UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES

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 bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BioSE

ECOLE DOCTORALE BioSE
BIOLOGIE, SANTÉ et son ENVIRONNEMENT
ED 266

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE DE LORRAINE

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

par **Robin DRAVENY**

Étude de la fonction placentaire chez la femme par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

Soutenue le 15 décembre 2021

Membres du jury :

Rapporteurs :	**Mme Florence FRANCONI**	**Ingénieure de Recherche, Université d'Angers**
	M. Patrice PÉRAN	**Directeur de Recherche, Université Toulouse III Paul Sabatier**
Examinateurs :	**Mme Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**	**Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière, CHRU de Lille**
	M. Jean-Christophe PERRIN	**Maître de Conférences, Université de Lorraine, Nancy, Président du jury**
	M. Olivier MOREL	**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Lorraine, Nancy, Directeur de thèse**
	Mme Marine BEAUMONT	**Ingénieure Hospitalier, CHRU de Nancy, Co-directrice de thèse**
Invité :	**M. Matthieu LEPETIT-COIFFÉ**	**Responsable des partenariats scientifiques et cliniques, Siemens Healthcare SAS, Saint-Denis**

Laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle - INSERM U1254
CHRU de Nancy Brabois, Bâtiment Recherche,
Rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BioSE

ECOLE DOCTORALE BioSE
BIOLOGIE, SANTÉ et son ENVIRONNEMENT
ED 266

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE DE LORRAINE

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

par **Robin DRAVENY**

Étude de la fonction placentaire chez la femme par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

Soutenue le 15 décembre 2021

Membres du jury :

Rapporteurs :	**Mme Florence FRANCONI**	**Ingénieure de Recherche, Université d'Angers**
	M. Patrice PÉRAN	**Directeur de Recherche, Université Toulouse III Paul Sabatier**
Examinateurs :	**Mme Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**	**Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière, CHRU de Lille**
	M. Jean-Christophe PERRIN	**Maître de Conférences, Université de Lorraine, Nancy, Président du jury**
	M. Olivier MOREL	**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Lorraine, Nancy, Directeur de thèse**
	Mme Marine BEAUMONT	**Ingénieure Hospitalier, CHRU de Nancy, Co-directrice de thèse**
Invité :	**M. Matthieu LEPETIT-COIFFÉ**	**Responsable des partenariats scientifiques et cliniques, Siemens Healthcare SAS, Saint-Denis**

Laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle - INSERM U1254
CHRU de Nancy Brabois, Bâtiment Recherche,
Rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE

Remerciements

Je tiens à adresser des remerciements, autant que faire se peut, à l'ensemble des personnes qui ont gravité autour de cette thèse, que ce soit de près ou de loin.

À Mme Marine BEAUMONT, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de celui-ci. Ces quelques lignes sont l'occasion de souligner la qualité de ton encadrement, sur le plan humain et sur le plan scientifique. Je t'en suis reconnaissant, et je peux dire que j'ai grandement apprécié travailler avec toi.

À M. Olivier MOREL, d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci de m'avoir introduit aux problématiques cliniques en gynécologie-obstétrique. Ça a été très enrichissant pour moi de bénéficier de ton regard de clinicien. Un grand merci notamment de m'avoir donné l'occasion d'assister à une intervention chez une patiente présentant un PAS. Ça m'a permis d'avoir un aperçu concret des problématiques liées à ces pathologies de la grossesse, et j'espère que ça se ressent dans ce manuscrit de thèse.

À M. Jacques FELBLINGER, pour m'avoir accueilli au sein de ton laboratoire. Merci d'avoir eu une oreille attentive lorsque des doutes liés au déroulement de mon doctorat sont apparus, et de m'avoir permis de changer de sujet de thèse au bon moment. Ça m'a permis de mieux m'épanouir au sein du laboratoire, j'en suis convaincu. Merci de m'avoir accompagné dans ce sens.

À M. Freddy ODILLE et M. Pierre-André VUISSOZ, pour votre accompagnement lors de mes premiers pas au laboratoire IADI.

À M. Matthieu LEPETIT-COIFFÉ et M. Christian BERT, d'avoir contribué au bon déroulement de ce doctorat en ce qui concerne le partenariat industriel avec Siemens Healthineers. Merci notamment pour le financement des congrès, et pour la prolongation de quelques mois de la thèse, permettant sa conclusion dans de bonnes conditions.

À M. Khalid AMBARKI, pour ton implication dans le projet et pour ta sympathie. Tu as été mon interlocuteur principal de chez Siemens Healthineers sur le plan scientifique, et nos échanges m'ont aidé à avancer tout au long du doctorat.

À M. Benjamin LEMASSON et M. Jean-Christophe PERRIN, d'avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse, et de m'avoir apporté de cette manière un appui extérieur pendant ce doctorat.

À Mme Julie POUJOL, pour m'avoir fait connaître le laboratoire IADI pour la première fois, et pour m'avoir aidé à l'intégrer.

À M. Olivier GIRARD du CEMEREM à Marseille, pour m'avoir encadré lors de mon stage de fin d'études d'école d'ingénieur. Ça a été mon premier contact avec la recherche en IRM. Merci pour ta grande pédagogie et ta sympathie. C'est lors de ce stage qu'est née mon envie de poursuivre l'aventure autour de l'IRM. Je remercie aussi bien sûr les autres membres de l'équipe ihMT (*inhomogeneous Magnetization Transfer*) du CEMEREM : Samira MCHINDA, Valentin PREVOST, Victor DE CARVALHO, qui ont aussi grandement alimenté mon envie de poursuivre l'aventure en IRM à la suite de cette expérience marseillaise.

À Mme Charline BERTHOLDT et à Mme Claire BANAZIAK, pour la mise en place du protocole clinique DIANE, et pour votre appui lors du déroulement de celui-ci.

À Mme Céline FOURNIER et à Mme Caroline DIOT, pour l'excellent appui administratif dont j'ai bénéficié grâce à vous.

Plus largement, c'est l'intégralité des membres du laboratoire IADI et du CIC-IT que je souhaite remercier, puisque chacun à sa manière contribue au bon fonctionnement du laboratoire dans son ensemble, ce qui m'a permis de travailler dans de bonnes conditions sur mon projet de recherche. En particulier, je remercie chaleureusement Damien HUSSON, Gabriela HOSSU, Fabienne ANTOINE, Agnès BASILE, Yohan DAMAS, Guillaume DROUOT, Emilien MICARD, Marc FAUVEL, Bailiang CHEN, Claire DESSALLE, Aboubaker CHERIFI, Karyna ISAIEVA, Nicolas WEBER, Z'hor RAMDANE-CHERIF, Pauline LEFEBVRE, Julien OSTER, Matthieu DOYEN.

Puis, je tiens à remercier du fond du cœur les doctorants qui m'ont accompagné pendant ces presque quatre ans. Nous avons mené cette aventure en parallèle, avec une période en commun au laboratoire plus ou moins longue, mais toujours avec des moments partagés allant parfois bien au-delà de la thèse, moments pendant lesquels vous êtes devenus pour moi de véritables amis. Un grand merci donc à Anne-Lise LE BARS, Paul SOULLIÉ, Jean-Sébastien LOUIS, Benjamin ROUSSEL, Roman FENIOUX, Gaëlle AMBROISE, Timothée ZARAGORI, Julien SALVADORI, Alexandra CLÉMENT. Un grand merci aussi à Luca FANTIN, Martin DOGUET, Pierre AUBLIN, Mously DIAW, Zhongzheng HE, Auxence NGREMMADJI, qui sont arrivés plus récemment au laboratoire et que j'ai donc moins eu le temps d'apprendre à connaître, mais

avec qui les moments partagés étaient déjà excellents. J'espère donc que les occasions se présenteront de nouveau par la suite. Enfin, un remerciement spécial pour Coralie BRINGTOWN. Tu rayonnes à toi seule bien plus fort que le soleil de Lorraine (qui est pourtant déjà bien présent, même si j'aime à m'en plaindre de temps en temps), merci pour cette lumière qui te caractérise bien.

Je souhaite aussi remercier les stagiaires qui ont participé à la vie du laboratoire le temps de leur présence, et qui ont à chaque fois amené un vent d'air frais, ce qui contribue aussi grandement au bon fonctionnement d'un laboratoire de recherche. J'adresse en particulier mes remerciements à Cyrielle CHAUMONT, pour les quatre mois de travail que tu as fourni lors de ton stage. C'était le premier stage que j'encadrais, et ça a été une expérience très enrichissante pour moi.

Enfin, je tiens à remercier vivement ma famille et mes amis.
À mes parents, Philippe et Marie, pour votre soutien. Je me sens chanceux du fort lien qu'on a su entretenir au fil des années. Merci de m'avoir accepté comme colocataire lors du premier confinement lié à la crise sanitaire, ça a été un lieu de travail très joyeux pour ces quelques semaines. À ma sœur Léa, mon beau-frère Matthieu, mon neveu Mahé et ma nièce Norah, je vous aime fort.
Un grand merci également à mes colocataires nancéiens, avec qui j'ai partagé la vie de tous les jours lors de ce doctorat. Merci donc à Angèle, Solène, Maxime, Marion et Alexandre d'avoir été de fabuleux compagnons du quotidien.
Et pour finir, un grand merci à mes amis, que notre rencontre ait eu lieu à Nancy ou qu'elle fut antérieure, j'espère que les moments à venir en votre compagnie seront toujours aussi joyeux.

Merci à chacun d'entre vous.

Résumé

Les pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires telles que le Retard de Croissance Intra-Utérin et la Pré-éclampsie, ou encore les troubles du spectre du placenta Accreta (PAS) sont associées à d'importantes morbi-mortalité fœtales et maternelles. Pour le dépistage de ces pathologies, l'échographie 2D a atteint ses limites avec une sensibilité et une spécificité basses. L'IRM, quant à elle, permet de fournir des informations morphologiques et fonctionnelles variées avec une bonne résolution spatiale, ce qui en fait un outil de choix pour l'exploration de la fonction placentaire. De plus, cet examen est non invasif et peut être réalisé en cours de grossesse sans injection de produit de contraste, et à l'exclusion du premier trimestre par principe de précaution. L'objectif est alors d'étudier des paramètres qui se révéleraient pertinents pour le dépistage de ces pathologies, obtenus par différentes techniques IRM non-injectées, permettant de mieux caractériser et quantifier la fonction placentaire. En particulier, il semble judicieux dans ce contexte clinique d'utiliser des techniques délivrant une information (idéalement quantitative) sur la perfusion placentaire et/ou l'oxygénation placentaire.

Dans ces travaux, nous nous sommes notamment intéressés à la technique IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*) pour obtenir une information sur la perfusion placentaire, et à la mesure des temps de relaxation T2 et T2* qui sont le reflet de l'oxygénation placentaire, avec l'objectif d'établir un protocole d'acquisition IRM approprié dans le contexte du dépistage des PAS, et de l'évaluer dans le cadre du protocole clinique DIANE (Dépistage par Irm des Anomalies d'adhésioN placEntaire) mis en place avec le CIC-IT de Nancy. Dans un premier temps, des données précliniques obtenues chez la lapine gestante ont été analysées afin de mettre en avant l'intérêt d'une mesure des temps de relaxation T2 et T2* dans le placenta. Une étude a ensuite été menée sur fantôme et sur volontaires sains en dehors de la grossesse, afin de comparer différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne compatibles avec une utilisation clinique. Enfin, un protocole d'acquisition IRM pour l'imagerie du placenta dédié au contexte des PAS a été mis en place, et a commencé à être évalué sur les premières volontaires du protocole clinique DIANE.

MOTS-CLÉS

IRM placentaire ; IRM quantitative ; Perfusion placentaire ; Oxygénation placentaire ; Dépistage ; Pathologies de la grossesse

Abstract

Pathologies of pregnancy associated with placental dysfunctions such as Intra-Uterine Growth Restriction and Pre-Eclampsia, or also Placenta Accreta Spectrum (PAS) disorders are responsible of an important morbidity-mortality of the mother and/or the fetus. 2D ultrasound has reached its limits for the detection of these pathologies, with a low sensitivity and specificity. Regarding MRI, it provides various morphological and functional information with a high spatial resolution, making it a very promising technique to explore placental function. Furthermore, MRI is non-invasive and can be performed during pregnancy without injection of contrast agent, and excluding the first trimester according to precautionary principle. The aim is to study potentially relevant parameters for the screening of these pathologies, obtained by different non-injected MRI techniques, to better characterize and quantify placental function. In this clinical context, techniques providing quantitative information on placental perfusion and/or oxygenation are of particular interest.

In this research work, we focus on the technique IVIM (Intra-Voxel Incoherent Motion) to obtain an information on placental perfusion, and on the measurement of relaxation times T2 and T2* which are the reflect of placental oxygenation, with the purpose to propose an appropriate MRI acquisition protocol in the context of screening of PAS disorders, and to assess it within the clinical protocol DIANE (MRI screening of Placenta Accreta Spectrum disorders) established with the CIC-IT, Nancy. As a first step, preclinical data obtained on pregnant rabbits have been analyzed to underline the interest of T2 and T2* measurement in the placenta. Then, a study on phantom and on non-pregnant healthy volunteers have been conducted, in order to compare different T2 quantification strategies in the abdominal-pelvic region for clinical use. Finally, an MRI acquisition protocol for placenta imaging dedicated to PAS disorders has been established, and has been optimized on the first volunteers of the clinical protocol DIANE.

KEYWORDS

Placental MRI; Quantitative MRI; Placental perfusion; Placental oxygenation; Screening; Pathologies of pregnancy

Table des matières

Remerciements i

Résumé v

Abstract vii

Table des matières ix

Liste des figures xiii

Liste des tableaux xxi

Liste des notations et abréviations xxiii

Introduction générale 1

Liste des publications et communications 5

PARTIE I : Prérequis, concepts fondamentaux 7

Chapitre 1 : Placenta humain et pathologies de la grossesse d'origine placentaire 8

I.1.1. Le placenta humain 8

I.1.2. Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) et Pré-éclampsie (PE) 12

I.1.2.1. Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) 12

I.1.2.2. Pré-éclampsie (PE) 15

I.1.2.3. Hypothèses physiopathologiques 16

I.1.3. Les Anomalies d'Adhérence ou d'Invasion Placentaire (AAP ou AIP) 19

I.1.3.1. Utérus gravide 19

I.1.3.2. Troubles du spectre du placenta accreta (PAS) 20

I.1.3.3. Hypothèses physiopathologiques 24

Chapitre 2 : Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du Placenta 26

I.2.1. Considérations spécifiques de *safety* IRM chez la femme enceinte.....26

I.2.2. Quelques notions générales autour de l'IRM.....33

I.2.3. Imagerie fonctionnelle du placenta par IRM.....37

I.2.3.1. IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*).....38

I.2.3.2. ASL (*Arterial Spin Labeling*).....44

Chapitre 3 : Imagerie de l'oxygénation placentaire 51

I.3.1. Effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) et temps de relaxation T2*.....51

I.3.2. Temps de relaxation T2* / T2 / T2' 57

I.3.3. Mesures des temps de relaxation T2 / T2* / T2' dans le placenta.....60

I.3.3.1. Temps de relaxation T2* et T2 du placenta 60

I.3.3.2. Changement des temps de relaxation T2 / T2* / T2' du placenta chez la lapine lors de la gestation 62

PARTIE II : Relaxométrie T2 en région abdomino-pelvienne.....71

Chapitre 1 : Relaxométrie T2.....72

II.1.1. Séquence SE, acquisitions répétées en faisant varier le TE (*Gold Standard*).....73

II.1.2. Séquence MESE (*Multi Echo Spin Echo*) 77

II.1.3. MARTINI (*Model-based Accelerated Relaxometry by Iterative Non-linear Inversion*) et GRAPPATINI 84

II.1.4. Séquence TSE radiale avec reconstruction *Tiered Echo Sharing* 86

II.1.5. Séquence SE-EPI, acquisitions répétées en faisant varier le $TEeff$ 92

II.1.6. T2-prep.....94

II.1.7. Séquence DESS (*Dual Echo in the Steady State*).....97

Chapitre 2 : Comparaison de différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne 103

II.2.1. Matériels et méthodes 105

II.2.2. Résultats 108

II.2.3. Discussions 114

II.2.4. Conclusion 120

PARTIE III : Imagerie du placenta par IRM dans le contexte des PAS 123

Chapitre 1 : Protocole clinique DIANE (Dépistage par IRM des anomalies d'adhésion placentaire) 124

III.1.1. Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) 124

III.1.2. Design de l'étude 126

III.1.3. Objectifs du protocole clinique DIANE 129

Chapitre 2 : Mise en place du protocole d'acquisition IRM du placenta 130

III.2.1. Spécificités du protocole d'acquisition IRM chez la femme enceinte 130

III.2.2. Cartographies T2 et T2* du placenta 134

III.2.3. Mise en place de la technique IVIM 137

Chapitre 3 : Résultats préliminaires de l'étude DIANE 144

Conclusions et perspectives 151

Annexe 1 : Questionnaire sur le ressenti de l'examen IRM 157

Annexe 2 : Fiche technique – protocole d'acquisition IRM du placenta 159

Références 163

Liste des figures

Figure 1 : Vue d'ensemble du placenta humain. Observation macroscopique de la face fœtale et de la face maternelle. Encadré noir : zoom sur un lobule en figure suivante. A partir d'une image issue de MedlinePlus [https://medlineplus.gov/ency/imagepages/17010.htm]. 9

Figure 2 : Zoom sur un lobule placentaire. Vue schématique. A partir d'une image issue de [https://www.researchgate.net/publication/299465259_The_accumulation_of_glutamate_in_the_placental_syncytiotrophoblast_as_a_driver_of_membrane_transport]. 10

Figure 3 : Vue schématique des circulations sanguines fœtales et maternelles. Image issue de [15].....11

Figure 4 : Courbe de référence de poids fœtal 2014 proposée par le Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF). Image issue du site du CFEF [https://www.cfef.org/boite_a_outils/courbes.php]. 13

Figure 5 : Illustration des considérations autour des termes RCIU et PAG. Inspiré d'une figure issue de [28]. 14

Figure 6 : Hypothèse physiopathologique de la PE et/ou du RCIU - remodelage insuffisant des artères spiralées maternelles par défaut d'invasion trophoblastique au 1er trimestre. A partir d'une image issue de [38].....17

Figure 7 : Hypothèse physiopathologique du RCIU - développement anormal de l'arbre villositaire fœtal. A partir d'une image issue de [39].....18

Figure 8 : Deux cas de RCIU : un présentant un développement normal des villosités et un présentant une hypoplasie villositaire distale lors de l'examen histologique du placenta. A partir d'une figure issue de [43].....19

Figure 9 : Schéma représentant un utérus non-gravide à gauche et un utérus gravide (pour une grossesse saine) à droite. A partir d'une figure issue de [37].....20

Figure 10 : Troubles du spectre du placenta accreta (PAS) et illustration schématique de ses différents grades. A partir d'une figure issue de [47]. 22

Figure 11 : Représentation schématique de l'hypothèse physiopathologique des PAS. A partir d'une image issue de [48].....25

Figure 12 : Atténuation [en dB] du bruit in utero (en orange) par rapport à l'air (en gris) en fonction de la fréquence [en kHz]. Le bruit interne de la mère (respiration, fonction intestinale, système cardiovasculaire) est représenté en bleu. Image issue de [63]. 29

Figure 13 : Two-port RF shimming, schéma explicatif. Image issue de [70]. 31

Figure 14 : Chronogramme d'une séquence SE, avec trajectoire dans l'espace-k correspondant au gradient d'encodage de phase surligné en rouge. Acquisition ligne par ligne pour une coupe choisie avec le gradient de sélection de coupe. Image issue de la thèse de Pauline Lefebvre (Soulet) [74].....34

Figure 15 : Chronogramme d'une séquence GRE, avec trajectoire dans l'espace-k correspondant au gradient d'encodage de phase surligné en rouge. Acquisition ligne par ligne pour une coupe choisie avec le gradient de sélection de coupe. Image issue de la thèse de Pauline Lefebvre (Soulet) [74].....34

Figure 16 : Illustration du concept d'encodage spatial du signal RMN par l'utilisation de gradients de champ magnétique. A partir de figures issues de [75]. 36

Figure 17 : Illustration de la technique PGSE, appelée aussi méthode de Stejskal et Tanner, avec les gradients d'encodage de diffusion. Image issue de [80].....38

Figure 18 : Différentes approches possibles pour le marquage du sang artériel avec la technique ASL. A partir de figures issues de [102].....44

Figure 19 : Vue d'ensemble de la technique ASL pour l'évaluation de la perfusion cérébrale. Le volume d'acquisition est représenté en bleu, et la zone de marquage du sang artériel apparaît en rouge. Figure issue de [108].....47

Figure 20 : Définition du plan de marquage du sang artériel (en rouge) au niveau de la bifurcation aortique pour la technique pCASL appliquée au placenta. Le volume à imager est représenté en jaune, et l'acquisition est réalisée avec un module de lecture 3D GRASE. Figure issue de [113]. 49

