn Reson Part A. 2008 Sep;32A(5):329–40.

19. Szántay C. An "Anthropically" Flavored Look at Some Basic Aspects of NMR Spin Physics Using a Classical Description. In: Anthropic Awareness [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2018 Dec 11]. p. 97–140. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012419963700002X

20. Rakow-Penner R, Daniel B, Yu H, Sawyer-Glover A, Glover GH. Relaxation times of breast tissue at 1.5T and 3T measured using IDEAL. J Magn Reson Imaging. 2006 Jan;23(1):87–91.

21. Jung Y, Gho S-M, Back SN, Ha T, Kang DK, Kim TH. The feasibility of synthetic MRI in breast cancer patients: comparison of $T_2$ relaxation time with multiecho spin echo $T_2$ mapping method. Br J Radiol. 2018 Sep 21;20180479.

22. Edden RAE, Smith SA, Barker PB. Longitudinal and multi-echo transverse relaxation times of normal breast tissue at 3 Tesla. J Magn Reson Imaging. 2010 Sep 29;32(4):982–7.

23. Liu L, Yin B, Shek K, Geng D, Lu Y, Wen J, et al. Role of quantitative analysis of T2 relaxation time in differentiating benign from malignant breast lesions. J Int Med Res. 2018 May;46(5):1928–35.

24. Vikas G. Parallel Imaging & Multi-Coil Image Reconstruction [Internet]. ISMRM / Image acquisition and reconstruction.; 2016 May 7. Available from: https://cds.ismrm.org/protected/16MPresentations/videos/7204/

25. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). Magn Reson Med. 2002 Jun;47(6):1202–10.

26. Sodickson DK. Parallel Image Reconstruction [Internet]. 2014 May; Milan Italy. Available from: https://cds.ismrm.org/protected/14MPresentations/E210/

27. La résonance magnétique nucléaire [Internet]. IMAIOS. 2018. Available from: https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI

28. E. Mark Haacke, Robart W. Brown, Michael R. Thompson, Ramesh Venkatesan. Magnetic Rsonance Imaging Physical Principels and Sequence Design. Wiley-Liss;

29. Claudia M. Hillenbrand. How to get the optimal Signal-to-Noise? [Internet]. 2018; Paris, France. Available from: https://cds.ismrm.org/protected/18MPresentations/videos/16/N02/1025/

30. McVeigh ER, Henkelman RM, Bronskill MJ. Noise and filtration in magnetic resonance imaging: Noise and filtration in magnetic resonance imaging. Med Phys. 1985 Sep;12(5):586–91.

31. Henkelman RM. Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images: Technical Reports: Signal intensities in MR image noise. Med Phys. 1985 Mar;12(2):232–3.

32. Edelstein WA, Glover GH, Hardy CJ, Redington RW. The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging. Magn Reson Med. 1986 Aug;3(4):604–18.

33. Gudbjartsson H, Patz S. The Rician distribution of noisy MRI data. Magn Reson Med. 1995;34(6):910–914.

34. Reeder SB, Wintersperger BJ, Dietrich O, Lanz T, Greiser A, Reiser MF, et al. Practical approaches to the evaluation of signal-to-noise ratio performance with parallel imaging: Application with cardiac imaging and a 32-channel cardiac coil. Magn Reson Med. 2005 Sep;54(3):748–54.

35. Sijbers J, den Dekker AJ, Van Audekerke J, Verhoye M, Van Dyck D. Estimation of the Noise in Magnitude MR Images. Magn Reson Imaging. 1998 Jan;16(1):87–90.

36. Runge VM, Ai T, Hao D, Hu X. The Developmental History of the Gadolinium Chelates as Intravenous Contrast Media for Magnetic Resonance: Invest Radiol. 2011 Dec;46(12):807–16.

37. Rasschaert M, Idée J-M, Robert P, Fretellier N, Vives V, Violas X, et al. Moderate Renal Failure Accentuates T1 Signal Enhancement in the Deep Cerebellar Nuclei of Gadodiamide-Treated Rats: Invest Radiol. 2017 May;52(5):255–64.

38. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. Radiology. 2013;270(3):834–841.

39. Runge VM. Commentary on T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents. Invest Radiol. 2015 Aug;50(8):481–2.

40. Runge VM. Dechelation (Transmetalation): Consequences and Safety Concerns With the Linear Gadolinium-Based Contrast Agents, In View of Recent Health Care Rulings by the EMA (Europe), FDA (United States), and PMDA (Japan). Invest Radiol. 2018 Aug;1.