Figure 21 : Composants du sang [source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Hématocrite] → Globules rouges (aspect en microscopie électronique à balayage) [source : http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie15/site/html/iconographie.html] → Représentation d'une hémoglobine. Zoom sur un des 4 hèmes → Mise en évidence de l'atome de fer fixateur d'oxygène [source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Hémoglobine]. 52

Figure 22 : Ordres de grandeur du paramètre $pO2$ (en $mmHg$) rencontrés au niveau des circulations placentaires fœtale et maternelle. Image issue de [122]. 53

Figure 23 : Décomposition du vecteur aimantation à un instant donné en une composante longitudinale et une composante transverse. Image issue d'un support Siemens sur les notions de base de la résonance magnétique nucléaire. 57

Figure 24 : Séquence SE - illustration des concepts de pertes de cohérence de phase irréversibles liées aux interactions spin-spin (relaxation $R2$) et des pertes de cohérence de phase réversibles liées aux inhomogénéités locales de champ magnétique (relaxation $R2'$). Inspirée d'une figure issue de [144]. 59

Figure 25 : A gauche, évolution du temps de relaxation T2* du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 1,5T (n = 24 volontaires, résultats issus de [139]). A droite, évolution du temps de relaxation T2* du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 3T (n = 84 volontaires, résultats issus de [137]). 60

Figure 26 : A gauche, évolution du temps de relaxation T2* du placenta en fonction de l'AG à 1,5T (n = 49 grossesses physiologiques / n = 13 grossesses présentant un RCIU, résultats issus de [136]). A droite, évolution du temps de relaxation T2* du placenta en fonction de l'AG à 3T (n = 22 grossesses physiologiques / n = 2 grossesses avec PE, résultats issus de [141]). 61

Figure 27 : A gauche, évolution du temps de relaxation T2 du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 1,5T (n = 27 volontaires, résultats issus de [148]). A droite, évolution des temps de relaxation T1 et T2 du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 1,5T (n = 29 volontaires, résultats issus de [146]). 62

Figure 28 : Image IRM anatomique (pondérée T2) d'un utérus gravide de lapine acquise dans le cadre du protocole IMPALA. Zoom sur une unité composée d'un fœtus associé à son placenta. L'image de gauche est issue de [http://vetopsy.fr/developpement/periode-prenatale-stimulations-foetus.php]. 63

Figure 29 : Cartographies T2 / T2* / T2' obtenues pour un placenta chez la lapine à AG = 21 jours et AG = 28 jours (protocole IMPALA). Les valeurs de T2 / T2* / T2' pour les voxels de la ROI (c'est-à-dire du placenta) sont superposées sur une image anatomique. 64

Figure 30 : Comparaison des temps de relaxation T2 / T2* / T2' du placenta chez la lapine à AG = 21 jours et AG = 28 jours (n = 5 placentas).....65

Figure 31 : Présentation du fantôme utilisé pour la comparaison des différentes techniques de quantification du temps de relaxation T2. A gauche, il s'agit d'une image IRM pondérée T2

acquise sur le fantôme en orientation coronale, permettant d'observer les différents tubes numérotés de 1 à 13 avec les valeurs théoriques correspondantes de T1 et T2 (à 3T et à 21°C) dans le tableau ci-contre. 73

Figure 32 : Ajustement des données au modèle (fit) pour un voxel du tube n°7 du fantôme ($T2 = 102ms$ / $T1 = 555ms$). $N = 8$ acquisitions avec la séquence SE, pour des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms. Ici on a représenté à titre d'exemple les images brutes avec différentes pondération T2 pour 6 valeurs de TE. Les résultats issus du fit (paramètres $T2$ et $S0$, ainsi que le coefficient de détermination R^2) pour ce voxel apparaissent dans l'encadré noir en bas à gauche. 75

Figure 33 : Résultats issus du fit réalisé voxel à voxel pour les différents tubes du fantôme. Les résultats obtenus correspondent aux cartographies des paramètres $T2$ et $S0$, ainsi que la cartographie du coefficient de détermination R^2. Les valeurs pour les voxels d'intérêt sont superposées sur une image pondérée T2.....76

Figure 34 : Principe de la séquence MESE, caractérisée par l'envoi de plusieurs impulsions RF de refocalisation (180°) successives à la suite d'une seule impulsion RF d'excitation (90°), permettant de générer les différents échos en un seul TR. Image issue de [160]. 77

Figure 35 : Comparaison des fits obtenus pour un voxel du tube n°7 du fantôme (T2 = 102ms, le même que pour la Figure 32) avec différentes techniques : la technique Gold Standard / la séquence MESE en conservant tous les échos / la séquence MESE en écartant le 1er écho / la séquence MESE en ne conservant que les échos pairs. L'acquisition des données avec la séquence MESE a été réalisée avec des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms ($ETL = 30$ échos avec un espace inter-échos $\Delta TE = 10ms$) et le TR est toujours de 5000ms, comme pour le Gold Standard.....79

Figure 36 : Diagramme EPG pour une séquence comportant 3 impulsions RF quelconques espacées de manière irrégulière. Image issue de [162]. 81

Figure 37 : Fit obtenu avec le modèle SEPG pour le voxel d'intérêt du tube n°7 du fantôme (T2 = 102ms, le même que pour la Figure 32). La toolbox StimFit a été utilisée pour générer ces résultats. L'acquisition des données avec la séquence MESE a été réalisée avec des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms ($ETL = 30$ échos avec un espace inter-échos $\Delta TE = 10ms$) et le TR est toujours de 5000ms, comme pour le Gold Standard. 82

Figure 38 : Acquisition sous-échantillonnée par blocs pour la séquence MESE, avec un facteur d'accélération $AF = 3$ à gauche, et $AF = 4$ à droite. La séquence MESE est constituée de 9 échos par TR ici (les 9 espaces-k correspondant sont alignés en abscisse), avec une taille de

matrice 24x24 (les 24 lignes d'encodage de phase par espace-k sont représentées en ordonnée, et la direction d'encodage de lecture est orthogonale à la figure). Les lignes acquises sont affichées en noir, tandis que les lignes non acquises sont affichées en blanc. A partir d'une image issue de [165]. 84

Figure 39 : Séquence avec plusieurs impulsions RF de refocalisation (180°) successives à la suite d'une seule impulsion RF d'excitation (90°) - image du haut issue de [160]. Illustration schématique de la différence entre séquence TSE et séquence MESE. 86

Figure 40 : Chronogramme de la séquence SE radiale, avec acquisition des rayons dans un ordre séquentiel dans l'espace-k correspondant. Image issue de [168]. 88

Figure 41 : Exemples possibles pour l'ordre d'acquisition des rayons avec une séquence TSE radiale. Pour l'exemple, $ETL = 4$ et on montre l'acquisition des 4 premiers trains d'échos. L'ordre d'acquisition est représenté par le couple d'indices (i, j), avec i le numéro du train d'écho ($i \in 0; 3$) et j le numéro de l'écho ($j \in 0; 3$) au sein du $i$ème train d'écho. De gauche à droite : schéma d'acquisition séquentiel / schéma d'acquisition star / schéma d'acquisition bit-reversed. A partir d'une image issue de [169]. 89

Figure 42 : Schéma pour illustrer le principe de reconstruction Tiered Echo Sharing. L'exemple considère une séquence TSE radiale avec $ETL = 4$, et l'acquisition d'un jeu de données de 16 rayons correspondant à l'acquisition de 4 trains d'échos (c'est-à-dire une acquisition en 4 TR). L'espace-k est délimité en plusieurs cercles concentriques qui constituent différents étages (tier, en anglais). Plus on s'éloigne du centre, plus la contribution des échos des espaces-k voisins est importante, et permet de satisfaire les conditions d'échantillonnage de Nyquist. Inspirée d'une figure de [173]. 91

Figure 43 : Chronogramme de la séquence SE-EPI. Image issue de [168]. 93

Figure 44 : Représentation schématique de la technique T2-prep, reposant sur un module de lecture rapide single-shot (ici, séquence turboFLASH de chez Siemens), précédé par un module de préparation de l'aimantation pour rendre le signal sensible au T2. A partir de figures issues de [175]. 96

Figure 45 : Chronogramme de la séquence DESS. On visualise l'acquisition des signaux $S+$ et $S-$ au sein du même TR, correspondant respectivement aux chemins d'aimantation FISP et PSIF. A partir d'une figure issue de [189]. 99

Figure 46 : Déviation des valeurs de T2 estimées avec la séquence DESS, en fonction de l'angle de bascule utilisé et du temps de relaxation T1 du tissu d'intérêt. Image issue de [192]. 100

Figure 47 : Illustration de la technique de quantification T2 s'appuyant sur la séquence DESS avec des données obtenues sur le fantôme. Les paramètres d'acquisition suivants ont été utilisés pour la séquence DESS : $TR = 11{,}18ms$ / $TE = 3{,}56ms$ / $FA = 30°$. Pour l'information T1 a priori ($T1, est$), une cartographie T1 du fantôme a été générée en utilisant la technique DESPOT1 avec correction des inhomogénéités B1. 102

Figure 48 : Cartographies T2 obtenues sur le fantôme avec les différentes techniques sélectionnées. L'échelle utilisée pour représenter les valeurs de T2 va de 0 à 220ms. Les deux tubes écartés de l'analyse (tubes n°1 et 10) sont indiqués par une croix noire. 110

Figure 49 : Graphiques de concordance pour l'étude sur fantôme. La droite identité ($y = x$) est représentée par la ligne noire en trait plein. Les points correspondent à la valeur moyenne de T2 mesurée au sein de la ROI pour les différents tubes, et les barres d'erreur correspondent à l'écart-type au sein de la ROI. Les valeurs pour le tube central (tube présentant la plus petite valeur de T2 - triangle orange) apparaissent sur les graphiques pour les discussions à venir, mais ne sont pas considérées dans l'analyse.....110

Figure 50 : Étude de répétabilité sur le fantôme par la méthode de Bland et Altman pour les différentes techniques d'intérêt. La moyenne des valeurs de T2 (en ms) obtenues pour les deux acquisitions (intra-session) est affichée en abscisse, et la différence des valeurs est affichée en ordonnée. Une plus grande échelle en ordonnée a été utilisée pour la technique T2-prep uniquement - encadré rouge. 111

Figure 51 : Étude de reproductibilité (temporelle) sur le fantôme par la méthode de Bland et Altman pour les différentes techniques d'intérêt. La moyenne des valeurs de T2 (en ms) obtenues pour les deux sessions de mesure est affichée en abscisse, et la différence des valeurs est affichée en ordonnée. La technique T2-prep a été écartée de l'étude de reproductibilité car elle présentait déjà une très mauvaise répétabilité. 111

Figure 52 : Cartographies T2 in vivo obtenues chez un des volontaires avec les différentes techniques d'intérêt. L'échelle utilisée pour représenter les valeurs de T2 va de 0 à 100ms. 113

Figure 53 : Graphiques de concordance pour l'étude in vivo, toutes ROIs incluses. La technique SE-EPI a été considérée comme la technique de référence, à partir des résultats obtenus sur le fantôme. La droite identité ($y = x$) est représentée par la ligne noire en trait plein. 113

Figure 54 : Représentation sous forme de boîtes à moustache pour les mesures de T2 in vivo de l'analyse par techniques et par organes, avec un test ANOVA à deux facteurs sur mesures

répétées. Pour les tests de comparaison paire à paire, les p-values ont été ajustées par la méthode de correction de Bonferroni. 114

Figure 55 : Cartographies du R^2 (coefficient de détermination) obtenues sur le fantôme avec les différentes techniques sélectionnées. L'échelle utilisée pour représenter les valeurs de R^2 va de 0,95 à 1. Les deux tubes écartés de l'analyse (tubes n°1 et 10) sont indiqués par une croix noire. 117

Figure 56 : Déroulement complet de la recherche, comportant une phase interventionnelle (réalisation de l'IRM notamment), suivie d'une phase non-interventionnelle (collecte des données concernant l'accouchement, l'enfant à la naissance et le placenta). A partir d'une figure extraite du protocole rédigé par le CIC-IT de Nancy. 128

Figure 57 : Différence de la perfusion utéro-placentaire (mesurée par la technique DECIDE) et du flux sanguin dans les artères iliaques internes et dans la veine ombilicale (mesurée par IRM de contraste de phase) entre la position décubitus dorsal (en rouge) et la position décubitus latéral gauche (en bleu). Les paramètres pour lesquels une différence significative entre les 2 positions est observée sont affichés avec un astérisque. Les notations pour la technique DECIDE sont les mêmes que celles introduites dans la section I.2.3.1. Image issue de [203]. 132

Figure 58 : Illustration schématique de la valeur $bseuil$ [en s/mm²] à partir de laquelle les effets liés à la perfusion deviennent négligeables. A partir d'images issue de [208]. 137

Figure 59 : Combinaison des images (moyenne géométrique) pour les 3 directions orthogonales d'application des gradients de diffusion, pour 4 b-values différentes. 139

Figure 60 : Cartographies des paramètres D, f et $D*$ du modèle IVIM obtenues chez un volontaire sain en région abdomino-pelvienne avec la méthode de fit « multi-étapes » sur la ligne du haut et avec la méthode de fit non-linéaire à 3 paramètres sur la ligne du bas. 140

Figure 61 : Image anatomique (pondérée T2) obtenue avec la séquence HASTE dans une orientation « sagittale patiente ». On peut voir le fœtus, le placenta et la vessie notamment. 145

Figure 62 : Cartographies des temps de relaxation T2 et T2*. Les valeurs mesurées de T2 (respectivement T2*) dans une ROI couvrant le placenta sont superposées sur une image brute pondérée T2 (respectivement T2*). 146

Figure 63 : Cartographies des paramètres D, f et $D*$ du modèle IVIM. Les valeurs mesurées de ces paramètres dans une ROI couvrant le placenta sont superposées sur l'image $S0$ (b = 0 s/mm²). 147

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des différentes techniques sélectionnées pour la quantification du temps de relaxation T2. Les notations introduites dans le Chapitre 1 ont été conservées. 104

Tableau 2 : Paramètres d'acquisition utilisés pour l'étude sur fantôme. La notation « $TEstart$: d_TE : $TEend$ » correspond à la notation Matlab, c'est-à-dire « de $TEstart$ à $TEend$ avec un pas de d_TE ». 106

Tableau 3 : Paramètres d'acquisition utilisés pour l'étude in vivo. La notation « $TEstart$: d_TE : $TEend$ » correspond à la notation Matlab, c'est-à-dire « de $TEstart$ à $TEend$ avec un pas de d_TE ». 106

Tableau 4 : Synthèse des résultats obtenus sur fantôme pour les différentes techniques de quantification du temps de relaxation T2, issus des études de concordance, de répétabilité et de reproductibilité (temporelle). 109

Tableau 5 : b-values utilisées avec le nombre de NEX correspondant. Pour chaque b-value et chaque NEX, l'acquisition est répétée 3 fois en faisant varier la direction d'encodage de diffusion (3 directions orthogonales), excepté pour b = 0 s/mm² qui correspond à l'acquisition sans application des gradients d'encodage de diffusion.....139

Tableau 6 : Valeurs des paramètres D, f et $D*$ mesurées dans la ROI (moyenne $\pm$ écart-type) positionnée dans le foie chez un volontaire sain pour une session de test / re-test. Comparaison des méthodes de fit « multi-étapes » et fit non-linéaire à 3 paramètres. 141

Tableau 7 : Valeurs des paramètres D, f et $D*$ mesurées dans la ROI (moyenne $\pm$ écart-type) définie dans le foie chez un volontaire sain lors de la session de test / re-test. Comparaison du mode d'encodage de diffusion « orthogonal » et du mode d'encodage de diffusion « diagonale 3D », pour la méthode de fit « multi-étapes ». 142

Tableau 8 : b-values utilisées pour la technique IVIM appliquée au placenta avec le nombre de NEX correspondant. Pour chaque b-value et chaque NEX, l'acquisition est répétée 3 fois en faisant varier la direction d'encodage de diffusion (3 directions orthogonales), excepté pour b = 0 s/mm² qui correspond à l'acquisition sans application des gradients d'encodage de diffusion. 143

Tableau 9 : Valeurs des paramètres d'intérêt (moyenne $\pm$ écart-type) mesurées dans la ROI couvrant le placenta, définie sur les figures précédentes.....146

Liste des notations et abréviations

Environnement

ANRT	Association Nationale de la Recherche et de la Technologie
BioSE	Biologie, Santé, Environnement. École Doctorale (ED 266), Nancy
CIC-IT	Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique
CIFRE	Convention Industrielle de Formation par la Recherche
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
IADI	Laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle, INSERM U1254
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
UL	Université de Lorraine

Recherche clinique

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament (et des produits de santé)
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	*Case Report Form*. En français, Cahier d'Observation (CO)
DIANE	Dépistage par Irm des Anomalies d'adhésioN placEntaire (NCT04328532). Protocole clinique mis en place par le CIC-IT de Nancy
IMPALA	Apport de nouvelles techniques d'IMagerie dans l'évaluation de la Perfusion plAcentaire au cours de la gestation chez le Lapin. Protocole pré-clinique mis en place par le CIC-IT de Nancy
METHODO	Développements Méthodologiques pour l'IRM (NCT02887053). Protocole clinique mis en place par le CIC-IT de Nancy
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
VRB	Volontaires pour la Recherche Biomédicale (fichier national VRB)

Gynécologie-obstétrique

AAP / AIP	Anomalies d'Adhérence / d'Invasion Placentaire. On privilégiera l'appellation PAS qui est plus générique (voir ci-après)
AG	Age Gestationnel [en SA]
PAG	Petit poids pour l'Age Gestationnel. En anglais, SGA - *Small for Gestational Age*)

CFEF	Collège Français d'Echographie Fœtale
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
ISSHP	*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*
IS-PAS	*International Society for Placenta Accreta Spectrum*
PAS	*Placenta Accreta Spectrum disorders*. En français, troubles du spectre du placenta accreta
PE	Pré-Éclampsie
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin. En anglais, FGR - *Fetal Growth Restriction*
SA	Semaines d'Aménorrhée

Imagerie par Résonance Magnétique

ASL	*Arterial Spin Labeling*
BOLD	*Blood Oxygen Level Dependent*
CEI	Commission Electrotechnique Internationale. En anglais, IEC
CPMG	Carr-Purcell-Meiboom-Gill
DECIDE	*Diffusion-rElaxation Combined Imaging for Detailed placental Evaluation*
DESPOT1,2	*Driven Equilibrium Single Pulse Observation of T1, T2*
DESS	*Dual Echo in the Steady State*
EPG	*Extended Phase Graph*
EPI	*Echo Planar Imaging*
FID	*Free Induction Decay*. En français, signal de précession libre
FLASH	*Fast Low Angle Shot*
GRAPPA	*GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition*
GRE	*Gradient Echo*. En français, écho de gradient
HASTE	*Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo*
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IVIM	*Intra-Voxel Incoherent Motion*
LM	Algorithme de Levenberg-Marquardt
MARTINI	*Model-based Accelerated Relaxometry by Iterative Non-linear Inversion*
MEGE	*Multi-Echo Gradient Echo*
MESE	*Multi-Echo Spin Echo*
NEX	Nombre d'excitations (signal moyenné)
PACE	*Prospective Acquisition CorrEction* (technique de synchronisation respiratoire par écho navigateur)
PGSE	*Pulsed Gradient Spin Echo*
RF	Radiofréquence (impulsion RF)

RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROI	*Region Of Interest*. En français, région d'intérêt
SAR	*Specific Absorption Rate*. En français, DAS - Débit d'absorption spécifique [en W/kg]
SE	*Spin Echo*. En français, écho de spin
STE	*Stimulated Echo*. En français, écho stimulé
SNR	*Signal to Noise Ratio*. En français, Rapport Signal sur Bruit (RSB)
TSE	*Turbo Spin Echo*
VFA	*Variable Flip Angle*

Notations

γ_p	Rapport gyromagnétique du proton [en $rad.s^{-1}.T^{-1}$]
ω_0	Pulsation ou vitesse angulaire de Larmor [en $rad.s^{-1}$]
B_0	Champ magnétique statique [en T]
B_1	Champ magnétique d'excitation [en T]. Voir impulsion RF
G_x	Gradient d'encodage de fréquence ou gradient de lecture [en mT/m]
G_y	Gradient d'encodage de phase [en mT/m]
G_z	Gradient de sélection de coupe (acquisition 2D) ou 2nd gradient d'encodage de phase (acquisition 3D) [en mT/m]
FA	*Flip Angle* [en °]. Il s'agit de l'angle de bascule d'une impulsion RF
TE	Temps d'Écho [en ms]
ETL	*Echo Train Length*. En français, longueur du train d'échos
ΔTE	Écart inter-échos [en ms]
TR	Temps de Répétition [en ms]
ρ	Densité de protons
T_1	Temps de relaxation longitudinal ou temps de relaxation spin-réseau [en ms]
T_2	Temps de relaxation transverse ou temps de relaxation spin-spin [en ms]
T_2^*	Temps de relaxation transverse sans compensation des inhomogénéités locales de champ magnétique [en ms]
T_2'	Temps de relaxation transverse dû aux inhomogénéités locales de champ magnétique [en ms]
b	*b-value*. Facteur de pondération de diffusion [en s/mm²]
D	Coefficient de diffusion [en mm²/s] - modèle IVIM (compartiment tissulaire)
D^*	Coefficient de pseudo-diffusion [en mm²/s] - modèle IVIM (compartiment sanguin)
f	Fraction de perfusion - modèle IVIM
AF	*Acceleration Factor*

Introduction générale

Les pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires telles que le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) et la Pré-éclampsie (PE), ou encore les troubles du Spectre du Placenta Accreta (PAS) sont associées à d'importantes morbi-mortalité fœtales et maternelles, et constituent des problèmes majeurs de santé publique.
En particulier pour les PAS, le facteur de risque principal est un utérus cicatriciel, qui, dans la majorité des cas, est la conséquence d'un précédent accouchement par césarienne. L'incidence de ces pathologies a été multipliée par 10 au cours de ces 50 dernières années, et semble être corrélée à l'augmentation conséquente du taux de césariennes [1], [2], faisant des PAS un sujet de préoccupation majeure en gynécologie-obstétrique.
En cas de suspicion de PAS, la programmation d'une césarienne prophylactique sous anesthésie générale par une équipe multidisciplinaire est recommandée. Cette prise en charge est lourde, mettant en évidence la nécessité d'une bonne performance diagnostique pour ces pathologies. En effet, les enjeux sont importants, que ce soit pour les PAS qui n'auraient pas été dépistés et dont la prise en charge n'aurait pas été programmée (risque d'hémorragie maternelle sévère, pouvant conduire dans certains cas à une hystérectomie d'hémostase afin d'arrêter l'écoulement du sang en cas d'urgence vitale), mais également pour les suspicions anténatales de PAS qui ne seraient pas confirmées à l'accouchement (effets iatrogènes associés à cette prise en charge invasive pour la mère et à une prématurité induite pour le bébé) [3].

Le dépistage des PAS repose actuellement sur des critères échographiques. L'IS-PAS (*International Society for Placenta Accreta Spectrum*) a proposé une définition standard des critères échographiques relatifs aux PAS [4]. De la même manière, des efforts sont réalisés par l'IS-PAS pour proposer une définition standard des indicateurs IRM relatifs aux PAS [5]. Cependant, le dépistage de ces pathologies reste difficile, avec une performance diagnostique insuffisante mise en avant dans plusieurs études cliniques [6], [7]. L'apport de l'IRM en complément de l'échographie pour le dépistage des PAS est encore au cœur des discussions et fait débat, les deux modalités d'imagerie présentant des performances diagnostiques voisines pour ces pathologies [8]–[10]. De plus, les conclusions résultant de l'examen IRM complémentaire peuvent induire un changement de diagnostic par rapport à l'examen échographique initial, ce qui peut potentiellement altérer la prise en charge clinique [11].

L'apport de l'IRM avec des séquences anatomiques standard en complément de l'échographie dans le contexte du dépistage des PAS semble donc encore limité. Le point de départ de cette étude est alors le suivant : on peut émettre l'hypothèse que des techniques IRM plus

avancées, délivrant des informations quantitatives et fonctionnelles sur le placenta, pourraient augmenter la performance diagnostique de l'IRM pour ces pathologies. Des marqueurs indirects de la perfusion ou de l'oxygénation placentaire, obtenus par différentes techniques IRM sans injection de produit de contraste (non recommandée pendant la grossesse), seraient particulièrement intéressants à explorer dans ce contexte, comme cela a déjà été proposé pour d'autres pathologies de la grossesse comme le RCIU et la PE.

Dans ces travaux, nous nous sommes attelés notamment à la mise en place de la technique IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*) pour obtenir une information indirecte sur la perfusion placentaire, et à la mesure des temps de relaxation T2 et T2* du placenta, reflétant l'oxygénation placentaire. Le travail de thèse présenté ici avait pour objectif principal la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM adapté au placenta pour le dépistage des PAS, afin d'évaluer sa performance diagnostique dans le cadre du protocole clinique DIANE (Dépistage par IRM des Anomalies d'adhésion placentaire - NCT04328532), mis en place par le CIC-IT de Nancy.

Dans un premier temps, des données obtenues chez la lapine gestante dans le cadre du protocole préclinique IMPALA (Apport de nouvelles techniques d'IMagerie dans l'évaluation de la Perfusion plAcentaire au cours de la gestation chez le Lapin) ont été analysées afin de mettre en avant l'intérêt d'une mesure conjointe des temps de relaxation T2 et T2* dans le placenta. Une étude a ensuite été menée sur fantôme et sur volontaires sains en dehors de la grossesse dans le cadre du protocole clinique METHODO (Développements Méthodologiques pour l'IRM - NCT02887053), mis en place par le CIC-IT de Nancy, afin de comparer différentes stratégies de quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne pour une utilisation clinique. Enfin, un protocole d'acquisition IRM pour l'imagerie du placenta dédié au contexte des PAS a été proposé puis évalué sur les premières participantes du protocole clinique DIANE.

Ce manuscrit est composé de trois parties, elles-mêmes scindées en plusieurs chapitres.

La première partie sera consacrée à l'introduction des notions et concepts utiles pour aborder les travaux de recherche présentés dans la suite du manuscrit, ainsi qu'à la présentation du contexte clinique dans lequel ces travaux s'inscrivent et les problématiques associées. Le premier chapitre comportera une description du placenta humain et des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire. Le chapitre suivant abordera l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du placenta, avec quelques considérations spécifiques de *safety* IRM chez la femme enceinte, ainsi que la présentation de notions générales autour de l'IRM utiles pour la suite. Puis, une attention particulière sera

accordée à l'imagerie fonctionnelle du placenta par IRM, avec une section sur l'imagerie de la perfusion placentaire, introduisant les techniques IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*) et ASL (*Arterial Spin Labeling*), suivie, dans un autre chapitre, par une section sur l'imagerie de l'oxygénation placentaire avec en particulier la mesure des temps de relaxation T2 et T2* du placenta. Cette première partie se terminera avec un travail s'appuyant sur des données précliniques obtenues chez la lapine gestante (protocole IMPALA), qui a permis de conforter l'hypothèse de l'utilité de la mesure des temps de relaxation T2* et T2 du placenta.

La deuxième partie vise à apporter des éléments de réponse à la question suivante, soulevée à la fin de la première partie à l'issue des discussions menées autour des données précliniques : quelle(s) technique(s) peut-on utiliser pour la quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne, présentant un temps d'acquisition acceptable pour une utilisation clinique et avec une gestion correcte des mouvements respiratoires ?
Une étude comparative de différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne pour une utilisation clinique a alors été menée. Le premier chapitre sera consacré à la présentation des différentes techniques qui ont été sélectionnées et qui seront comparées dans cette étude. Le chapitre suivant présentera les résultats de l'étude et les discussions autour des différentes techniques apparaissant comme d'éventuels bons candidats pour la mesure du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne.

La troisième et dernière partie sera dédiée à l'imagerie du placenta par IRM dans le contexte des troubles du spectre du placenta accreta (PAS). Le premier chapitre permettra de présenter le protocole clinique DIANE mis en place par le CIC-IT de Nancy, dont l'objectif principal est de caractériser la performance diagnostique des techniques d'IRM quantitative sélectionnées (IVIM, cartographies T2 et T2*) pour la détection des PAS chez des patientes présentant une grossesse évolutive entre 30 et 38 Semaines d'Aménorrhée (SA) avec des facteurs de risque de PAS. Le deuxième chapitre présentera la mise en place du protocole d'acquisition IRM du placenta proposé pour le protocole clinique DIANE, avec une section se concentrant sur les spécificités de ce protocole d'acquisition chez la femme enceinte. Enfin, le dernier chapitre permettra de présenter des résultats préliminaires de l'étude DIANE.

Les travaux menés lors de ce doctorat ont vu le jour à l'occasion d'un partenariat scientifique entre le laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle (IADI) - INSERM U1254, et le partenaire industriel Siemens Healthcare SAS, dans le cadre d'une Convention Industrielle de Formation par la Recherche (CIFRE), subventionnée par l'ANRT (Association Nationale de la Recherche et de la Technologie).
Les travaux de recherche qui vont être présentés ont été réalisés au sein du laboratoire IADI, en collaboration avec le Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique (CIC-IT) de

Nancy et le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy Brabois, notamment en ce qui concerne les travaux s'inscrivant dans un protocole de recherche clinique comme les protocoles METHODO et DIANE mentionnés ci-dessus.

Ces travaux de recherche ont été valorisés à travers un article scientifique en cours de révision et à travers des communications scientifiques au sein des principaux congrès nationaux et internationaux d'IRM, dont la liste est consultable à la page suivante.

Liste des publications et communications

Article scientifique

R. Draveny, K. Ambarki, F. Han, T. Hilbert, V. Laurent, O. Morel, C. Bertholdt, M. Beaumont, “Comparison of T2 quantification strategies in the abdominal-pelvic region for clinical use”, *Investigative Radiology*, 2022.

Communications scientifiques

R. Draveny, C. Bertholdt, M. Dap, C. Schaaf, O. Morel, M. Beaumont, “Change in T2’ measurements in the rabbit placenta according to the gestational age”, ESMRMB 36th annual scientific meeting, Rotterdam, 2019. (poster + power pitch)

R. Draveny, C. Banasiak, G. Hossu, O. Morel, M. Beaumont, C. Bertholdt, “MRI Screening of Placenta Accreta Spectrum disorders (DIANE): establishment of an intervention research protocol”, Workshop *In-Utero MRI*, Oxford, 2020. (poster + power pitch)

R. Draveny, K. Ambarki, M. Beaumont, « Quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne, quelle(s) stratégie(s) pour une utilisation clinique ? », 5ème congrès de la SFRMBM, Lyon, 2021. (poster)

J. Felblinger, E. Museux, R. Draveny, « Travailleuses et patientes enceintes en IRM – conséquences pratiques », 69ème édition des JFR, Paris, 2021. (oral)

PARTIE I : Prérequis, concepts fondamentaux

Chapitre 1 : Placenta humain et pathologies de la grossesse d'origine placentaire

Le placenta humain est un organe complexe, dont la structure et les fonctions physiologiques évoluent considérablement durant les neuf mois de grossesse. Cette complexité structurelle et physiologique, son caractère évolutif, ainsi que des raisons éthiques peuvent expliquer une connaissance et une compréhension limitée de cet organe sur certains aspects. On peut ajouter à cela que le placenta humain n'a pas de modèle animal équivalent idéal. Cet organe présente en effet de grandes variabilités d'une espèce à l'autre, que ce soit au niveau de la forme, de la structure, du fonctionnement [12]. Ces différents éléments contribuent certainement à la part de mystère qui entoure encore aujourd'hui cet organe.
L'imagerie médicale apparaît alors comme un outil exploratoire de choix pour l'étude du placenta physiologique *in vivo* et pour suivre son évolution au cours de la grossesse, ainsi que pour le dépistage des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires et potentiellement une meilleure compréhension de ces dernières.

I.1.1. Le placenta humain

Dans un premier temps, une observation macroscopique d'un placenta à terme peut déjà nous renseigner un peu sur cet organe. Il se présente comme une « galette » de 18 à 20 cm de diamètre, de 4 à 5 cm d'épaisseur au centre et de 4 à 6 mm sur les bords. Sa masse est d'environ 500 - 600g [13], [14]. Le placenta, assurant un rôle d'interface pour permettre les échanges materno-fœtaux, présente une partie fœtale et une partie maternelle. Sur la face fœtale, appelée aussi plaque choriale, on observe l'insertion du **cordon ombilical**, reliant le placenta au fœtus. L'insertion du cordon ombilical est plutôt centrale, mais peut aussi être en périphérie du placenta, plus ou moins loin du bord. La face fœtale est au contact de la cavité amniotique. La face maternelle (plaque basale), quant à elle, est rattachée à la paroi utérine. Sur cette face, on observe des **lobules** dont la séparation est marquée par des sillons plus ou moins profonds (**Figure 1**).

Le placenta est en effet composé de multiples unités fonctionnelles appelées **lobules placentaires** ou parfois cotylédons, séparés les uns des autres par des *septa*. Chaque lobule représente une unité d'échange materno-fœtale indépendante. On y retrouve une partie fœtale constituée d'un **arbre villositaire** comportant de nombreuses ramifications, qui contiennent les vaisseaux de la circulation fœtale. On y retrouve aussi une partie maternelle

constituée de la **chambre intervilleuse** dans laquelle circule le sang maternel, arrivant par les artères spiralées et repartant par les veines utérines (**Figure 2**).
En résumé, les villosités qui contiennent les capillaires fœtaux baignent dans le sang maternel contenu dans les chambres intervilleuses. C'est donc à ce niveau qu'ont lieu les échanges materno-fœtaux, sans contact direct entre le sang maternel et le sang fœtal. On dit alors que le placenta humain est de type hémochorial.

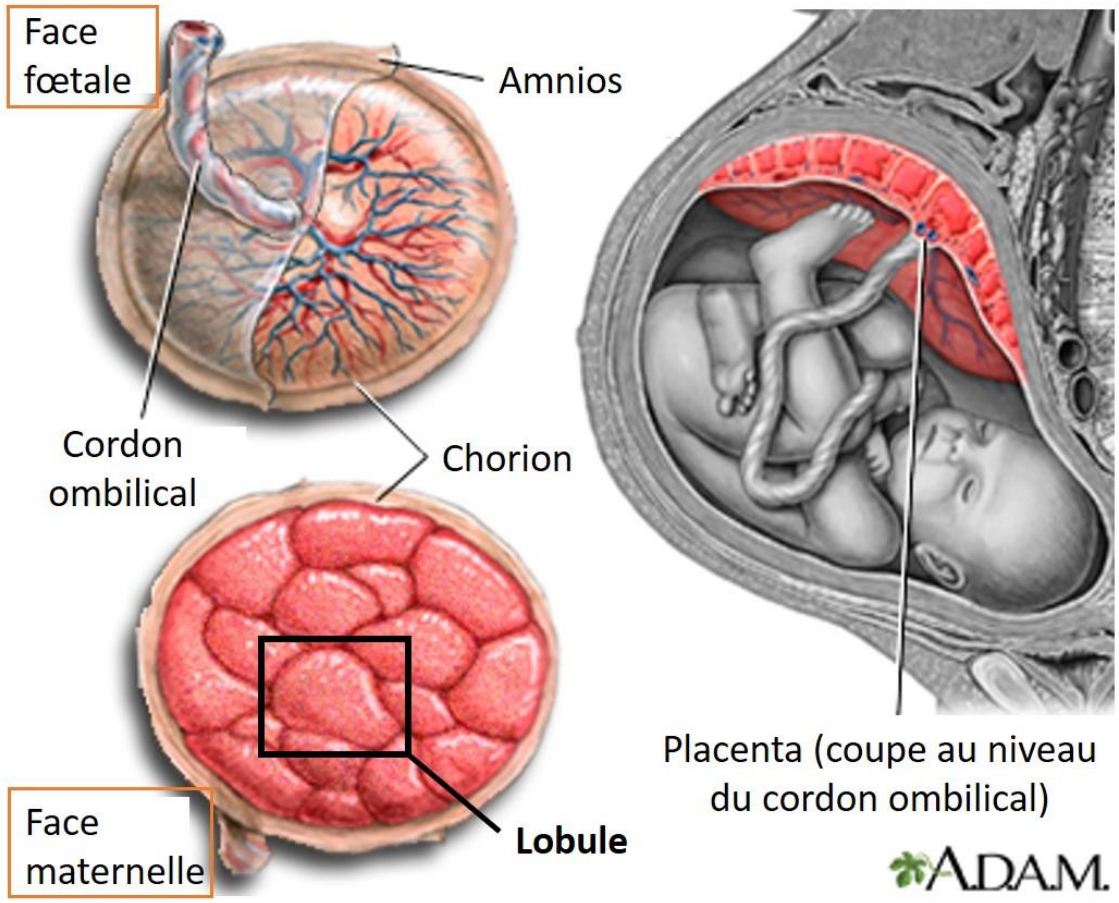


Figure 1 : Vue d'ensemble du placenta humain. Observation macroscopique de la face fœtale et de la face maternelle. Encadré noir : zoom sur un lobule en figure suivante. A partir d'une image issue de MedlinePlus [https://medlineplus.gov/ency/imagepages/17010.htm].

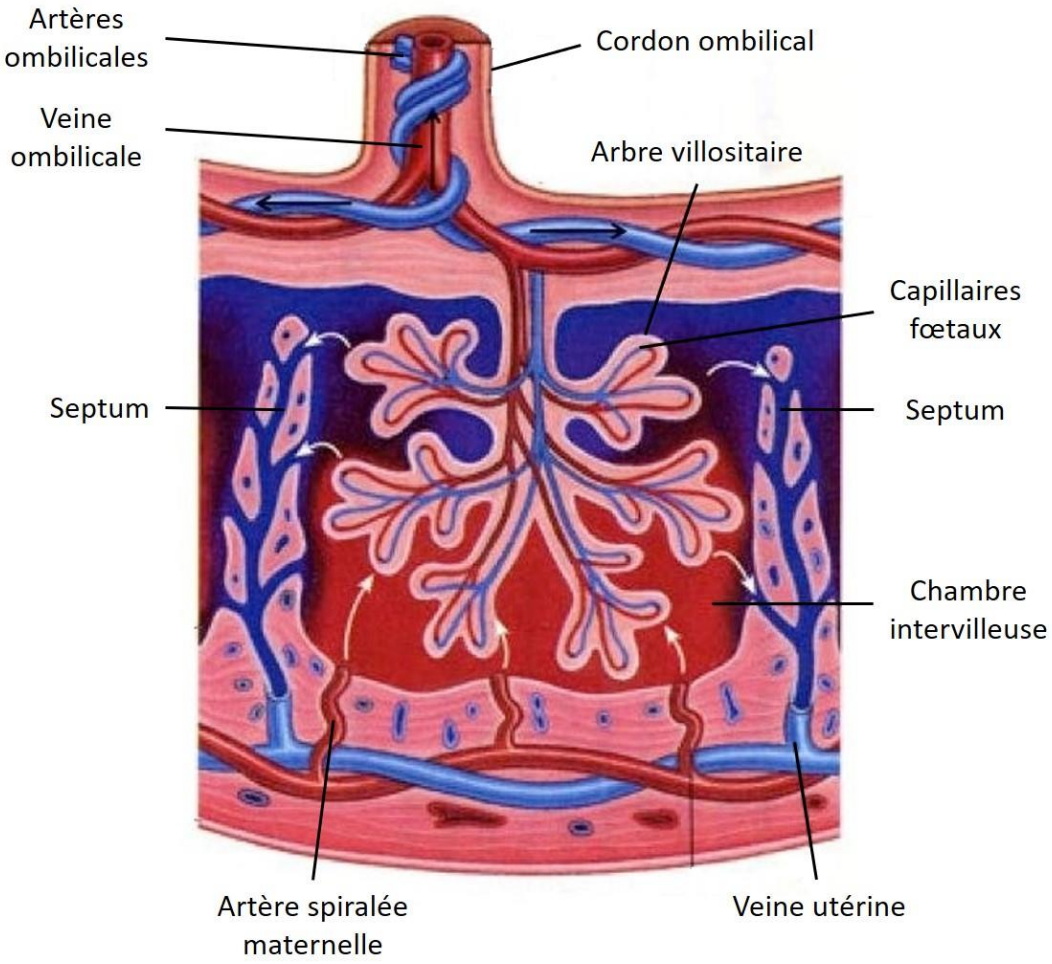


Figure 2 : Zoom sur un lobule placentaire. Vue schématique. A partir d'une image issue de [https://www.researchgate.net/publication/299465259_The_accumulation_of_glutamate_in_the_placental_syncytiotrophoblast_as_a_driver_of_membrane_transport].

Les échanges materno-fœtaux ont donc lieu dans chacun des lobules, au niveau des ramifications finales de l'arbre villositaire, à travers la barrière placentaire qui sépare le sang maternel du sang fœtal. On a vu que le sang maternel arrive par les branches terminales des artères spiralées qui s'ouvrent dans la chambre intervilleuse, où baignent les villosités fœtales. Le sang fœtal, lui, arrive par les deux artères ombilicales, se charge en oxygène et nutriments au niveau des villosités terminales, et repart alors par la veine ombilicale vers le fœtus. Quant au sang maternel, après avoir fait les échanges nécessaires depuis la chambre intervilleuse, il regagne l'organisme maternel par la veine utérine (**Figure 2**). Une vue schématique des circulations fœtales et maternelles est proposée en **Figure 3**.