41. Robert P, Fingerhut S, Factor C, Vives V, Letien J, Sperling M, et al. One-year Retention of Gadolinium in the Brain: Comparison of Gadodiamide and Gadoterate Meglumine in a Rodent Model. Radiology. 2018 Aug;288(2):424–33.

42. EMA C. Produits de contraste a base de gadolinium et retention de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus : suspension des AMM de l'acide gadopentetique et du gadodiamide utilises en intraveineux, restriction de l'AMM de l'acide gadobenique à l'imagerie du foie et modification de l'information des autres specialites maintenues. :3.

43. Roberts DR, Lindhorst SM, Welsh CT, Maravilla KR, Herring MN, Adam Braun K, et al. High Levels of Gadolinium Deposition in the Skin of a Patient With Normal Renal Function: Invest Radiol. 2016 Mar;1.

44. Runge VM. Contrast Agents, Focusing on the Gadolinium Chelates and Safety [Internet]. 2018 Jun; Paris, France. Available from: https://cds.ismrm.org/protected/18MPresentations/videos/21/S01/1610/)

45. Robert P, Frenzel T, Factor C, Jost G, Rasschaert M, Schuetz G, et al. Methodological Aspects for Preclinical Evaluation of Gadolinium Presence in Brain Tissue: Critical Appraisal and Suggestions for Harmonization—A Joint Initiative. Invest Radiol. 2018 Sep;53(9):499–517.

46. Boehm-Sturm P, Haeckel A, Hauptmann R, Mueller S, Kuhl CK, Schellenberger EA. Low-Molecular-Weight Iron Chelates May Be an Alternative to Gadolinium-based Contrast Agents for T1-weighted Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology. 2018 Feb;286(2):537–46.

47. Thomassin-Naggara I, Trop I, Lalonde L, David J, Péloquin L, Chopier J. Tips and techniques in breast MRI. Diagn Interv Imaging. 2012 Nov;93(11):828–39.

48. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast mr imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? 1. Radiology. 1999;211(1):101–110.

49. J. Stinès. Imagerie du sein. Elsevier Masson SAS.; 2012.

50. Obdeijn I-MA, Loo CE, Rijnsburger AJ, Wasser MNJM, Bergers E, Kok T, et al. Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(2):399–407.

51. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M, et al. Undetected Malignancies of the Breast: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging at 1.0 T. Radiology. 2002 Sep;224(3):881–8.

52. Millet I, Pages E, Hoa D, Merigeaud S, Curros Doyon F, Prat X, et al. Pearls and pitfalls in breast MRI. Br J Radiol. 2012 Mar;85(1011):197–207.

53. Zaric O, Pinker K, Zbyn S, Strasser B, Robinson S, Minarikova L, et al. Quantitative Sodium MR Imaging at 7 T: Initial Results and Comparison with Diffusion-weighted Imaging in Patients with Breast Tumors. Radiology. 2016 Jul;280(1):39–48.

54. Ouwerkerk R, Jacobs MA, Macura KJ, Wolff AC, Stearns V, Mezban SD, et al. Elevated tissue sodium concentration in malignant breast lesions detected with non-invasive 23Na MRI. Breast Cancer Res Treat. 2007 Oct 30;106(2):151–60.

55. Ouwerkerk R, Bleich KB, Gillen JS, Pomper MG, Bottomley PA. Tissue Sodium Concentration in Human Brain Tumors as Measured with $^{23}$ Na MR Imaging1. Radiology. 2003 May;227(2):529–37.

56. Lanniello arlotta, Madelin G, Brown R. Multicompartmental sodium quantification in breast using a bilateral dual-tuned proton/sodium coil at 7T [Internet]. 2018 Jun; France. Available from: https://cds.ismrm.org/protected/18MPresentations/videos/18/W03-04/0851/

57. Baltzer PA, Dietzel M. Breast lesions: diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0 T—systematic review and meta-analysis. Radiology. 2013;267(3):735–746.

58. Sah RG, Sharma U, Parshad R, Seenu V, Mathur SR, Jagannathan NR. Association of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status with total choline concentration and tumor volume in breast cancer patients: An MRI and in vivo proton MRS study. Magn Reson Med. 2012 Oct;68(4):1039–47.