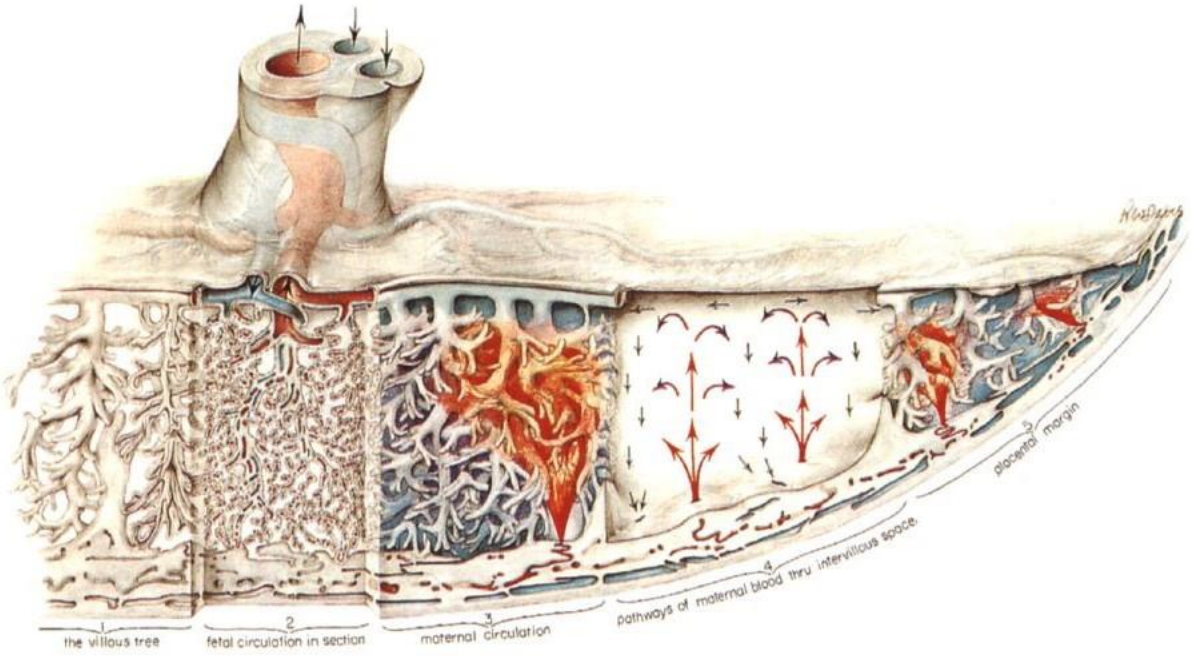


Figure 3 : Vue schématique des circulations sanguines fœtales et maternelles. Image issue de [15].

Les pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires telles que le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) et la Pré-éclampsie (PE), ou encore les Anomalies d'Adhérence Placentaire (AAP) sont associées à d'importantes morbi-mortalité fœtales et maternelles, et constituent des problèmes majeurs de santé publique. Nous allons donner quelques éléments concernant ces pathologies de la grossesse et leur dépistage dans les sections suivantes.

I.1.2. Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) et Pré-éclampsie (PE)

Le placenta est la pierre angulaire nécessaire au bon développement intra-utérin du fœtus tout au long de la grossesse. Il sert d'interface d'échanges entre la mère et le fœtus, apportant l'oxygène et les nutriments essentiels à la croissance de ce dernier. Ainsi, l'altération de la fonction placentaire a des répercussions importantes sur le bon développement du fœtus. Des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire peuvent notamment conduire à un Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU).

I.1.2.1. Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU)

On peut définir le RCIU comme l'impossibilité du fœtus d'atteindre son potentiel de croissance en raison de facteurs pathologiques, le plus souvent des dysfonctions placentaires [16], [17]. De plus, on peut distinguer RCIU précoce et RCIU tardif, en fonction de l'état d'avancement de la grossesse au moment où le RCIU est diagnostiqué. Le seuil entre les deux est défini par les experts à 32 semaines de gestation, même si les caractéristiques cliniques associées au RCIU évoluent certainement tout au long de la grossesse, en même temps que les dysfonctions placentaires qui sous-tendent la pathologie [18].

Pour définir le RCIU d'un point de vue plus clinique (en anglais, on parle de FGR - *Fetal Growth Restriction* ou de IUGR - *Intra-Uterine Growth Restriction*), il est intéressant d'introduire dans un premier temps la notion plus générale de Petit poids pour l'Age Gestationnel - PAG (en anglais, on parle de SGA - *Small for Gestational Age*). La terminologie suivante est proposée par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) : « le PAG est défini par un poids (estimation du poids fœtal *in utero* ou poids de naissance) inférieur au 10^{e} percentile. Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3^{e} percentile. Le RCIU, lui, correspond à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à 3 semaines d'intervalle). Plus rarement, un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10^{e} percentile sans être PAG » [19]–[21].

Cependant, une fois la définition de RCIU établie, on se rend compte qu'elle dépend étroitement de la courbe de référence de poids fœtal utilisée, qui est nécessaire pour définir ce qu'est un poids inférieur au 10^{e} percentile pour un âge gestationnel (AG) donné. Plusieurs travaux ont été entrepris pour proposer le meilleur modèle pour faire office de référentiel, mais le choix de la courbe de poids de référence demeure au cœur des discussions. Parmi les courbes proposées, on peut notamment citer la courbe d'estimation de poids fœtal de 2014

proposée par le Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF), qui a été établie à partir de mesures échographiques sur un échantillon de 33143 fœtus issus de la population générale en France (**Figure 4**) [22]. L'utilisation d'une courbe établie à partir de données en population générale pour le dépistage des RCIU soulève des questions, car elle n'intègre pas certains facteurs agissant physiologiquement sur la croissance fœtale, et ne prend donc pas en compte le potentiel de croissance spécifique à chaque fœtus. Parmi les facteurs ayant une influence significative, on peut notamment citer le sexe et l'ethnie du fœtus, ainsi que la taille et le poids en début de grossesse de la mère [23]. Des courbes de poids personnalisées ont alors été proposées pour tenir compte de ces facteurs impactant le potentiel de croissance fœtale [24]–[26]. Mais une meilleure performance du dépistage des RCIU grâce à l'utilisation de courbes de poids personnalisées n'a pas été montrée de manière prospective par rapport à l'utilisation de courbes de poids en population générale, et la mise en place d'une courbe de poids de référence reste encore largement débattue [27], [28].

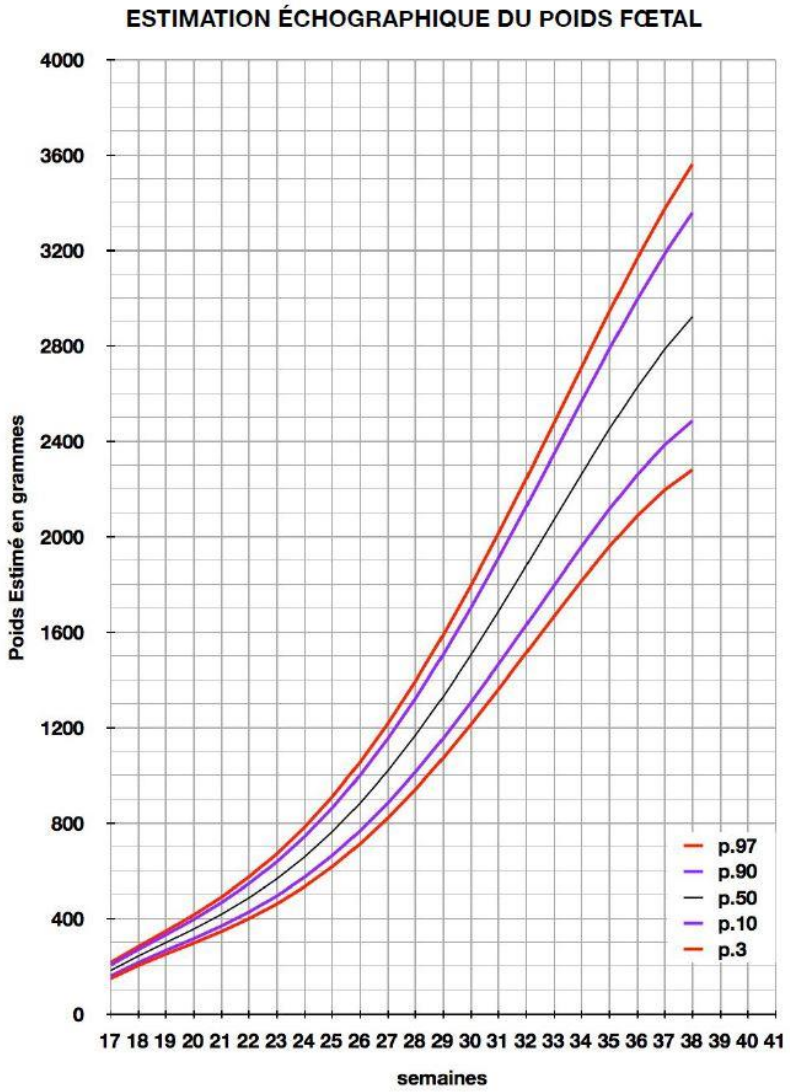


Figure 4 : Courbe de référence de poids fœtal 2014 proposée par le Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF). Image issue du site du CFEF [https://www.cfef.org/boite_a_outils/courbes.php].

La définition de RCIU est aussi fortement conditionnée par la précision et la justesse de l'estimation du poids fœtal à partir des mesures échographiques réalisées. En effet, en pratique, le poids fœtal est estimé à partir de la combinaison de plusieurs paramètres obtenus par mesures échographiques sur le fœtus. On peut notamment citer, pour exemple, la formule de Hadlock à 3 paramètres, qui permet d'estimer le poids fœtal à partir des mesures du périmètre crânien, du périmètre abdominal et de la longueur fémorale [29]. Cependant, de nombreuses autres formules existent dans la littérature pour estimer le poids fœtal à partir des mesures échographiques. Une revue systématique de différentes méthodes proposées dans la littérature a été menée, et elle met en avant de larges incertitudes dans l'estimation du poids fœtal selon la méthode de calcul utilisée, mais surtout en raison d'une grande variabilité intra-opérateur et inter-opérateur concernant les mesures échographiques [30].

Ayant dit cela, on se rend compte de la difficulté à mettre en place une définition standard de RCIU, ce qui met en lumière les difficultés inhérentes au dépistage de cette pathologie. Le terme PAG est un terme générique, qui regroupe l'ensemble des petits poids (poids estimé inférieur au 10^{e} percentile), qu'ils soient constitutionnels ou pathologiques. Ainsi, un PAG peut être soit un fœtus eutrophe de petite constitution (PAG constitutionnel, c'est-à-dire non pathologique), soit un véritable RCIU. Et d'un autre côté, certains RCIU peuvent ne pas être PAG (poids estimé supérieur au 10^{e} percentile). C'est le cas des fœtus avec un fort potentiel de croissance initial, mais qui présentent une réalisation incomplète dudit potentiel de croissance (défaut de croissance pathologique) [28]. Ces considérations sont illustrées de manière synthétique en **Figure 5**.

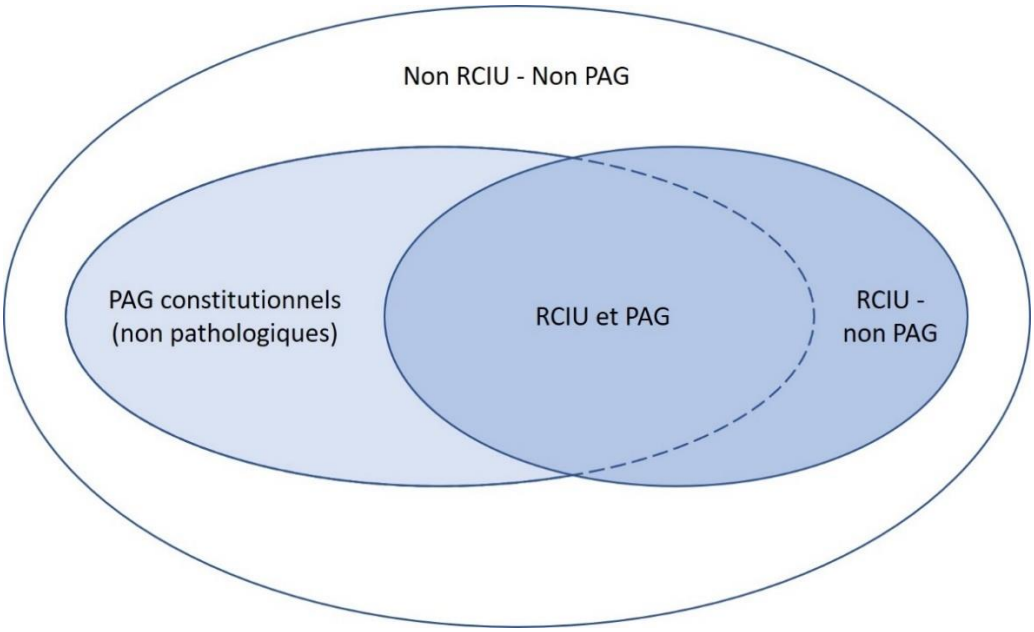


Figure 5 : Illustration des considérations autour des termes RCIU et PAG. Inspiré d'une figure issue de [28].

Il semble alors important d'explorer d'autres pistes que celle de l'estimation du poids fœtal pour le dépistage anténatal des RCIU. On peut par exemple se placer au niveau de l'artère utérine côté maternel ou au niveau des artères ombilicales côté fœtal, avec un examen par échographie-doppler, pour obtenir des informations complémentaires sur la vascularisation utéro-placentaire. Mais le caractère opérateur-dépendant de cet examen reste encore problématique, et la valeur prédictive de l'échographie-doppler pour le dépistage des RCIU (et/ou PE) reste faible [31]. L'étude de la fonction placentaire par IRM apparaît alors comme un axe de recherche prometteur dans le contexte du dépistage des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires comme le RCIU et la PE notamment.

I.1.2.2. Pré-éclampsie (PE)

A propos de la PE, il s'agit également d'une pathologie de la grossesse, pouvant entraîner des complications maternelles sévères. Elle est associée à une hypertension artérielle gravidique et à une présence élevée de protéines dans les urines (protéinurie) [32]. Plus précisément, selon les recommandations de l'ISSHP (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*), la Prééclampsie (PE) est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg, et/ou par une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, pour des mesures effectuées au moins deux fois avec 4h d'intervalle, après 20 semaines d'aménorrhée (SA), chez des femmes présentant précédemment une tension artérielle normale [33]. Une ou plusieurs des conditions suivantes, nouvellement apparues à 20 SA ou plus tard dans la grossesse, doivent en plus être rencontrées [34] :
- protéinurie (avec une concentration de protéines dans les urines supérieure ou égale à 300mg/24h, ou un ratio protéine/créatinine supérieur ou égal à 30mg/mol) ;
- des dysfonctions utéro-placentaires (comme notamment un RCIU, ou *a minima* une forme d'onde Doppler anormale de l'artère ombilicale) ;
- d'autres dysfonctions d'organes maternels, comme par exemple une insuffisance rénale aiguë (créatinine ≥ 90µmol/L), des troubles hépatiques (taux élevé de transaminases), des complications hématologiques (par exemple, nombre de plaquettes < 150 000 plaquettes par µL, ou hémolyse par exemple), ou encore des complications neurologiques (sévères maux de tête, clonus, troubles visuels par exemple).

La définition de la PE a évolué au cours du temps, essentiellement caractérisée au début par une hypertension artérielle gravidique associée seulement à une protéinurie. La définition plus large décrite ci-dessus, met en lumière l'atteinte complexe plus générale liée à cette pathologie, et son éventuelle association avec le RCIU. Pour souligner la difficulté à mettre en place une définition standard de la PE, une revue de Chappell et al. [35] met en regard les

différentes recommandations de définition pour le diagnostic de la PE, qui, selon l'institution (ISSHP - *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* / ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists* / NICE - *National Institute of Health and Clinical Excellence*), intègre différentes conditions supplémentaires à l'hypertension artérielle gravidique.

I.1.2.3. Hypothèses physiopathologiques

Ces difficultés de définition, que ce soit pour le RCIU ou pour la PE, sont des révélateurs de la complexité physiopathologique sous-jacente. Les mécanismes qui sous-tendent ces pathologies de la grossesse sont en effet encore mal compris ou partiellement compris [36]. L'IRM a donc certainement un rôle à jouer, que ce soit pour le dépistage (nouveaux biomarqueurs), mais aussi pour une meilleure compréhension des maladies de la grossesse. Il est néanmoins connu que les dysfonctions placentaires d'origine vasculaire jouent un rôle majeur dans ces pathologies de la grossesse. On peut par exemple mettre en avant les hypothèses physiopathologiques suivantes : un remodelage insuffisant des artères spiralées maternelles (PE et RCIU), et/ou une anomalie de développement de l'arbre villositaire fœtal (RCIU).

Au long de la grossesse, le flux sanguin utérin augmente afin d'être en mesure de subvenir aux besoins croissants du fœtus. Cette augmentation du flux sanguin est rendue possible par le remodelage de la paroi des artères spiralées maternelles, ce qui permet de diminuer la résistance à l'écoulement sanguin [37] (**Figure 6, Hors grossesse vs. Grossesse normale**). De manière schématique, l'artère spiralée, une fois remodelée, est capable de délivrer plus de sang maternel dans la chambre intervilleuse. En cas de PE ou de RCIU, un défaut d'invasion trophoblastique au 1er trimestre pourrait être à l'origine d'une transformation insuffisante des artères spiralées (**Figure 6, Grossesse normale vs. RCIU / PE**), ne permettant pas une augmentation suffisante du flux sanguin en direction de l'unité fœto-placentaire (réduction de l'apport en oxygène et nutriments), ce qui peut conduire à une croissance fœtale altérée (RCIU). Cette transformation insuffisante des artères spiralées peut aussi déclencher une dysfonction endothéliale maternelle (PE) [38].

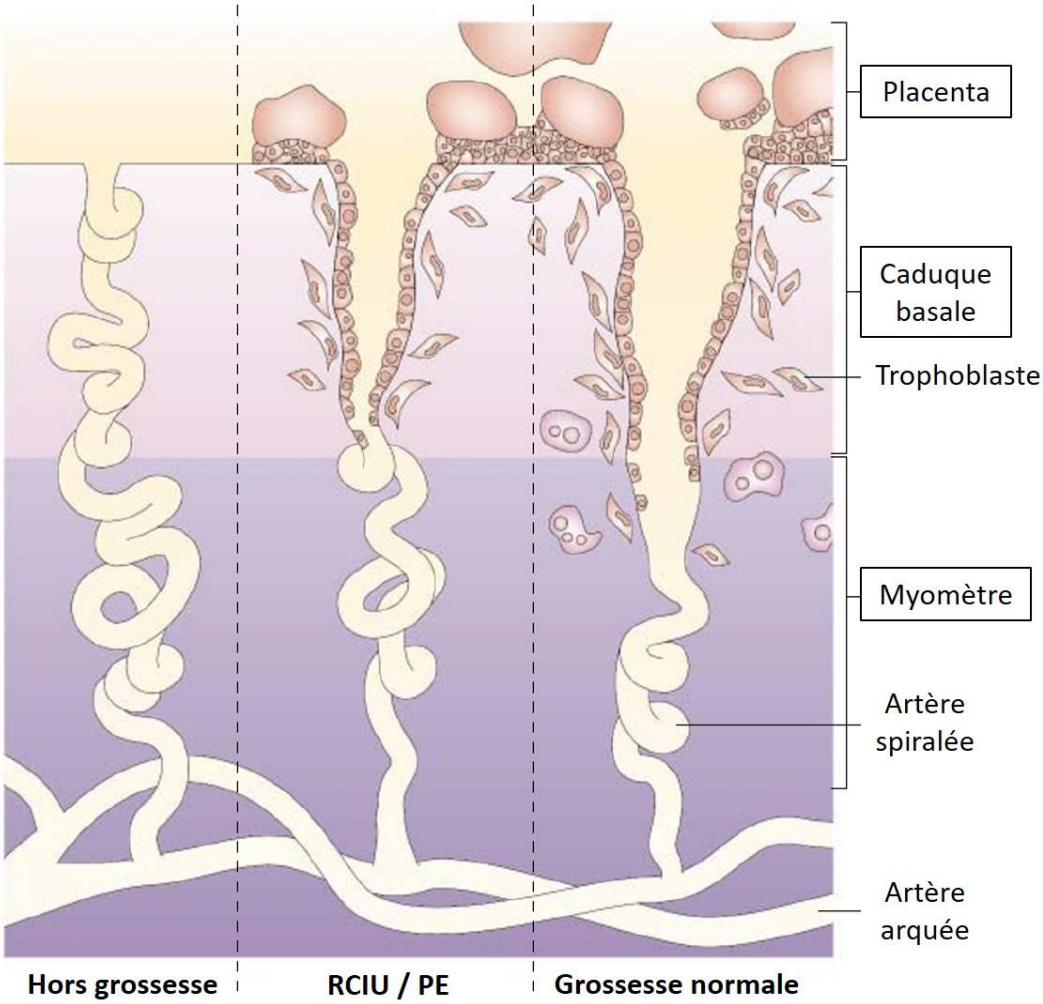


Figure 6 : Hypothèse physiopathologique de la PE et/ou du RCIU - remodelage insuffisant des artères spiralées maternelles par défaut d'invasion trophoblastique au 1er trimestre. A partir d'une image issue de [38].