59. D. Hoa, A. Micheau, G. Gahide, E. Le Bars, P. Taourel. L'IRM pas à pas. Campus Medica; 2007.

60. Dorrius MD, Pijnappel RM, van der Weide Jansen MC, Jansen L, Kappert P, Oudkerk M, et al. The added value of quantitative multi-voxel MR spectroscopy in breast magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2012 Apr;22(4):915–22.

61. Sharma U, Agarwal K, Sah RG, Parshad R, Seenu V, Mathur S, et al. Can Multi-Parametric MR Based Approach Improve the Predictive Value of Pathological and Clinical Therapeutic Response in Breast Cancer Patients? Front Oncol [Internet]. 2018 Aug 15 [cited 2018 Nov 13];8. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00319/full

62. Madssen TS, Thune I, Flote VG, Lundgren S, Bertheussen GF, Frydenberg H, et al. Metabolite and lipoprotein responses and prediction of weight gain during breast cancer treatment. Br J Cancer. 2018 Oct;119(9):1144–54.

63. Jiang L, Weatherall PT, McColl RW, Tripathy D, Mason RP. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast magnetic resonance imaging (MRI) for prediction of breast cancer chemotherapy response: A pilot study. J Magn Reson Imaging. 2013 May;37(5):1083–92.

64. Wallace TE, Patterson AJ, Abeyakoon O, Bedair R, Manavaki R, McLean MA, et al. Detecting gas-induced vasomotor changes via blood oxygenation level-dependent contrast in healthy breast parenchyma and breast carcinoma: BOLD Vasomotor Contrast in Breast Cancer. J Magn Reson Imaging. 2016 Aug;44(2):335–45.

65. Kim JY, Kim JJ, Kim S, Choo KS, Kim A, Kang T, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of breast cancer: associations between diffusion metrics and histological prognostic factors. Eur Radiol. 2018 Aug;28(8):3185–93.

66. Jiang R, Zeng X, Sun S, Ma Z, Wang X. Assessing Detection, Discrimination, and Risk of Breast Cancer According to Anisotropy Parameters of Diffusion Tensor Imaging. Med Sci Monit. 2016 Apr 20;22:1318–28.

67. Ferré J-C, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit J-Y. Perfusion par arterial spin labeling (ASL) : technique et mise en œuvre clinique. J Radiol Diagn Interv. 2013 Dec;94(12):1208–21.

68. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. Magn Reson Med. 1998 Sep;40(3):383–96.

69. Matt A. Bernstein, Kevin F. King, Xiaohong Joe Zhou. Handbook Of MRI Pule Sequences. ELSEIVER Academy Press;

70. Wu W-C, St Lawrence KS, Licht DJ, Wang DJJ. Quantification Issues in Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging: Top Magn Reson Imaging. 2010 Apr;21(2):65–73.

71. Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, et al. Mr perfusion studies witht1-weighted echo planar imaging. Magn Reson Med. 1995 Dec;34(6):878–87.

72. Kawashima M, Katada Y, Shukuya T, Kojima M, Nozaki M. MR perfusion imaging using the arterial spin labeling technique for breast cancer. J Magn Reson Imaging. 2012 Feb;35(2):436–40.

73. Buchbender S, Obenauer S, Mohrmann S, Martirosian P, Buchbender C, Miese FR, et al. Arterial spin labelling perfusion MRI of breast cancer using FAIR TrueFISP: Initial results. Clin Radiol. 2013 Mar;68(3):e123–7.

74. Wong EC, Cronin M, Wu W-C, Inglis B, Frank LR, Liu TT. Velocity-selective arterial spin labeling. Magn Reson Med. 2006 Jun;55(6):1334–41.

75. Guo et al. Pulmonary Blood Flow Measurment using VSASL at 3T.PDF.

76. Meakin et al. Quantification of skeletal muscle perfusion using VSASL at 3T.pdf.

77. Fitts M, Breton E, Kholmovski EG, Dosdall DJ, Vijayakumar S, Hong KP, et al. Arrhythmia insensitive rapid cardiac $T_1$ mapping pulse sequence: Rapid Cardiac $T_1$ Mapping. Magn Reson Med. 2013 Nov;70(5):1274–82.

78. Georgiou L, Sharma N, Broadbent DA, Wilson DJ, Dall BJ, Gangi A, et al. Estimating breast tumor blood flow during neoadjuvant chemotherapy using interleaved high temporal and high spatial resolution MRI: Interleaved MRI to Assess Breast Tumor Blood Flow. Magn Reson Med. 2018 Jan;79(1):317–26.