Dans le cas du RCIU, on peut faire l'hypothèse que le remodelage insuffisant des artères spiralées provoque une réduction de l'apport en oxygène de l'unité fœto-placentaire, conduisant à un développement altéré du fœtus, mais aussi du placenta, qui a besoin lui aussi d'oxygène pour se développer correctement au fur et à mesure que la grossesse avance. Cela pourrait être à l'origine d'un développement anormal de l'arbre villositaire fœtal, comme cela a été décrit par Kaufmann et al. [39]. Pendant une grossesse physiologique, le développement des villosités fœtales comporte une première phase d'angiogenèse dite « ramifiée » ou « arborescente », pendant laquelle les villosités se ramifient et donnent naissance à de nouvelles villosités. L'angiogenèse passe alors d'une phase « ramifiée » à une phase d'angiogenèse « non-ramifiée », pendant laquelle les capillaires fœtaux vont plutôt former de longues boucles, avec peu de ramifications, dans les branches terminales de l'arbre villositaire [40]. Une autre hypothèse physiopathologique pour le RCIU concernerait alors un développement anormal de l'arbre villositaire fœtal.

Trois configurations ont été décrites dans l'article de Kaufmann et al. [39] (illustration en **Figure 7**) : une angiogenèse « non-ramifiée » excessive, se traduisant par une hypotrophie villositaire, également appelée hypoplasie villositaire distale [41], [42], c'est-à-dire un développement insuffisant des ramifications de l'arbre villositaire, visible lors de l'examen anatomopathologique du placenta. Dans la deuxième configuration, le développement des villosités semble normal, et la cause du RCIU se situerait alors principalement en amont du placenta, c'est-à-dire au niveau de la circulation utérine. Pour illustrer ces deux configurations différentes, on peut observer en **Figure 8** une coupe histologique du placenta pour deux cas de RCIU, issus de l'étude de Sørensen et al. [43], un présentant une hypoplasie villositaire distale bien visible sur la coupe histologique, et l'autre présentant un développement apparemment normal des villosités. Enfin, une troisième configuration serait celle d'une angiogenèse « ramifiée » excessive, qui serait associée à une hypoxie maternelle précoce (anémie chronique par exemple) (**Figure 7**).

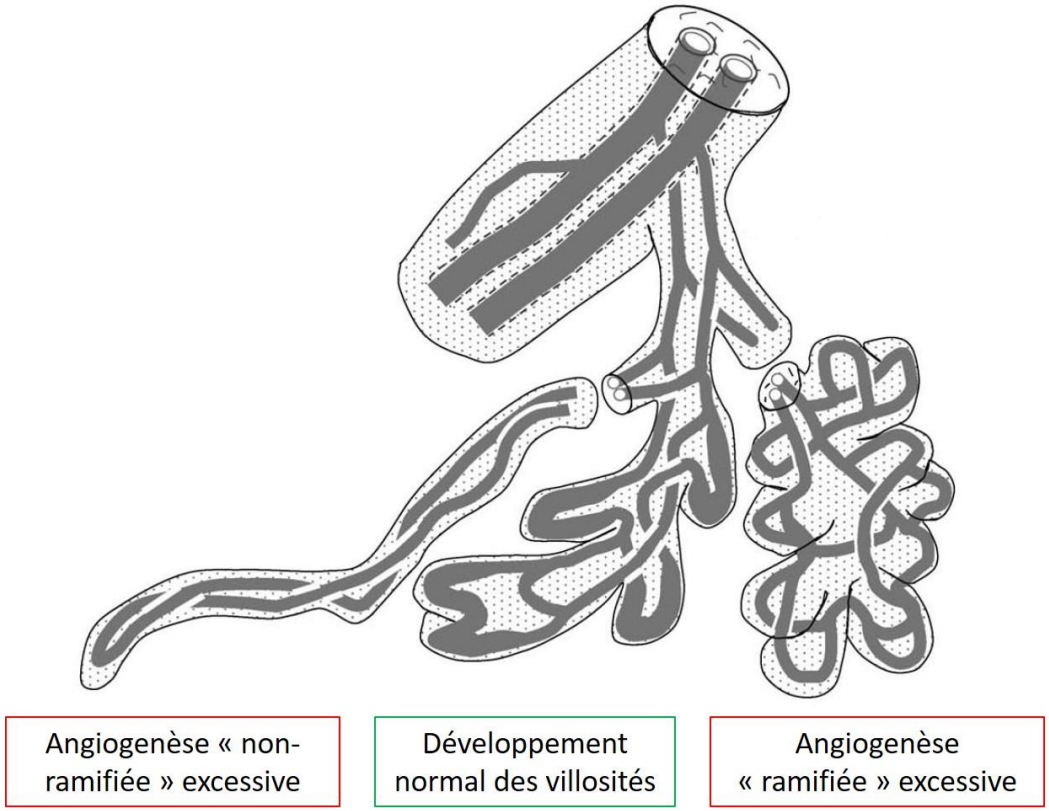
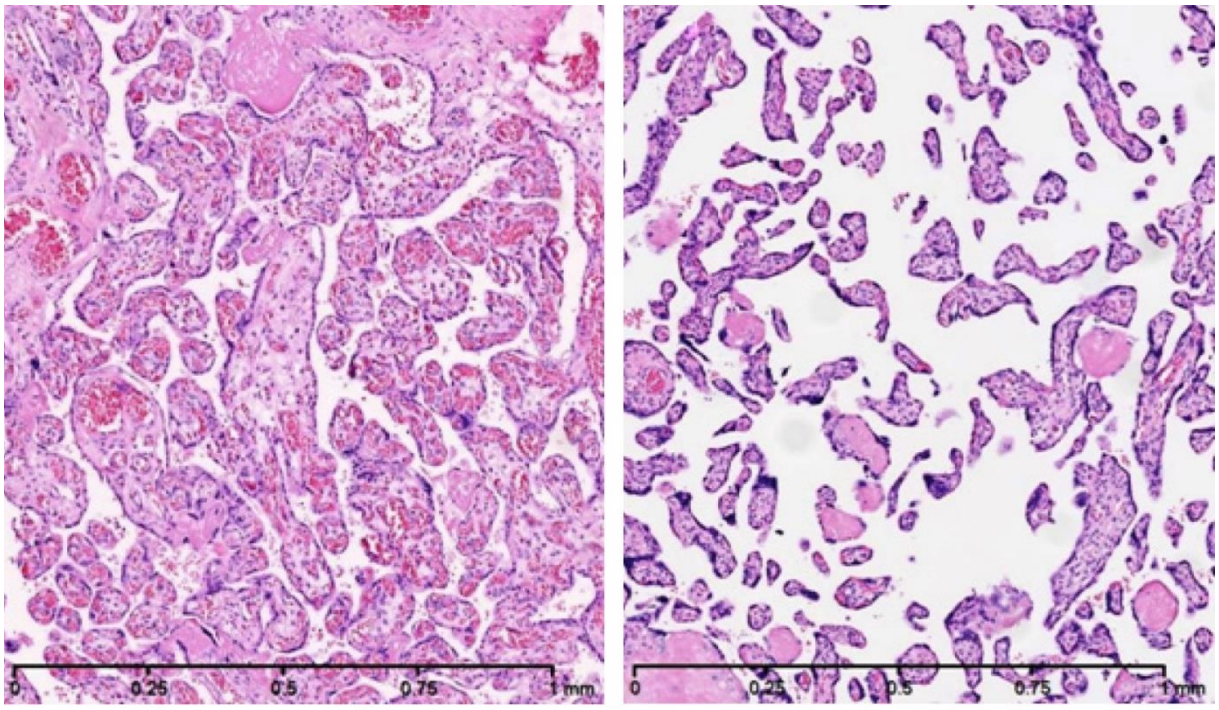


Figure 7 : Hypothèse physiopathologique du RCIU - développement anormal de l'arbre villositaire fœtal. A partir d'une image issue de [39].



Développement normal des villosités | Hypoplasie villositaire distale

Figure 8 : Deux cas de RCIU : un présentant un développement normal des villosités et un présentant une hypoplasie villositaire distale lors de l'examen histologique du placenta. A partir d'une figure issue de [43].

Parmi les autres pathologies de la grossesse pour lesquelles le dépistage est un sujet de recherche majeur, on peut citer les Anomalies d'Adhérence ou d'Invasion Placentaire (AAP ou AIP), qui sont associées à une importante morbi-mortalité maternelle. La section suivante est consacrée à celles-ci.

I.1.3. Les Anomalies d'Adhérence ou d'Invasion Placentaire (AAP ou AIP)

Etant donné la nature de la pathologie qui va être décrite dans cette section, nous allons introduire brièvement quelques notions anatomiques concernant l'utérus afin de mieux appréhender la suite.

I.1.3.1. Utérus gravide

L'utérus est un organe creux de petite taille (7 ou 8 cm de haut en dehors de la grossesse), aux parois constituées d'un épais tissu musculaire à commande involontaire appelé myomètre. La paroi interne de l'utérus est tapissée d'une muqueuse appelée endomètre, qui, en dehors d'une fécondation, est éliminée au cours des menstruations. En dehors de la grossesse, on

parle d'utérus non-gravide (**Figure 9, partie gauche**). Dans le cas d'une grossesse, l'endomètre, qui est destiné à accueillir l'œuf fécondé lors de la nidation, participe avec ce dernier à la constitution du placenta [40]. L'endomètre est modifié au niveau de la zone d'implantation par une réaction dite déciduale, et prend alors le nom de décidue ou caduque utéroplacentaire, qui sera expulsée avec le placenta lors de la phase de délivrance qui suit l'accouchement. On parle d'utérus gravide pour désigner l'utérus pendant la grossesse (**Figure 9, partie droite**). Pour l'utérus gravide, on peut noter la présence d'un shunt artérioveineux dans le myomètre [44].

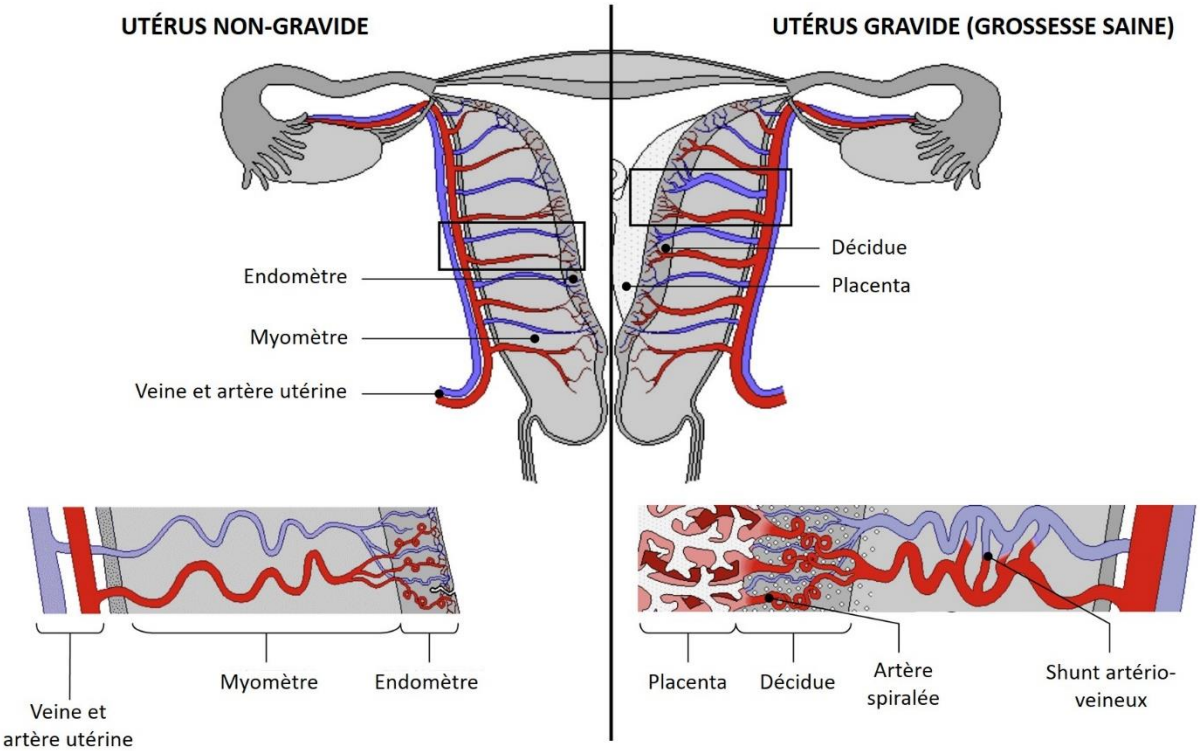


Figure 9 : Schéma représentant un utérus non-gravide à gauche et un utérus gravide (pour une grossesse saine) à droite. A partir d'une figure issue de [37].

I.1.3.2. Troubles du spectre du placenta accreta (PAS)

Le facteur de risque principal des AAP / AIP est un utérus cicatriciel, qui, dans la majorité des cas, est la conséquence d'un accouchement précédent par césarienne. L'incidence de ces pathologies a été multipliée par 10 au cours de ces 50 dernières années, et semble être corrélée à l'augmentation conséquente du taux de césariennes, faisant des AAP / AIP un sujet de préoccupation majeure en gynécologie-obstétrique [1], [2].

Une fois n'est pas coutume, la terminologie pour désigner les AAP ou AIP est source de discussions. Les AAP désignent une adhérence anormale du placenta à la surface du myomètre, au niveau du site d'implantation du placenta, en regard d'une cicatrice utérine. Cependant, en fonction du degré d'invasion dans le myomètre (on parle alors parfois d'AIP), une classification par grades a été introduite par la FIGO - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [45]. La forme anormalement adhérente (AAP) correspond au grade 1, parfois appelée *placenta adherenta*, *placenta creta*, ou *placenta accreta*, mais ce dernier terme peut prêter à confusion car il est généralement employé pour désigner l'ensemble de ces troubles sans distinction du grade. Les formes invasives (AIP) correspondent aux grades 2 et 3, avec un raffinement du grade 3 en 3a / 3b / 3c, en fonction du degré d'invasion. Le grade 2 correspond à un placenta qui envahit le myomètre profondément, appelé aussi *placenta increta*. Le grade 3 correspond à une invasion sur l'épaisseur entière du myomètre, avec un envahissement potentiel des tissus pelviens et organes environnants (en particulier la vessie), appelé aussi *placenta percreta*. Ces différentes configurations sont illustrées de manière schématique en **Figure 10**.

Cependant, la distinction entre les différents grades est souvent difficile à faire cliniquement, d'autant plus qu'ils peuvent coexister au sein d'un même site d'implantation du placenta, avec des zones focales ou des zones plus diffuses. Un terme plus générique a alors été proposé, englobant l'intégralité des formes anormalement adhérentes et/ou invasives : les troubles du spectre du placenta accreta (en anglais PAS - *Placenta Accreta Spectrum disorders*). On retiendra ce terme générique pour la suite, qui sera désigné par l'acronyme anglais PAS par commodité. La FIGO a publié des recommandations concernant les critères cliniques, complétés éventuellement par des critères histologiques en cas d'hystérectomie, pour le diagnostic des PAS et ses différents grades, que le lecteur peut consulter dans l'article suivant [46].

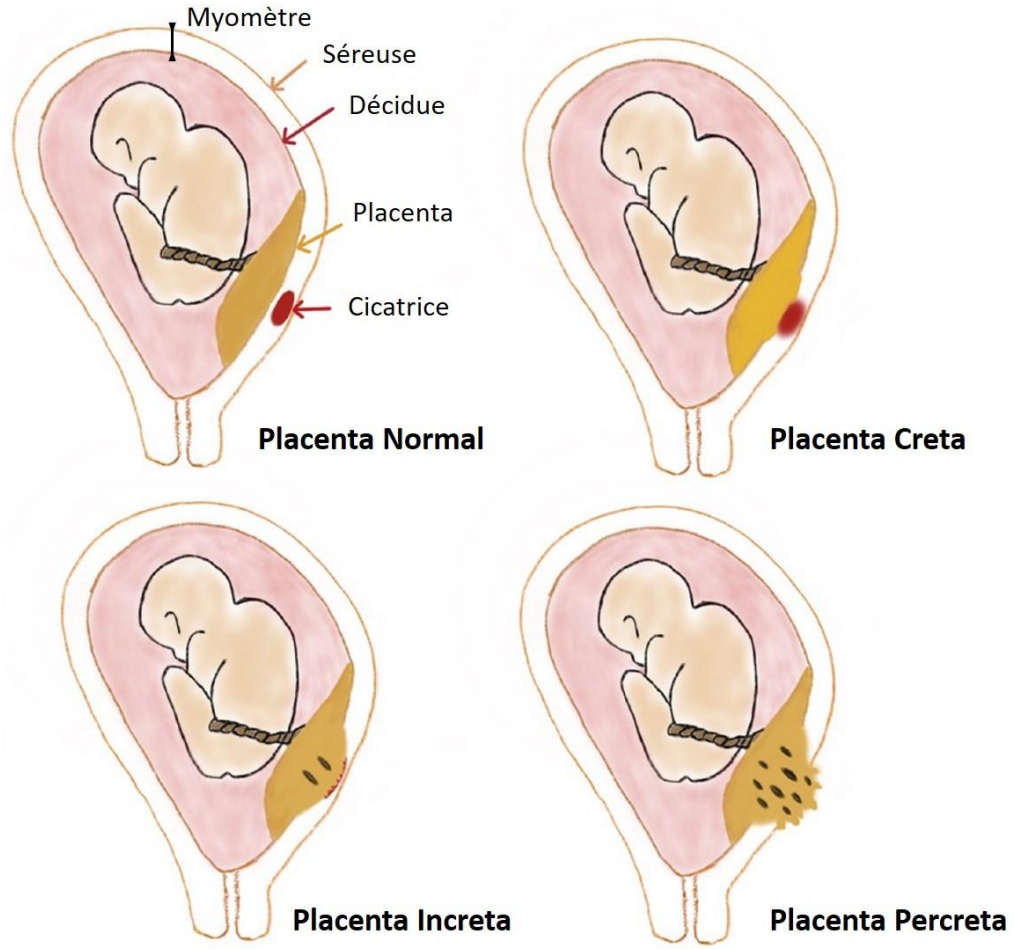


Figure 10 : Troubles du spectre du placenta accreta (PAS) et illustration schématique de ses différents grades. A partir d'une figure issue de [47].

En pratique, sans faire la distinction entre les différents grades, on peut dire que les PAS correspondent à une situation clinique pour laquelle le placenta ne se détache pas spontanément lors de la phase de délivrance, et pour laquelle un retrait forcé du placenta est associé à un risque d'hémorragie sévère, pouvant conduire dans certains cas à une hystérectomie d'hémostase (afin d'arrêter l'écoulement du sang en cas d'urgence vitale), voire au décès de la mère dans le pire des cas. C'est la raison pour laquelle, en cas de suspicion de PAS, la programmation d'une césarienne prophylactique par une équipe multidisciplinaire ayant une expertise dans la prise en charge de ces complications est recommandée, afin de diminuer la morbi-mortalité maternelle par rapport à une découverte fortuite lors de l'accouchement. Cette prise en charge est lourde car elle implique la programmation d'un accouchement prématuré par césarienne, sous anesthésie générale et par laparotomie médiane, mais rend possible une gestion rapide en cas de complications hémorragiques. Cela met en évidence la nécessité d'une bonne performance diagnostique pour ces pathologies, étant donné les enjeux importants, que ce soit pour les PAS qui n'auraient pas été dépistés et dont la prise en charge n'aurait pas été programmée, mais également pour les suspicions

anténatales de PAS qui ne seraient pas confirmées à l'accouchement (effets iatrogènes associés à cette prise en charge invasive pour la mère et à une prématurité induite pour le bébé) [3].