79. Herrmann K-H, Baltzer PA, Krumbein I, Geppert C, Kaiser WA, Reichenbach JR. Resolving Arterial Phase in Dynamic Breast MRI using a Fast TWIST Acquisition during Injection Delay. :1.

80. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? 1. Radiology. 2009;253(2):341–351.

81. Bogner W, Pinker-Domenig K, Bickel H, Chmelik M, Weber M, Helbich TH, et al. Readout-segmented Echo-pIanar Imaging Improves the Diagnostic Performance of Diffusion-weighted MR Breast Examinations at 3.0 T. Breast Imaging. 2012;263(1):13.

82. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Unenhanced breast MRI (STIR, T2-weighted TSE, DWIBS): An accurate and alternative strategy for detecting and differentiating breast lesions. Magn Reson Imaging. 2015 Oct;33(8):951–5.

83. Trimboli RM, Verardi N, Cartia F, Carbonaro LA, Sardanelli F. Breast Cancer Detection Using Double Reading of Unenhanced MRI Including T1-Weighted, T2-Weighted STIR, and Diffusion-Weighted Imaging: A Proof of Concept Study. Am J Roentgenol. 2014 Sep;203(3):674–81.

84. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. Am J Roentgenol. 2007 Jun;188(6):1622–35.

85. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986;161(2):401–407.

86. Turner R, Le Bihan D. Single-shot diffusion imaging at 2.0 tesla. J Magn Reson 1969. 1990 Feb;86(3):445–52.

87. Holdsworth SJ, Skare S, Newbould RD, Guzmann R, Blevins NH, Bammer R. Readout-segmented EPI for rapid high resolution diffusion imaging at 3T. Eur J Radiol. 2008 Jan;65(1):36–46.

88. Atkinson D, Porter DA, Hill DL, Calamante F, Connelly A. Sampling and reconstruction effects due to motion in diffusion-weighted interleaved echo planar imaging. Magn Reson Med. 2000;44(1):101–109.

89. Robson MD, Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted multiple shot echo planar imaging of humans without navigation. Magn Reson Med. 1997;38(1):82–88.

90. Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. Magn Reson Med. 2009 Aug;62(2):468–75.

91. Holdsworth SJ, Yeom K, Skare S, Gentles AJ, Barnes PD, Bammer R. Clinical Application of Readout-Segmented- Echo-Planar Imaging for Diffusion-Weighted Imaging in Pediatric Brain. Am J Neuroradiol. 2011 Aug 1;32(7):1274–9.

92. Butts K, Pauly J, De Crespigny A, Moseley M. Isotropic diffusion-weighted and spiral-navigated interleaved EPI for routine imaging of acute stroke. Magn Reson Med. 1997 Nov;38(5):741–9.

93. Taviani V, Alley MT, Banerjee S, Nishimura DG, Daniel BL, Vasanawala SS, et al. High-resolution diffusion-weighted imaging of the breast with multiband 2D radiofrequency pulses and a generalized parallel imaging reconstruction: Breast DWI with Multiband FC2DRF Pulses and Parallel Imaging. Magn Reson Med. 2016 Jan;n/a-n/a.

94. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology. 1988;168(2):497–505.

95. Iima M, Le Bihan D. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: past, present, and future. Radiology. 2015;278(1):13–32.

96. Einstein A. -INVESTIGATIONS O N THE THEORY .OF ,THE BROWNIAN MOVEMENT. :11.

97. Wu D, Li G, Zhang J, Chang S, Hu J, Dai Y. Characterization of Breast Tumors Using Diffusion Kurtosis Imaging (DKI). Leemans A, editor. PLoS ONE. 2014 Nov 18;9(11):e113240.

98. Le Bihan D. MRI Method For Determing Signature Indices Od An Observed Tissue From Signal Patterns Obtained By Motion-Probing Pulsed Gradient MRI. US 2018/0045802 A1.

99. Iima M, Yano K, Kataoka M, Umehana M, Murata K, Kanao S, et al. Quantitative non-gaussian diffusion and intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: differentiation of malignant and benign breast lesions. Invest Radiol. 2015;50(4):205–211.

100. Kul S, Metin Y, Kul M, Metin N, Eyuboglu I, Ozdemir O. Assessment of breast mass morphology with diffusion-weighted MRI: Beyond apparent diffusion coefficient: Breast DWI for the Evaluation of Mass Morphology. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2018 May 7 [cited 2018 May 15]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.26175

101. Costantini M, Belli P, Rinaldi P, Bufi E, Giardina G, Franceschini G, et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. Clin Radiol. 2010 Dec;65(12):1005–12.

102. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, et al. Assessment of Breast Lesions With Diffusion-Weighted MRI: Comparing the Use of Different b Values. Am J Roentgenol. 2009 Oct;193(4):1030–5.

103. Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, Sijens PE. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2014 Nov;24(11):2835–47.

104. Nogueira L, Brandão S, Matos E, Nunes RG, Loureiro J, Ferreira HA, et al. Diffusion-weighted imaging: determination of the best pair of *b* -values to discriminate breast lesions. Br J Radiol. 2014 Jul;87(1039):20130807.

105. Tamura T, Murakami S, Naito K, Yamada T, Fujimoto T, Kikkawa T. Investigation of the optimal b-value to detect breast tumors with diffusion weighted imaging by 1.5-T MRI. 2014;9.

106. Arponen O, Sudah M, Sutela A, Taina M, Masarwah A, Liimatainen T, et al. Gadoterate meglumine decreases ADC values of breast lesions depending on the b value combination. Sci Rep [Internet]. 2018 Dec [cited 2018 Oct 4];8(1). Available from: http://www.nature.com/articles/s41598-017-18035-0

107. Yuen S, Yamada K, Goto M, Nishida K, Takahata A, Nishimura T. Microperfusion-induced elevation of ADC is suppressed after contrast in breast carcinoma. J Magn Reson Imaging. 2009 May;29(5):1080–4.

108. Nguyen VT, Rahbar H, Olson ML, Liu C-L, Lehman CD, Partridge SC. Diffusion-weighted imaging: Effects of intravascular contrast agents on apparent diffusion coefficient measures of breast malignancies at 3 tesla: Pre- Versus Postcontrast ADC in Breast Lesions. J Magn Reson Imaging. 2015 Sep;42(3):788–800.

109. Barentsz MW, Taviani V, Chang JM, Ikeda DM, Miyake KK, Banerjee S, et al. Assessment of tumor morphology on diffusion-weighted (DWI) breast MRI: Diagnostic value of reduced field of view DWI: Diagnostic Value of Reduced-FOV DWI. J Magn Reson Imaging. 2015 Dec;42(6):1656–65.

110. Wilmes LJ, McLaughlin RL, Newitt DC, Singer L, Sinha SP, Proctor E, et al. High-Resolution Diffusion-Weighted Imaging for Monitoring Breast Cancer Treatment Response. Acad Radiol. 2013 May;20(5):581–9.

111. Gruber S, Minarikova L, Pinker K, Zaric O, Chmelik M, Strasser B, et al. Diffusion-weighted imaging of breast tumours at 3 Tesla and 7 Tesla: a comparison. Eur Radiol. 2016 May;26(5):1466–73.

112. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. Magn Reson Med. 2007 Dec;58(6):1182–95.

113. Shi F, Cheng J, Wang L, Yap P-T, Shen D. Super-Resolution Reconstruction of Diffusion-Weighted Images Using 4D Low-Rank and Total Variation. In: Fuster A, Ghosh A, Kaden E, Rathi Y, Reisert M, editors. Computational Diffusion MRI [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2017 Mar 29]. p. 15–25. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-28588-7_2

114. Plenge E, Poot DHJ, Bernsen M, Kotek G, Houston G, Wielopolski P, et al. Super-resolution methods in MRI: Can they improve the trade-off between resolution, signal-to-noise ratio, and acquisition time? Magn Reson Med. 2012 Dec;68(6):1983–93.

115. Greenspan H, Oz G, Kiryati N, Peled S. MRI inter-slice reconstruction using super-resolution. Magn Reson Imaging. 2002;20(5):437–446.

116. Peled S, Yeshurun Y. Superresolution in MRI: application to human white matter fiber tract visualization by diffusion tensor imaging. Magn Reson Med. 2001;45(1):29–35.

117. Peeters RR, Kornprobst P, Nikolova M, Sunaert S, Vieville T, Malandain G, et al. The use of super-resolution techniques to reduce slice thickness in functional MRI. Int J Imaging Syst Technol. 2004;14(3):131–8.