Le dépistage des PAS repose actuellement sur des critères échographiques, tels que la disparition de la zone hypoéchogène normalement visible dans le myomètre sous la plaque basale du placenta (en anglais, *loss of the clear zone*), un amincissement extrême du myomètre (< 1mm, ou myomètre indétectable à l'échographie), la présence de nombreuses lacunes placentaires larges et irrégulières, ou encore un renflement placentaire (en anglais, *placental bulge*) [48]. L'IS-PAS (*International Society for Placenta Accreta Spectrum* - https://is-pas.org/), qui était auparavant l'EW-AIP (*European Working group on Abnormally Invasive Placenta*) (il est d'ailleurs intéressant de noter ici que le changement de nom a suivi l'évolution de terminologie concernant ces pathologies), a proposé une définition standard des critères échographiques relatifs aux PAS, que le lecteur peut trouver dans l'article suivant [4]. De la même manière que pour l'échographie, des efforts sont réalisés par l'IS-PAS pour proposer une définition standard des indicateurs IRM relatifs aux PAS [5]. Cependant, le dépistage de ces pathologies reste difficile, avec une performance diagnostique insuffisante mise en avant dans plusieurs études cliniques [6], [7]. L'apport de l'IRM en complément de l'échographie pour le dépistage des PAS est encore au cœur des discussions et fait débat, les deux modalités d'imagerie présentant des performances diagnostiques voisines (sensibilité et spécificité) pour ces pathologies [8]–[10]. De plus, les conclusions résultant de l'examen IRM complémentaire peuvent induire un changement de diagnostic par rapport à l'examen échographique initial, ce qui peut potentiellement altérer la prise en charge clinique [11].

Ayant dit cela, l'apport de l'IRM avec des séquences anatomiques standard (pondérées T1 et/ou pondérées T2) en complément de l'échographie dans le contexte du dépistage des PAS semble encore limité. On peut cependant émettre l'hypothèse que des techniques IRM plus avancées délivrant des informations quantitatives et fonctionnelles sur le placenta, comme celles qui vont être présentées dans le Chapitre 2 notamment, pourraient avoir un intérêt dans le dépistage de ces pathologies. C'est dans cette perspective que le protocole clinique DIANE (Dépistage par Irm des Anomalies d'adhésioN placEntaire) a été mis en place avec l'aide du CIC-IT (Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique) de Nancy [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328532]. L'objectif principal des travaux de cette thèse consistait en la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM approprié dans le contexte du dépistage des PAS, afin qu'il puisse être évalué dans le cadre du protocole clinique DIANE mentionné ci-dessus (voir **PARTIE III : Imagerie du placenta par IRM dans le contexte des PAS**).

I.1.3.3. Hypothèses physiopathologiques

La complexité entourant la terminologie des troubles du spectre du placenta accreta (PAS) est le reflet, ici aussi, d'une compréhension limitée des mécanismes sous-jacent à cette pathologie. S'intéresser de plus près aux hypothèses physiopathologiques des PAS peut nous permettre d'avoir une meilleure intuition des techniques IRM qui pourraient être pertinentes pour le dépistage des PAS, et qu'on souhaiterait mettre en place pour le protocole clinique DIANE.

L'hypothèse principale est la suivante : un défaut iatrogène au niveau de l'interface endomètre-myomètre (suite à une césarienne notamment) peut conduire à un défaut de décidualisation au niveau du site de la cicatrice, provoquant une invasion trophoblastique anormalement profonde (**Figure 11**). En effet, la décidue joue normalement un rôle de régulation dans ce phénomène d'invasion trophoblastique, mais sa fonction est altérée au niveau de la cicatrice [49].
On a vu précédemment (**section I.1.2.3**) que lors d'une grossesse normale, il y a un remodelage de la paroi des artères spiralées maternelles afin que le flux sanguin utérin augmente et qu'il soit en mesure de subvenir aux besoins du fœtus. Dans le cas des PAS, même si l'invasion trophoblastique est cette fois-ci anormalement profonde, il a été décrit un remodelage réduit des artères spiralées, de la même manière que pour les RCIU ou PE, d'autant plus quand il y avait une absence locale de la décidue, comme ça peut être le cas dans la zone *accreta* (en regard de la cicatrice) [50]. Cependant, il n'y a pas de preuve clinique d'insuffisance placentaire et de croissance fœtale altérée associée aux PAS. Cela suggère que pour les PAS, le remodelage incomplet des artères spiralées se limiterait à la zone *accreta*, sans impacter la fonction placentaire dans son ensemble. Ainsi, il semble d'autant plus important pour les PAS de faire des cartographies des paramètres IRM d'intérêt, afin d'être en mesure de détecter cet éventuel défaut fonctionnel localisé.
D'autre part, dans les cas de PAS, une vascularisation utéro-placentaire anormale a été observée dans la zone *accreta*, avec des changements physiologiques (vasodilatation) présents au niveau des artères dans le myomètre (artère radiée et artère arquée). Enfin, une hypervascularisation du lit placentaire dans la plupart des formes invasives du PAS a été rapportée, suggérant aussi un remodelage vasculaire au niveau du site de la cicatrice. Ainsi, il semble que les PAS résultent d'une combinaison de plusieurs facteurs, notamment un défaut local de décidue, associé à une invasion trophoblastique anormalement profonde, ainsi qu'une angiogenèse anormale et un remodelage vasculaire au niveau de la zone en regard de la cicatrice [48].



Figure 11 : Représentation schématique de l'hypothèse physiopathologique des PAS. A partir d'une image issue de [48].

Chapitre 2 : Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du Placenta

L'imagerie médicale est un terme générique qui fait référence à l'ensemble des techniques d'acquisition d'images du corps humain. Il existe une grande variété de ces techniques, mais elles ont un point commun : elles permettent toutes d'obtenir des informations structurelles (imagerie anatomique, morphologique) et/ou fonctionnelles (imagerie physiologique, métabolique) des différents tissus biologiques d'intérêt. Ces informations, qu'elles soient anatomiques ou fonctionnelles, doivent permettre de différencier les différents tissus biologiques entre eux, par la création d'un contraste sur l'image. Elles doivent aussi, pour un tissu donné, permettre de différencier les zones saines des zones pathologiques.
La variété de ces méthodes d'imagerie est liée aux différents phénomènes physiques qui les sous-tendent. À titre d'exemple, il s'agit de l'absorption plus ou moins importante des rayons X par les tissus selon leur densité pour la tomodensitométrie (TDM), souvent appelée plus sobrement « CT-scan » ou « Scanner ». Pour l'échographie, c'est la réflexion des ondes ultrasonores qui sera plus ou moins importante en fonction de l'impédance acoustique du tissu rencontré. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) quant à elle, repose sur le phénomène physique de RMN (Résonance Magnétique Nucléaire).

I.2.1. Considérations spécifiques de *safety* IRM chez la femme enceinte

L'échographie est la modalité d'imagerie de choix pendant le suivi d'une grossesse pour son faible encombrement, son faible coût, sa transportabilité au lit de la patiente, mais surtout pour son innocuité. Cependant, on a vu que sa performance diagnostique était parfois limitée, notamment pour le dépistage des RCIU et PE mais aussi des PAS (voir Chapitre 1).
L'IRM, avec sa capacité d'atteindre de meilleures résolutions spatiales que l'échographie, sa grande polyvalence en termes de génération de contraste dans l'image, et son caractère plus reproductible car non opérateur-dépendant (contrairement à l'échographie), apparaît comme une modalité d'imagerie prometteuse pour améliorer le dépistage de ces pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires. Mais qu'en est-il de son innocuité ?

On peut déjà dire que l'IRM ne repose pas sur des rayonnements ionisants, contrairement à la TDM, ce qui constitue un avantage considérable en matière de sécurité ou *safety*. Néanmoins, même dans le cadre d'un examen en dehors de la grossesse, l'IRM présente des risques théoriques liés à une exposition au champ magnétique statique et intense B_0, mais surtout liés à l'utilisation de gradients de champ magnétique et d'impulsions radiofréquences

(RF). Les principales répercussions néfastes sur le fœtus à envisager concernent d'éventuels troubles auditifs liés à une exposition à un niveau de bruit important induit par les gradients qui commutent rapidement. L'autre répercussion principale à envisager concerne l'échauffement induit par un dépôt d'énergie lors de l'envoi des impulsions RF, qui est susceptible d'avoir des effets tératogènes (essentiellement en début de grossesse) si l'élévation de température est trop élevée [51]. Il est donc indispensable d'aborder ici la question des considérations spécifiques de *safety* IRM chez la femme enceinte.

Tout d'abord, il est important de préciser que les connaissances concernant la *safety* IRM chez la femme enceinte sont en constante évolution et que cette thématique constitue un domaine de recherche à part entière. Les considérations abordées ici sont donc éventuellement amenées à évoluer dans le temps.
Ceci étant dit, l'IRM est un examen non invasif pouvant être réalisé en cours de grossesse à partir du 2ème trimestre et sans injection de produit de contraste. Il est à noter qu'il n'y a pas d'étude connue dans la littérature mettant en avant des conséquences délétères pour des fœtus humains qui ont été exposés à un examen IRM sans injection de produit de contraste pendant la grossesse [51]–[53]. On peut notamment citer une large étude rétrospective menée sur 1737 enfants qui ont été exposés à un examen IRM *in utero* pendant le 1er trimestre de grossesse, et qui a démontré qu'il n'y avait pas d'augmentation significative de risques de mort néo-natale, d'anomalie congénitale, de néoplasie, de troubles de l'audition ou de la vision chez ces enfants en comparaison à des enfants n'ayant pas été exposé à un examen IRM *in utero*. Le suivi de ces enfants a été mené de leur naissance jusqu'à leur 4 ans [54].
On peut aussi citer une étude prospective menée sur 72 enfants qui ont été exposés à un examen IRM *in utero* pendant le 2ème ou 3ème trimestre d'une grossesse saine, et qui a démontré que cette exposition n'était pas associée à des conséquences de développement défavorable sur les capacités motrices, auditives, ou visuelles de l'enfant sur la période préscolaire [55]. De plus, l'IRM est déjà largement utilisée dans les centres multidisciplinaires de diagnostic prénatal pour l'étude du système nerveux central du fœtus en cas de suspicion d'anomalies [56]. L'IRM peut aussi être indiquée en examen de seconde intention dans certains centres pour des complications maternelles telles qu'une suspicion de décollement placentaire ou une suspicion de PAS par exemple [51].

Ces différents éléments vont dans le sens des recommandations de l'ACR (*American College of Radiology*) fournies dans leur *Guidance Document on MR Safe Practices* de 2013 [52], avec quelques mises à jour et notes critiques apportées en 2019 [57]. D'autres ressources sont également consultables, comme par exemple cette revue sur l'imagerie des femmes enceintes ou allaitantes [58], ou encore ces recommandations consultables sur le site de l'UCSF

(*University of California, San Francisco*) pour l'utilisation de l'IRM ou de la TDM chez la femme enceinte ou allaitante [59].
En substance, dans ce document de l'ACR, il est indiqué qu'il n'y a pas d'effets délétères connus sur le fœtus lors d'une exposition à l'IRM *in utero* sans injection de produit de contraste. Néanmoins, puisque le 1er trimestre de grossesse est la période la plus sensible aux risques tératogènes, l'exposition à l'IRM sur cette période est à éviter par principe de précaution. De manière générale, l'IRM peut être effectuée à n'importe quel stade de la grossesse si jugée cliniquement nécessaire, en prenant en compte la balance bénéfices / risques pour la mère et le fœtus [60].

Certains groupes de recherche continuent néanmoins à s'interroger sur les deux éléments principaux éventuellement néfastes pour le fœtus lors d'un examen IRM : le niveau de bruit important induit par les gradients qui commutent rapidement, et le dépôt d'énergie sous forme de chaleur lors de l'envoi des impulsions RF.
Concernant le niveau de bruit auquel est soumis le fœtus lors d'un examen IRM pendant la grossesse, une étude a démontré qu'il y avait une atténuation considérable du son avant d'atteindre le système auditif du fœtus [61]. En effet, lors de la propagation du son de l'air à la paroi abdominale, puis à l'utérus rempli de liquide amniotique, les grands écarts d'impédance acoustique lorsque l'on passe d'un milieu à l'autre sont à l'origine d'une forte atténuation de l'onde sonore. Dans cette expérience, une atténuation de 30 dB était obtenue pour une fréquence de 500Hz, et l'atténuation était encore plus importante pour les fréquences supérieures (l'évaluation a été menée jusqu'à 5kHz), amenant le bruit généré par le système IRM à des niveaux acceptables pour le fœtus. Mais, cette grande atténuation a lieu essentiellement pour les hautes fréquences, et l'atténuation offerte par la paroi abdominale, l'utérus et le liquide amniotique pour les plus basses fréquences peut être considérablement réduite, comme l'a montré une autre étude avec un modèle de transmission du son au fœtus (**Figure 12**) [62], [63]. Ainsi, il apparaît que le risque lié à l'exposition du fœtus à un niveau de bruit important lors de l'examen IRM n'est pas à écarter, surtout pour des séquences IRM avec une intensité sonore importante dans les basses fréquences.
D'autres études se sont posées la question de l'influence de l'intensité du champ magnétique statique sur les éventuels effets délétères sur le système auditif du fœtus. Une IRM 3T est en effet potentiellement plus bruyante qu'une IRM 1,5T pour une même séquence. Cependant, l'étude a démontré qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau des capacités auditives entre les fœtus qui avaient été exposés à une IRM *in utero* à 3T par rapport à 1,5T [64]. Pour approfondir ces questionnements, une revue concernant le bruit associé à un examen IRM a été proposé en 2000 par McJury et Shellock [65], mise à jour et augmentée en 2021, avec une section spéciale s'intéressant au cas particulier de l'IRM pendant la grossesse [63].

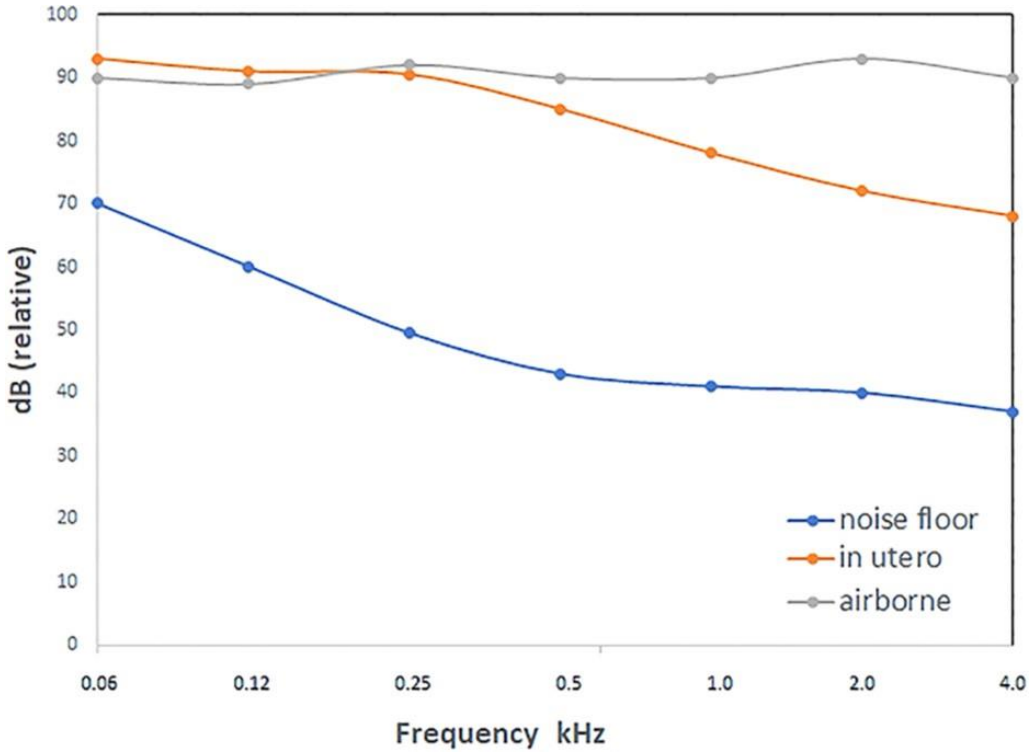


Figure 12 : Atténuation [en dB] du bruit in utero (en orange) par rapport à l'air (en gris) en fonction de la fréquence [en kHz]. Le bruit interne de la mère (respiration, fonction intestinale, système cardiovasculaire) est représenté en bleu. Image issue de [63].

En ce qui concerne l'échauffement induit par un dépôt d'énergie lors de l'envoi des impulsions RF, la question de l'influence de l'intensité du champ magnétique B_0 est également primordiale. En effet, le Débit d'Absorption Spécifique - DAS (en anglais, on parle de SAR - *Specific Absorption Rate*), qui quantifie le dépôt d'énergie dans les tissus sous forme de chaleur (mesuré en W/kg), est dépendant de l'intensité du champ magnétique statique B_0. En passant de 1,5T à 3T, l'intensité du champ magnétique est doublée, mais le SAR lui est quadruplé, en considérant tous les autres paramètres fixes. Ainsi, l'utilisation de l'IRM à 3T chez la femme enceinte soulève des questions concernant l'échauffement lié à l'utilisation des impulsions RF. Le groupe d'étude « *Placenta & Fetus* » de l'ISMRM *(International Society for Magnetic Resonance in Medicine*) s'est d'ailleurs réuni le 30 avril 2020 (virtuellement, compte tenu du contexte sanitaire) spécifiquement autour de ce sujet [https://www.ismrm.org/virtual-meetings/virtual-meetings-archive/].

Tout d'abord, rappelons que l'exposition aux RF lors d'un examen IRM se conforme aux recommandations formulées par la CEI (Commission Electrotechnique Internationale), qu'on peut trouver dans leur document IEC 60601 (normes techniques pour la sécurité et les performances essentielles des équipements électromédicaux), dans la partie 2-33 concernant les exigences particulières pour la sécurité de base et les performances essentielles des appareils à résonance magnétique utilisés pour le diagnostic médical [66]. La norme IEC

60601-2-33 recommande que l'IRM chez la femme enceinte soit menée en mode de fonctionnement normal, pour le lequel le SAR global (en anglais, wbSAR - *whole body SAR*) est limité à 2W/kg. On peut aussi mentionner comme référence les recommandations de l'ICNIRP (*International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection*) concernant les limites d'exposition aux champs électromagnétiques (100kHz - 300GHz) [67]. Ainsi, on peut se dire que, puisque l'exposition aux RF respecte les limites recommandées, l'élévation de température induite lors d'un examen IRM est suffisamment faible et ne devrait donc pas avoir d'effets tératogènes pour le fœtus, même en cas d'exposition en début de grossesse.

Cependant, le groupe d'étude « *Placenta & Fetus* » de l'ISMRM cité plus haut apporte des éléments supplémentaires qui incitent à la prudence (surtout à 3T), et à essayer d'approfondir notre compréhension du phénomène. En effet, sur une IRM 3T, le mode d'émission des RF a une particularité qu'on retrouve sur la plupart des machines, appelé *two-port RF shimming*, qui permet d'obtenir une meilleure homogénéité du champ B_1^+ (champ émis), d'où son intérêt à 3T. Pour expliquer un peu plus de quoi il s'agit, rappelons que, afin que le phénomène de RMN à l'origine du signal mesuré lors d'un examen IRM ait lieu, une antenne RF doit produire un champ d'excitation $B_1^+(t)$ oscillant à la fréquence de résonance des protons (appelée aussi fréquence de Larmor, atteignant 128MHz à 3T), et être perpendiculaire au champ magnétique statique B_0. Pour se faire, il y a plusieurs configurations d'antennes possibles, mais en pratique, une des manières les plus optimales est d'ajouter une deuxième antenne perpendiculaire à la première (source Q et source I dans la **Figure 13**), et d'envoyer un courant avec un déphasage de 90° entre les 2 antennes (émission en quadrature de phase) afin de générer le champ tournant B_1^+. On parle alors de polarisation circulaire (en anglais, mode CP - *Circular Polarization*, **Figure 13**) [68], [69].
Lorsqu'on est à 3T, il est intéressant de se placer dans des modes d'émission différents en combinant les 2 sources, en jouant sur la différence d'amplitude et sur le déphasage entre les 2 ports RF (sources Q et I, **Figure 13**). C'est en cela que consiste le *two-port RF shimming* à 3T, qui permet d'ajuster la polarisation B_1^+, et d'atteindre une meilleure homogénéité du champ émis, qui est un élément important pour obtenir une bonne qualité d'image IRM.

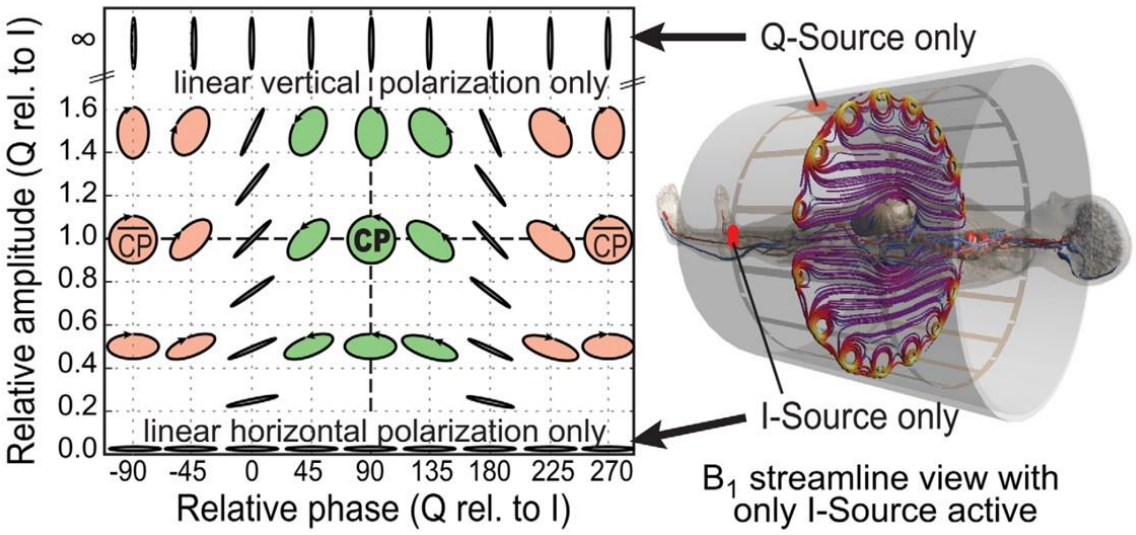


Figure 13 : Two-port RF shimming, schéma explicatif. Image issue de [70].

Murbach et al. se sont intéressés à l'effet du *two-port RF shimming* à 3T sur des modèles de femmes enceintes et ont mis en lumière que cela avait un effet sur le schéma d'absorption des RF, avec une réduction du SAR maternel mais une augmentation du SAR fœtal [70].
En effet, même si le SAR global reste en dessous de la valeur seuil recommandée, la manière dont est distribuée spatialement le SAR peut varier en fonction du mode d'émission, le risque étant d'avoir un « point chaud » (en anglais, *hotspot*) au niveau du fœtus, correspondant à un SAR local élevé. Dans leur étude, ils ont montré que le *RF shimming* à 3T pouvait augmenter significativement l'exposition fœtale, et que la restriction au mode CP permettait d'éviter des configurations d'émission RF non favorables, au prix cependant d'une moins bonne homogénéité B_1^+. Ainsi, le groupe de recherche en question recommande de se restreindre au mode CP pour l'émission des RF à 3T lors d'un examen IRM chez la femme enceinte, notamment quand on utilise des séquences à SAR élevé, comme c'est effectivement le cas avec les séquences de type *single-shot Turbo Spin Echo* (séquence HASTE chez Siemens - *Half-fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo*), souvent utilisées pour faire de l'imagerie anatomique (pondération T2) lors d'un examen d'IRM fœtale.

D'autres solutions plus avancées sont également envisagées, comme de faire une gestion du SAR patient-spécifique, et de proposer la meilleure configuration de *RF shimming* en fonction de la patiente, contraint à la fois par le SAR fœtal et le SAR maternel [71], [72]. Cependant, cela nécessite d'avoir un modèle qui correspond suffisamment bien à la morphologie de la patiente, qui prend en compte l'âge gestationnel, la position de la mère dans la machine (décubitus dorsal ou décubitus latéral gauche), la position du fœtus, et qui modélise correctement les effets de thermorégulation chez le fœtus qui ne sont pas les mêmes que chez la mère.

Pour notre part, travaillant à 3T, nous avons suivi ces recommandations, en menant les acquisitions IRM chez la femme enceinte au 3ème trimestre, avec une émission RF en mode CP, avec un wbSAR limité à 2W/kg, et sans injection de produit de contraste.

I.2.2. Quelques notions générales autour de l'IRM

Pour donner quelques notions fondamentales à propos de l'IRM, on peut commencer par dire qu'afin d'être en mesure de produire des images IRM, il faut :

- Un champ magnétique statique, intense et homogène B_0 (d'une intensité de 1,5T ou 3T en routine clinique) ;
- Des bobinages permettant de faire varier de manière contrôlée et subtile (de l'ordre de 10mT/m contre un champ statique B_0 de l'ordre du Tesla) l'intensité du champ magnétique dans l'espace, appelés **gradients** (Cf. la notion de séquences IRM ci-après) ;
- D'une « antenne RF » qui émet des ondes radiofréquences (champ d'excitation B_1^+), oscillant respectivement à une fréquence de 64MHz ou 128MHz pour un champ statique B_0 de 1,5T ou 3T (cf. **section I.2.1** à propos de l'émission RF) ;
- D'une « antenne RF » (ou plutôt un réseau d'antennes RF) pour réceptionner les signaux RMN qui constitueront les données brutes permettant la reconstruction de l'image IRM.

L'acquisition des images IRM s'appuient sur la notion de séquences IRM. Il en existe un très grand nombre qui peuvent, pour ne pas faciliter les choses, avoir un nom différent selon le constructeur [73]. Dans un premier temps, on peut simplement distinguer deux grandes familles de séquences IRM : les séquences basées sur l'écho de gradient (GRE) et les séquences basées sur l'écho de spin (SE).
Pour décrire une séquence IRM, l'utilisation d'un chronogramme est idéale. On a dit que pour produire une image IRM, il fallait, en plus du champ statique B_0, des gradients de champ magnétique et des impulsions RF. **Le chronogramme représente justement la manière dont on pilote dans le temps l'émission des impulsions RF et l'activation des gradients de champ magnétique dans les 3 directions de l'espace**.

Pour une acquisition 2D multi-coupes, il y aura un gradient G_z pour la sélection de coupe, un gradient G_y pour l'encodage de phase et un gradient G_x pour l'encodage de fréquence. Pour une acquisition 3D, il y aura également un gradient G_x d'encodage de fréquence mais deux gradients (G_y et G_z) d'encodage de phase. Il faut préciser que, sur un chronogramme, on ne fait apparaitre que le motif élémentaire de la séquence (appelé aussi noyau de la séquence) qui, en pratique, est répété un grand nombre de fois afin de faire l'acquisition de l'image entière. Le temps pendant lequel est joué le motif élémentaire de la séquence est ainsi appelé TR, pour « Temps de Répétition ». Le temps auquel se forme l'écho (que ce soit un écho de gradient ou un écho de spin) est, quant à lui, appelé TE, pour « Temps d'Echo ». On peut voir respectivement en **Figure 14** et **Figure 15** les chronogrammes de la séquence SE et de la séquence GRE.

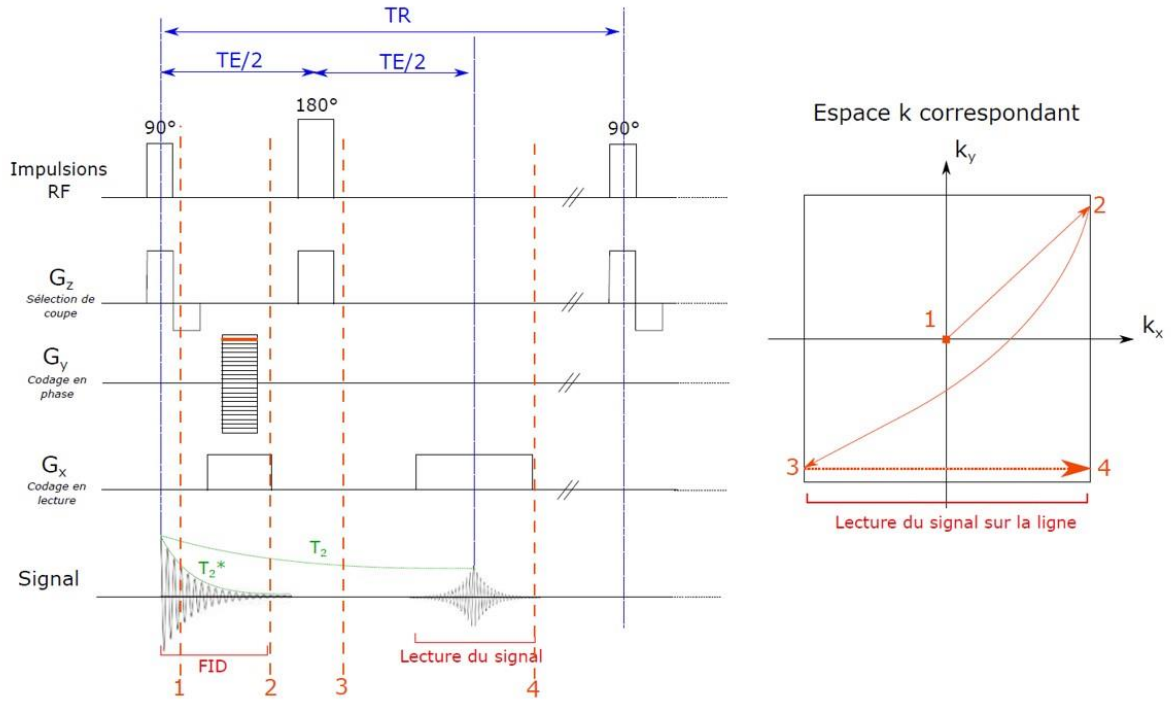


Figure 14 : Chronogramme d'une séquence SE, avec trajectoire dans l'espace-k correspondant au gradient d'encodage de phase surligné en rouge. Acquisition ligne par ligne pour une coupe choisie avec le gradient de sélection de coupe. Image issue de la thèse de Pauline Lefebvre (Soulet) [74].

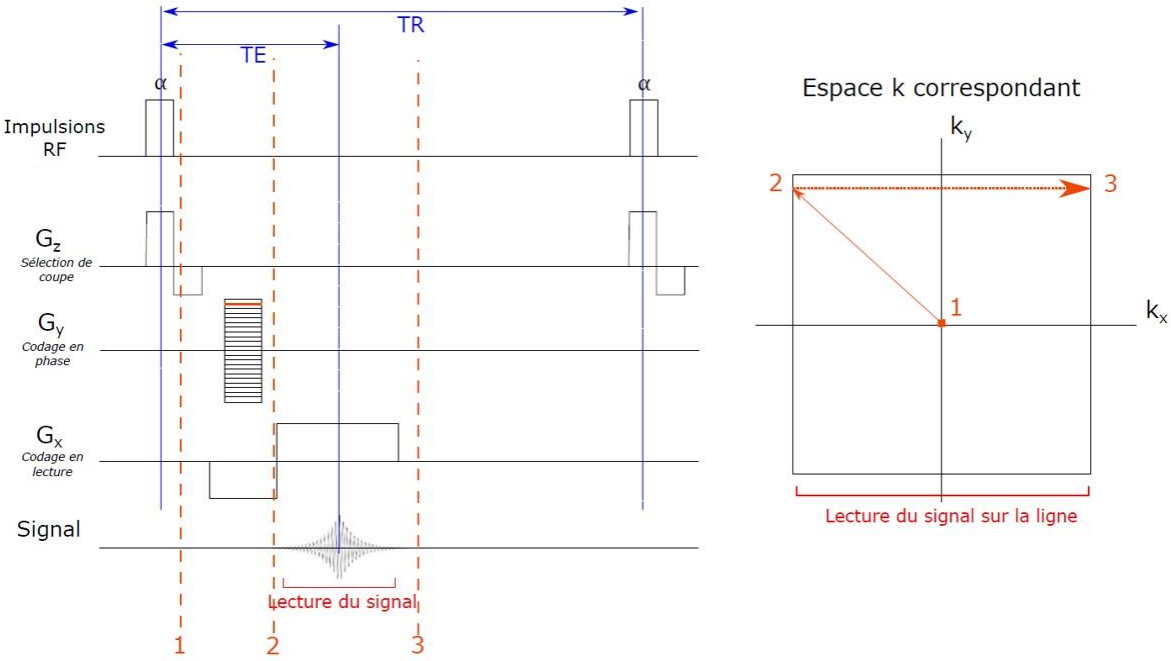


Figure 15 : Chronogramme d'une séquence GRE, avec trajectoire dans l'espace-k correspondant au gradient d'encodage de phase surligné en rouge. Acquisition ligne par ligne pour une coupe choisie avec le gradient de sélection de coupe. Image issue de la thèse de Pauline Lefebvre (Soulet) [74].

La séquence SE présente la particularité d'utiliser une impulsion RF d'excitation avec un angle de bascule de 90° (en anglais, FA - *Flip Angle*, parfois noté α), suivie d'une impulsion RF de refocalisation avec un angle de bascule de 180°.

Avant d'aller plus loin, il est important de souligner une grande particularité de l'IRM : l'acquisition des données ne se fait pas directement dans l'espace image. En effet, l'utilisation des gradients de champ magnétique permet d'encoder les signaux réceptionnés en fonction de leur position spatiale. L'idée importante derrière l'utilisation de ces gradients est que la fréquence de précession des protons f_0 (en MHz), appelée aussi fréquence de Larmor, est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique statique B_0 (en T) auquel ils sont soumis, avec ω_0 la pulsation ou vitesse angulaire associée (en $rad.s^{-1}$) et $\gamma_p/2\pi = 42{,}576\ MHz.T^{-1}$ le rapport gyromagnétique des protons :

$$f_0 = \frac{\gamma_p}{2\pi} B_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} \quad (1)$$

Ainsi, si on fait varier spatialement le champ magnétique, on fait varier spatialement la fréquence de précession des protons, ce qui permet de localiser dans l'espace le signal RMN réceptionné. Par exemple, si on applique un gradient de champ magnétique le long de l'axe x avec une amplitude G_x, on aura :

$$f(x) = \frac{\gamma_p}{2\pi}(B_0 + G_x.x) \quad (2)$$

Ainsi, les signaux sont stockés dans le domaine de Fourier de l'image, c'est-à-dire le domaine des fréquences spatiales de l'image, très souvent appelé espace-k (**Figure 14** et **Figure 15**). Cette particularité de l'IRM par rapport aux autres modalités d'imagerie est une véritable force, puisqu'elle permet d'avoir une résolution de l'ordre du mm alors qu'on travaille avec des RF de longueur d'onde de l'ordre du m. Pour mieux appréhender cette idée d'encodage spatial du signal, la **Figure 16** illustre ce concept.

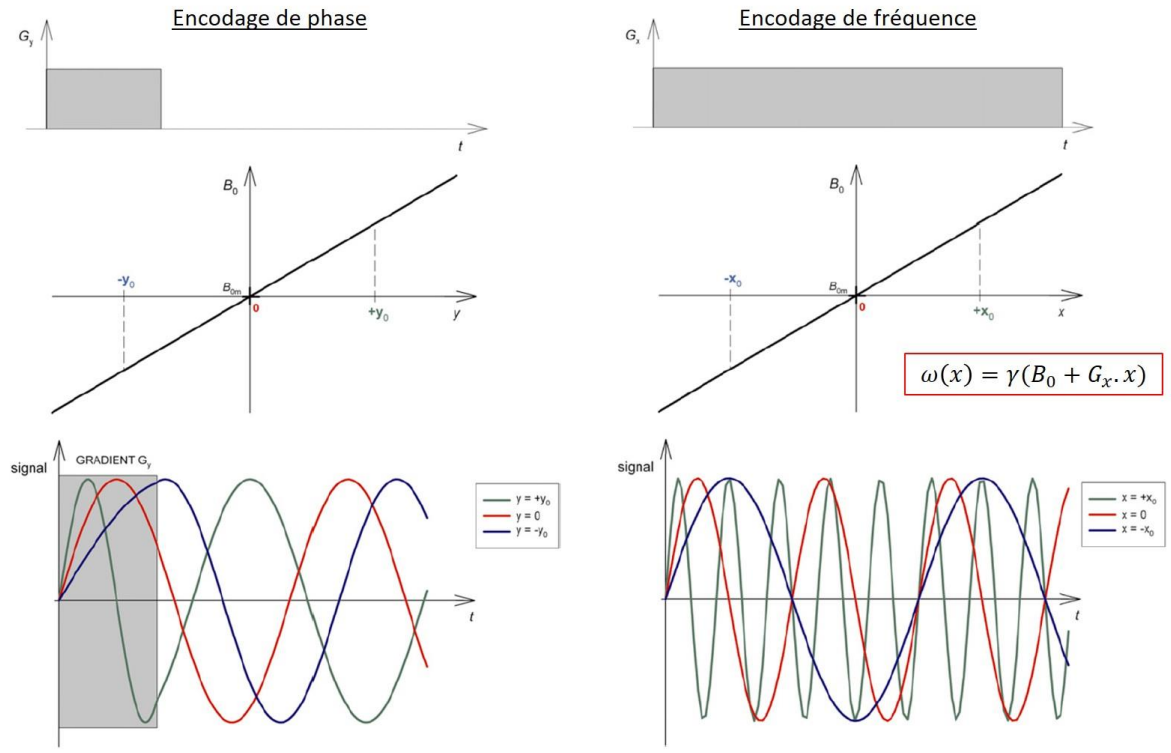


Figure 16 : Illustration du concept d'encodage spatial du signal RMN par l'utilisation de gradients de champ magnétique. A partir de figures issues de [75].

On applique le **gradient d'encodage de phase G_y** avant l'acquisition du signal. Pendant que ce gradient de champ magnétique est appliqué, la fréquence de précession des protons varie linéairement avec leur position le long de l'axe y. Quand on arrête le gradient, le champ magnétique redevient le même partout et les protons précessent donc de nouveau à la même fréquence, mais ils se sont déphasés (**Figure 16, partie gauche**). On applique alors le **gradient d'encodage de fréquence G_x** pendant lequel on fait l'acquisition. La fréquence de précession des protons varie linéairement avec leur position le long de l'axe x (**Figure 16, partie droite**). On peut alors distinguer les signaux RMN reçus en fonction de leur provenance le long de l'axe x, et même dans le plan (xOy) en fait, grâce au déphasage induit par le gradient G_y avant l'acquisition.

Revenons maintenant sur la notion de chronogramme utilisée pour décrire une séquence IRM. Pour une acquisition classique 2D multi-coupes (SE ou GRE), le motif élémentaire de la séquence permettant de faire l'acquisition d'une seule ligne de l'espace-k en un TR, il faut alors le répéter autant de fois qu'il y a de lignes dans l'espace-k (N_y lignes), en faisant à chaque fois varier l'amplitude du gradient d'encodage de phase G_y. Puis il faut répéter ce processus pour toutes les coupes (N_z coupes), en faisant cette fois-ci varier l'amplitude du gradient de sélection de coupe G_z. Finalement, il faut donc répéter le motif élémentaire de la séquence $(N_y * N_z)$ fois, dans cet exemple.

On expliquait en début de cette section qu'il existait beaucoup de séquences IRM différentes, qui pouvaient en plus avoir un nom différent selon le constructeur. Pour que le lecteur puisse s'y retrouver plus facilement concernant les séquences IRM qui ont été utilisées lors de ces travaux, on essaiera d'utiliser au maximum les noms génériques des séquences, accompagnés d'une brève description, et avec leur nom équivalent chez le constructeur Siemens, afin d'éviter d'éventuelles ambiguïtés sur les séquences utilisées.

I.2.3. Imagerie fonctionnelle du placenta par IRM

La particularité majeure de l'IRM (et son grand avantage par rapport aux autres modalités d'imagerie) est sa grande capacité à manipuler le contraste de l'image. Selon la séquence IRM utilisée et l'ajustement des paramètres généraux ainsi que des paramètres inhérents à la séquence d'intérêt, on pourra, avec un seul et même appareil IRM, obtenir des images anatomiques avec différents contrastes (contraste T1, T2, T2*, en densité de protons); des images de vascularisation (Angiographie par Résonance Magnétique); des images d'activité cérébrale (IRMf - IRM fonctionnelle, contraste BOLD); des images de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus (IRM de diffusion); des images de la conductivité électrique et de la permittivité des tissus (MR-EPT, *Magnetic Resonance - Electrical Properties Tomography*); des images des propriétés mécaniques des tissus (MRE, *Magnetic Resonance Elastography*); ou encore des images de la distribution spatiale de la température (MRT - *Magnetic Resonance Thermometry*). Plusieurs séquences peuvent être utilisées lors d'un même examen IRM, avec éventuellement différents ajustements des paramètres d'acquisition, permettant ainsi d'étudier l'organe d'intérêt de manière multiparamétrique.

Dans le contexte des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire, il semble pertinent d'utiliser des techniques IRM permettant de caractériser la fonction placentaire, notamment des techniques délivrant une information (idéalement quantitative) sur la perfusion placentaire et/ou l'oxygénation placentaire.
L'utilisation de produit de contraste n'étant pas recommandée pendant la grossesse, il reste les techniques ASL (*Arterial Spin Labeling*) ou encore IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*), pour faire de l'imagerie de la perfusion placentaire. Pour l'imagerie de l'oxygénation placentaire, il est possible de s'orienter vers des techniques s'appuyant sur l'effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*), et plus généralement sur les temps de relaxation T2 et T2*. On détaillera plus en détails ce dernier point dans le Chapitre 3.