118. Greenspan H. Super-Resolution in Medical Imaging. Comput J. 2008 Feb 19;52(1):43–63.

119. Odille F, Bustin A, Liu S, Chen B, Vuissoz P-A, Felblinger J, et al. Isotropic 3D cardiac cine MRI allows efficient sparse segmentation strategies based on 3D surface reconstruction. Magn Reson Med. 2017;

120. Shilling RZ, Robbie TQ, Bailloeul T, Mewes K, Mersereau RM, Brummer ME. A Super-Resolution Framework for 3-D High-Resolution and High-Contrast Imaging Using 2-D Multislice MRI. IEEE Trans Med Imaging. 2009 May;28(5):633–44.

121. Scherrer B, Gholipour A, Warfield SK. Super-resolution reconstruction to increase the spatial resolution of diffusion weighted images from orthogonal anisotropic acquisitions. Med Image Anal. 2012 Oct;16(7):1465–76.

122. Van Steenkiste G, Jeurissen B, Veraart J, den Dekker AJ, Parizel PM, Poot DHJ, et al. Super-resolution reconstruction of diffusion parameters from diffusion-weighted images with different slice orientations: SRR of Diffusion Parameters. Magn Reson Med. 2016 Jan;75(1):181–95.

123. Odille F, Bustin A, Chen B, Vuissoz P-A, Felblinger J. Motion-Corrected, Super-Resolution Reconstruction for High-Resolution 3D Cardiac Cine MRI. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, Frangi AF, editors. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2017 Mar 28]. p. 435–42. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4_52

124. CERQUEDA O. Reconstruction 3D en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à l'aide de techniques super-résolution. :52.

125. Blanchet G, Moisan L. An explicit sharpness index related to global phase coherence. In: Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), 2012 IEEE International Conference on [Internet]. IEEE; 2012 [cited 2017 Mar 28]. p. 1065–1068. Available from: http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/6288070/

126. Setsompop K, Gagoski BA, Polimeni JR, Witzel T, Wedeen VJ, Wald LL. Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging with reduced g-factor penalty. Magn Reson Med. 2012 May;67(5):1210–24.

127. Bustin A, Ferry P, Codreanu A, Beaumont M, Liu S, Burschka D, et al. Impact of denoising on precision and accuracy of saturation-recovery-based myocardial $T_1$ mapping: Myocardial $T_1$ Mapping Denoising. J Magn Reson Imaging. 2017 Nov;46(5):1377–88.

128. Maya Delbany, Bustin A, POUJOL J, Thomassin-Naggara I, Felblinger J, Vuissoz P-A, et al. One-millimeter isotropic breast DWI: evaluation of a super-resolution strategy in terms of signal-to-noise ratio, sharpness and apparent diffusion coefficient. Magn Reson Med. In press;

129. Tagliafico A, Rescinito G, Monetti F, Villa A, Chiesa F, Fisci E, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the normal breast: reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient at 3.0 T. Radiol Med (Torino). 2012 Sep;117(6):992–1003.

130. Liu C, Liang C, Liu Z, Zhang S, Huang B. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in evaluation of breast lesions: Comparison with conventional DWI. Eur J Radiol. 2013 Dec;82(12):e782–9.

131. Bergstra J, Bengio Y, BERGSTRA J, BENGIO Y. Random Search for Hyper-Parameter Optimization. :25.

132. Filli L, Ghafoor S, Kenkel D, Liu W, Weiland E, Andreisek G, et al. Simultaneous multi-slice readout-segmented echo planar imaging for accelerated diffusion-weighted imaging of the breast. Eur J Radiol. 2016 Jan;85(1):274–8.

133. Keenan KE, Wilmes LJ, Aliu SO, Newitt DC, Jones EF, Boss MA, et al. Design of a breast phantom for quantitative MRI: Design of a Breast Phantom. J Magn Reson Imaging. 2016 Sep;44(3):610–9.

134. Granlund KL, Staroswiecki E, Alley MT, Daniel BL, Hargreaves BA. High-resolution, three-dimensional diffusion-weighted breast imaging using DESS. Magn Reson Imaging. 2014 May;32(4):330–41.

135. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. Eur Radiol. 2007 Sep 14;17(10):2646–55.

136. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, et al. Diffusion-weighted Imaging of the Breast: Principles and Clinical Applications. RadioGraphics. 2011 Jul;31(4):1059–84.

137. Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME, Kong CY, Lowry KP, Halpern EF, et al. Cost-effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers: Cost-Effectiveness of BRCA Screening. Cancer. 2013 Mar 15;119(6):1266–76.

138. Lee CH. Annual Screening Strategies in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers: A Comparative Effectiveness Analysis. Breast Dis Year b Q. 2013 Jan;24(1):41–2.

139. Jones SR, Carley S, Harrison M. Calculate your own sample size [Internet]. 2003. Available from: https://fr.slideshare.net/drtamil/9-calculate-samplesize-for-diagnostic-study

**Résumé :** L'imagerie pondérée en diffusion (DWI) représente un outil prometteur pour augmenter la spécificité de l'IRM mammaire en vue du dépistage du cancer du sein. L'épaisseur de coupe pour une acquisition ayant un rapport signal sur bruit suffisant et couvrant les seins dans un temps compatible avec un examen clinique, reste égale ou supérieur à 3 mm, limitant la possibilité de dépistage.

Dans ce travail, une méthode DWI isotrope a été développée pour obtenir des images haute résolution isotropes (1x1x1 mm3) couvrant entièrement les seins. Ces images sont obtenues en combinant : (i) une séquence à train de lecture segmenté (rs-EPI) qui correspond à plusieurs segments de lecture EPI avec écho navigation, permettant d'obtenir de hautes résolutions dans le plan, (ii) une stratégie de super-résolution (SR) consistant à acquérir trois jeux de données avec des coupes épaisses (3 mm) et des décalages de 1 mm dans le sens de coupe entre chaque acquisition et (iii) une méthode de reconstruction dédiée pour obtenir des données isotropes 1x1x1 mm3.

Plusieurs schémas de reconstruction basés sur différentes régularisations ont été étudiés. La SR proposée a été comparée aux acquisitions natives de 1x1x1 $mm^3$ sans algorithme SR sur huit sujets sains et des fantômes synthétiques. Pour valider la méthode SR, nous avons utilisé plusieurs méthodes : des simulations Monte Carlo, des mesures de SNR et des métriques de netteté et enfin le coefficient de diffusion apparent (ADC). Ces validations ont aussi été confirmées par des mesures expérimentales sur fantômes contenant des objets de dimensions et diffusion calibrées. Un nouveau protocole de recherche clinique est proposé pour évaluer l'efficacité de la séquence de diffusion à haute résolution sur le dépistage d'un cancer mammaire, dans le but de remplacer la séquence de perfusion avec injection de produit de contraste utilisée en IRM mammaire.

**Mots clefs :** Imagerie par résonance magnétique mammaire; cancer du sein; diffusion (rs-EPI); reconstruction super-résolution.

**Abstract:** Diffusion-weighted imaging (DWI) is a promising tool to increase the specificity of MRI for breast cancer screening. However, the field of view covering the breasts makes the DWI at high resolution difficult and the images obtained have low signal-to-noise ratios (SNR). The current DWI techniques are limited by the spatial resolution, mainly a slice thickness greater than or equal to 3 mm.

In this work, an isotropic DWI method was developed to obtain high resolution isotropic images (1x1x1 mm3) covering the entire breast. These images are obtained by combining: (i) a readout-segmented DW-EPI sequence (rs-EPI), with several segments of k-space and echo navigator providing high in-plane resolution, (ii) a super-resolution (SR) strategy, which consists of acquiring three datasets with thick slices (3 mm) and 1mm-shifts in the slice direction, (iii) and combining them into a 1x1x1 mm3 dataset using a dedicated reconstruction. Several SR reconstruction schemes were investigated, based on different regularizations. The proposed SR strategy was compared to native 1x1x1 mm3 acquisitions (i.e. with 1 mm slice thickness) on eight healthy subjects, and synthetics phantoms. To validate the SR method, we used several methods: Monte Carlo simulations, SNR measurements and sharpness metrics, the apparent diffusion coefficient (ADC) values in normal breast tissue and breast diffusion/resolution phantom were also compared. A new clinical research protocol is proposed to evaluate the effectiveness of the high resolution diffusion sequence on breast cancer screening. The aim of this protocol is to replace the contrast-enhanced perfusion by the diffusion sequence for screening.

**Keywords**: Breast magnetic resonance imaging; breast cancer; diffusion (rs-EPI); super-resolution reconstruction.