I.2.3.1. IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*)

Avant d'aborder les concepts sur lesquels reposent la technique IVIM, il est intéressant d'introduire quelques notions autour de l'IRM de diffusion. L'IRM de diffusion permet de mesurer localement (à l'échelle de l'élément de volume de l'image, appelé voxel) la diffusion des molécules d'eau, c'est-à-dire les mouvements microscopiques et aléatoires des molécules d'eau induits par l'agitation thermique, qui est caractérisée par le coefficient de diffusion D exprimé en $mm^2.s^{-1}$. Cette technique est à fort potentiel car elle est en mesure de fournir des renseignements sur la microstructure et l'orientation des tissus biologiques d'intérêt, en fonction de la manière dont s'y déroule la diffusion des molécules d'eau (diffusion libre ou restreinte / isotrope ou anisotrope). L'exemple emblématique est celui des fibres nerveuses dans la matière blanche cérébrale, où la diffusion des molécules d'eau est privilégiée dans l'axe des fibres et restreinte dans le plan perpendiculaire aux fibres (forte anisotropie), et qu'on peut observer de manière assez spectaculaire en utilisant une technique appelée tractographie par IRM de diffusion [76]–[78].

En pratique, pour rendre le signal RMN sensible à la diffusion des molécules d'eau, il faut utiliser des séquences IRM dites « pondérées en diffusion », qui ont la particularité d'intégrer des gradients d'encodage de diffusion dans leur schéma d'acquisition. Lorsque ces gradients sont appliqués pendant une durée δ, avec une amplitude G et à un moment précis du schéma d'acquisition (intervalle de temps Δ entre les deux gradients), le signal mesuré est atténué en présence de diffusion. On appelle ce schéma d'acquisition la méthode de Stejskal et Tanner [79], ou encore la technique PGSE - *Pulsed Gradient Spin Echo* (**Figure 17**).

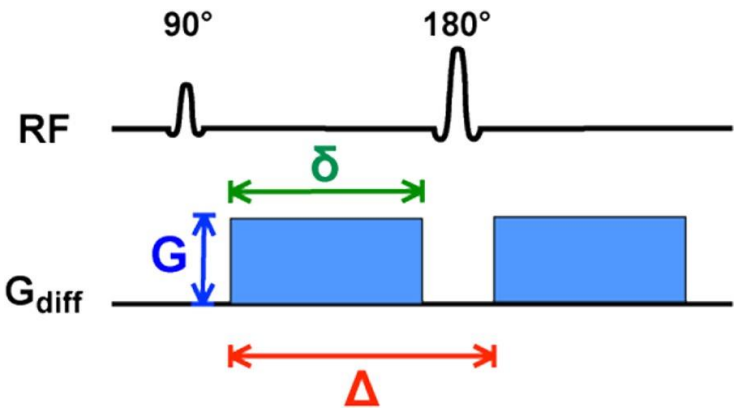


Figure 17 : Illustration de la technique PGSE, appelée aussi méthode de Stejskal et Tanner, avec les gradients d'encodage de diffusion. Image issue de [80].

Le degré d'atténuation du signal dépend du produit du coefficient de diffusion D (en $mm^2.s^{-1}$) et d'un paramètre appelé la *b-value* ($s.mm^{-2}$), qui dépend justement des quantités δ, G et Δ introduites ci-dessus. Cela peut se traduire de la manière suivante (**équation** (3)), avec S le signal atténué après l'application des gradients de diffusion et S_0 le signal de *baseline*, c'est-à-dire le signal obtenu sans application des gradients de diffusion (*b-value* nulle) :

$$S = S_0 e^{-bD} \tag{3}$$

Par exemple, pour des gradients de diffusion rectangulaires (cas idéal mais théorique) dans une séquence SE (comme l'exemple de la **Figure 17**), la *b-value* s'exprime de la manière suivante, avec γ le rapport gyromagnétique du proton :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) \tag{4}$$

Ainsi, pour faire varier la *b-value*, on pourra jouer sur l'amplitude ou la durée des gradients de diffusion, ou encore sur la durée séparant les deux gradients de diffusion. Pour l'expression de la *b-value* avec des gradients de diffusion trapézoïdaux pour une séquence SE ou une séquence GRE, le lecteur peut se référer à [81]. Le plus souvent, pour faire de l'IRM de diffusion, on utilisera la séquence *single-shot* SE-EPI (séquence Spin Echo avec module de lecture ultra-rapide EPI - *Echo Planar Imaging*) avec gradients de diffusion. En répétant cette séquence plusieurs fois en faisant varier la *b-value*, on obtiendra plusieurs images IRM dites « pondérées en diffusion », à partir desquelles on pourra remonter à une information quantitative sur la diffusion des molécules d'eau (voir **équation** (3)).

Quand la diffusion est isotrope, le choix de la direction des gradients d'encodage de diffusion n'est pas un problème car le coefficient de diffusion est le même dans toutes les directions. Cependant, si la diffusion est anisotrope, le coefficient de diffusion n'est pas le même dans toutes les directions. Il est alors nécessaire de faire l'acquisition plusieurs fois en changeant la direction des gradients d'encodage de diffusion afin de caractériser correctement le phénomène que l'on cherche à quantifier. L'**équation** (3) s'écrit alors de la manière suivante, avec S_i le signal mesuré avec les gradients de diffusion appliqués dans la direction i et D_i le coefficient de diffusion dans la direction i :

$$S_i = S_0 e^{-bD_i} \tag{5}$$

Pour éliminer cette dépendance à la direction d'application des gradients de diffusion, la solution est de faire une acquisition sans application des gradients de diffusion (*b-value* nulle), et 3 acquisitions avec application respective des gradients de diffusion dans 3 directions orthogonales ($i \in \{1, 2, 3\}$, par exemple les directions (Ox), (Oy) et (Oz)), pour les différentes *b-value* nécessaires. La combinaison des images issues de ces différentes acquisitions permet de remonter à une information indépendante de la direction d'application des gradients de diffusion, et qui est couramment appelée le coefficient de diffusion apparent (en anglais, ADC - *Apparent Diffusion Coefficient*). A partir de l'**équation** (5) avec $i \in \{1, 2, 3\}$, on obtient :

$$S = \sqrt[3]{S_1 S_2 S_3} = S_0 e^{-b.\frac{D_1+D_2+D_3}{3}} = S_0 e^{-b.ADC} \qquad (6)$$

Néanmoins, certains pourraient vouloir caractériser plus précisément l'aspect anisotrope de la diffusion, en utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion (en anglais, DTI - *Diffusion Tensor Imaging*), et ainsi décrire précisément les coefficients de diffusion dans les différentes directions. Le coefficient de diffusion apparent (ADC) introduit ci-dessus correspond d'ailleurs à la trace du tenseur de diffusion, c'est-à-dire à la somme des éléments sur la diagonale du tenseur de diffusion [82]. Cette technique ne sera pas développée davantage ici car on se limitera dans ces travaux au cas précédent, où on élimine la dépendance de la mesure à la direction d'application des gradients d'encodage de diffusion (et c'est également le cas pour la technique IVIM présentée ci-après).

Pour la méthode IVIM, la manière de faire l'acquisition est en tout point identique à ce qui vient d'être présenté. Cependant, le modèle sur lequel repose IVIM est plus complexe, et nécessitera alors plus de *b-values* pour être en mesure de bien caractériser le phénomène qu'on cherche à quantifier, mais le principe d'acquisition reste le même (c'est pourquoi on a pris le temps de le décrire pour l'IRM de diffusion « classique »).
L'hypothèse sous-jacente au concept d'IVIM est que le flux sanguin dans les capillaires (perfusion sanguine) contribue au signal mesuré lors d'une IRM de diffusion, car les mouvements liés à la microcirculation du sang s'apparentent à un phénomène de « pseudo-diffusion », du fait de l'organisation pseudo-aléatoire des capillaires quand on se place à l'échelle du voxel. Le terme IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*) désigne alors l'ensemble des mouvements microscopiques incohérents des molécules d'eau qui ont lieu à l'échelle du voxel. Parmi ces mouvements, on peut distinguer les mouvements liés à la diffusion (voir début de la section) et les mouvements liés à la perfusion (microcirculation du sang à l'échelle du voxel). Un modèle a été proposé par Le Bihan et al. pour décrire ce phénomène [83], [84], à partir duquel on peut extraire un paramètre appelé la fraction de perfusion f, qui désigne la proportion de molécules d'eau dans le voxel dont les mouvements sont liés à la perfusion. Ainsi, la quantité $(1 - f)$ correspond à la proportion de molécules d'eau dans le voxel dont

les mouvements sont liés à la diffusion. Ce modèle à deux compartiments (bi-exponentiel) peut alors s'écrire de la manière suivante :

$$S = S_0\left[f e^{-b(D^* + D_{blood})} + (1-f)e^{-bD_{tissue}}\right] \quad (7)$$

avec S le signal atténué après l'application des gradients de diffusion, S_0 le signal de *baseline* (pas de gradients de diffusion appliqués), D_{tissue} le coefficient de diffusion de l'eau dans les tissus, associé au compartiment de diffusion pure, D^* le coefficient de pseudo-diffusion, associé au compartiment de perfusion et D_{blood} le coefficient de diffusion du sang également associé au compartiment de perfusion.
Pour le compartiment sanguin, on a effectivement la contribution de la diffusion du sang D_{blood}, mais surtout la contribution de la microcirculation sanguine qui, à l'échelle du voxel, apparaît comme un mouvement de pseudo-diffusion D^*. Habituellement, D_{blood} est intégré dans D^*, mais peut aussi être estimé [85]. Ainsi, le modèle sur lequel repose la technique IVIM permettrait d'extraire une information sur la perfusion placentaire (notamment en générant la cartographie de la fraction de perfusion f), sans avoir à utiliser de produit de contraste.

De la même manière que l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) est utilisée pour donner une description complète de l'aspect anisotrope de la diffusion, des extensions du modèle IVIM sont envisageables, qui considèrent l'aspect anisotrope du compartiment sanguin (perfusion) ou du compartiment tissulaire (diffusion), voire des deux. Plusieurs de ces modèles ont été testés sur le placenta pour essayer d'en décrire sa microstructure et sa microcirculation sanguine plus précisément [86]. Cependant, comme annoncé précédemment, on s'est limité dans nos travaux au cas où on élimine la dépendance de la mesure à la direction d'application des gradients d'encodage de diffusion.

D'autres extensions du modèle IVIM ont été proposées pour mieux décrire le phénomène de diffusion / perfusion placentaire. On citera notamment la technique DECIDE - *Diffusion-rElaxation Combined Imaging for Detailed placental Evaluation*, qui affine un peu plus le modèle en distinguant le compartiment sanguin fœtal (circulation rapide dans les villosités) et le compartiment sanguin maternel (circulation lente dans la chambre intervilleuse) [87], [88]. De plus, comme son nom l'indique (*Diffusion-rElaxation Combined Imaging*), le modèle prendra en compte la différence des temps de relaxation T2 des différents compartiments, ce qui n'est pas le cas pour le modèle IVIM présenté jusqu'à maintenant. Ce modèle à 3 compartiments s'écrit alors de la manière suivante, où le compartiment sanguin fœtal est décrit par les paramètres f (fraction du volume sanguin fœtal), D^* (coefficient de pseudo-diffusion rapide) et $R_2^{fb} = 1/T_2^{fb}$ (vitesse de relaxation transverse du sang fœtal) / le compartiment sanguin maternel est décrit par les paramètres v (fraction du volume sanguin

maternel), D (coefficient de diffusion lente) et R_2^{mb} (vitesse de relaxation transverse du sang maternel) / le compartiment tissulaire est décrit par les paramètres D (coefficient de diffusion lente) et R_2^{ts} (vitesse de relaxation transverse du tissu) :

$$S = S_0 \left[f e^{-b.D^* - TE.R_2^{fb}} + (1-f) e^{-b.D} \left(v e^{-TE.R_2^{mb}} + (1-v) e^{-TE.R_2^{ts}} \right) \right] \qquad (8)$$

Cependant, pour pouvoir faire un ajustement des données avec un tel modèle (par la suite, on utilisera l'anglicisme *fit*), en plus d'un nombre suffisant de *b-values*, il faudra aussi un nombre suffisant de temps d'écho TE, conduisant à un temps d'acquisition plutôt prohibitif (20 minutes pour une résolution spatiale de 1,9mm*1,9mm*6mm dans l'étude de faisabilité citée ci-dessus [87]).
De la même manière, les extensions du modèle IVIM qui décrivent l'aspect anisotrope des différents compartiments du modèle [86] nécessitent l'acquisition des différentes *b-values* avec suffisamment de directions d'application des gradients d'encodage de diffusion (au minimum 6 directions non-colinéaires par *b-value*, comme pour le DTI), ce qui conduit à des temps d'acquisition également très longs.

Pour garder un temps d'acquisition raisonnable et être en mesure d'explorer d'autres paramètres avec notre protocole d'acquisition IRM pour le placenta (comme les temps de relaxation T2 et T2* notamment), on se limitera au modèle IVIM qui ne prend pas en compte la différence des temps de relaxation T2 des différents compartiments (acquisition d'un seul TE), et qui élimine la dépendance de la mesure à la direction d'application des gradients d'encodage de diffusion (1 acquisition sans application des gradients de diffusion -*b-value* nulle-, et acquisitions avec application respective des gradients de diffusion dans 3 directions orthogonales).

De nombreuses études se sont intéressées à la technique IVIM appliquée au placenta, et son éventuelle capacité à distinguer les grossesses physiologiques des grossesses pathologiques liées à des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire.
On peut notamment citer le papier de Moore et al. [89], qui présente les premières mesures IVIM *in vivo* dans le placenta humain, et donne ainsi l'ordre de grandeur attendu des paramètres du modèle IVIM, f, D et D^*, lors d'une grossesse physiologique. Sur 11 grossesses physiologiques ($AG = 30 \pm 6$ SA), ils ont obtenu les valeurs moyennes suivantes ($\pm$ écart-types) : $f = 26 \pm 6$ %, $D = 1{,}7 \pm 0{,}5 \,.\, 10^{-3}$ mm²/s et $D^* = 57 \pm 41 \,.\, 10^{-3}$ mm²/s.
La même équipe a poursuivi ses travaux en comparant les valeurs obtenues entre un groupe de grossesses physiologiques (n = 13) et un groupe de grossesses présentant un RCIU (n = 7) [90]. La cartographie de la fraction de perfusion f du placenta a été identifiée comme le

paramètre du modèle IVIM le plus pertinent pour faire la distinction entre grossesses normales et grossesses avec RCIU, avec une réduction significative de ce paramètre pour le groupe avec RCIU. Cela peut être le reflet de l'hypothèse physiopathologique d'une hypoperfusion placentaire liée au remodelage insuffisant des artères spiralées maternelles (voir **section I.1.2.3**). Par la suite, d'autres études ont confirmé que la fraction de perfusion f du modèle IVIM était un bon candidat pour être un biomarqueur IRM du RCIU [91]–[93], mais aussi de la PE [94], [95]. Plus spécifiquement, concernant la PE, une réduction significative de la fraction de perfusion placentaire a été observée pour les PE précoces (AG < 34 SA) par rapport aux grossesses saines à âge gestationnel comparable, tandis qu'une hausse significative a été observée pour les PE tardives (AG ≥ 34 SA) par rapport aux grossesses saines à âge gestationnel comparable, reflétant là aussi la complexité physiopathologique sous-tendant cette pathologie, qui évolue avec le stade de la grossesse.

Plus récemment, plusieurs équipes de recherche ont suggéré que la technique IVIM avait très certainement un rôle à jouer également pour la détection des troubles du spectre du placenta Accreta (PAS). La fraction de perfusion f du placenta pour les PAS a été identifiée comme étant significativement plus élevée que dans le groupe contrôle (placentas physiologiques) dans les études suivantes [96]–[98]. Cela pourrait être le reflet de l'hypothèse physiopathologique d'une vascularisation utéro-placentaire anormale, avec une hypervascularisation potentielle au niveau de la zone en regard de la cicatrice utérine (voir **section I.1.3.3**). Cependant, à la différence du RCIU et de la PE, la fonction placentaire globale ne serait pas altérée dans le cas des PAS, et la définition de la ROI (*Region of Interest*) constitue ici un point critique. Enfin, on peut mentionner une autre étude récente qui s'est aussi penchée sur l'IRM de diffusion pour la détection des PAS, mais qui a proposé de changer un peu de philosophie en faisant de la tractographie du myomètre plutôt que de l'IVIM du placenta, ce qui est une option qui nous paraît très intéressante [99].

Cette section concernant la technique IVIM a bien été développée dans ce manuscrit car un des objectifs de la thèse était sa mise en place dans un protocole d'acquisition IRM du placenta dédié au contexte des PAS (dans le cadre du protocole clinique DIANE). Pour la section à venir concernant l'ASL, on s'efforcera de rester concis car cette technique n'a pas été mise en œuvre dans les travaux présentés ici. Il s'agit néanmoins de l'autre technique majeure et à fort potentiel pour l'exploration de la perfusion placentaire en IRM sans injection de produit de contraste, et il semblait donc important de l'aborder dans ce manuscrit de thèse.

I.2.3.2. ASL (*Arterial Spin Labeling*)

La technique appelée ASL (*Arterial Spin Labeling*), qui est une technique d'imagerie de perfusion par marquage des protons du sang artériel, permet d'obtenir une information sur la perfusion placentaire, sans avoir à utiliser de produit de contraste. Le principe fondamental de l'ASL est d'utiliser les protons (molécules d'eau) du sang artériel comme agent de contraste endogène, au lieu d'un agent de contraste exogène tel que les chélates de gadolinium, non recommandé pendant la grossesse.

Il existe de nombreuses techniques d'ASL, et comme c'est souvent le cas lorsque l'on parle de séquences IRM, les acronymes font légion. Pour une revue plus détaillée des différentes séquences possibles pour faire de l'ASL, le lecteur est invité à consulter par exemple l'article de Barbier et al. [100], l'article de Golay et al. [101] ou encore l'article de Wong [102]. Pour notre part, nous nous contenterons de dire qu'historiquement, il existe différentes approches pour le marquage du sang artériel, qu'on peut diviser en trois catégories : le marquage continu (CASL, *Continuous ASL*), le marquage pseudo-continu (pCASL, *pseudo-Continuous ASL*) et le marquage pulsé (PASL, *Pulsed ASL*). Une quatrième catégorie a été proposée pour laquelle l'approche est un peu différente. Il s'agit d'une technique pour laquelle le sang artériel entrant est marqué en fonction de sa vitesse plutôt que de sa position spatiale (VSASL, *Velocity-Selective ASL*) [103]. Les différentes approches possibles pour le marquage du sang artériel sont illustrées de manière schématique en **Figure 18**.

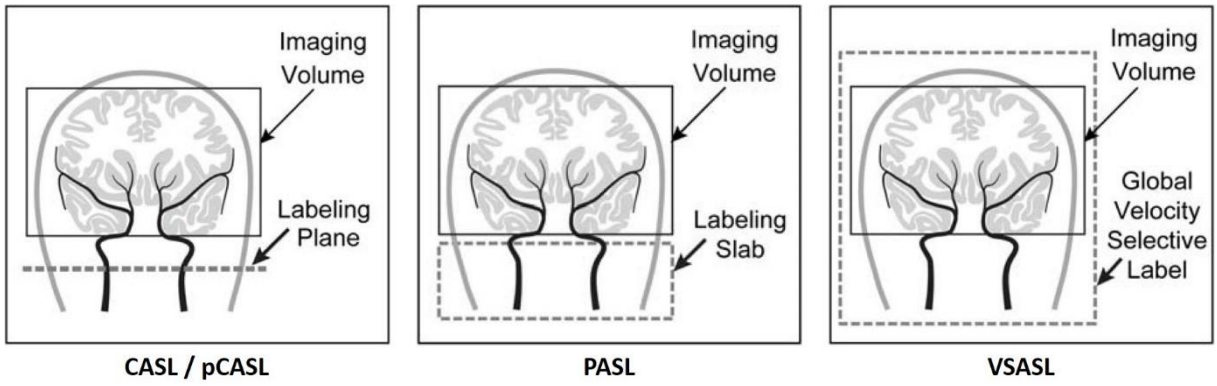


Figure 18 : Différentes approches possibles pour le marquage du sang artériel avec la technique ASL. A partir de figures issues de [102].

Pour les techniques CASL et pCASL (**Figure 18, à gauche**), l'aimantation des protons du sang artériel est inversée lorsque ces derniers passent au travers du plan de marquage (en anglais, *labeling plane*), qui se trouve en amont du volume à imager ou volume d'acquisition (en anglais, *imaging volume*). Pour CASL, l'inversion de l'aimantation est réalisée par l'application conjointe d'un gradient constant de sélection du plan de marquage et d'une impulsion RF continue sur une longue période (2 à 4 secondes). Pour pCASL, le gradient constant et l'impulsion RF continue sont remplacés par un long train d'impulsions RF et de gradients de courte durée. Dans les deux cas, le plan de marquage permet d'obtenir un bolus de sang artériel marqué. Le bolus va alors avancer jusqu'au tissu d'intérêt (volume à imager). Le temps nécessaire au bolus de sang marqué pour aller du plan de marquage jusqu'au volume d'acquisition est appelé temps de transit. L'idée est donc d'introduire un délai après le marquage qui est caractérisé par le paramètre PLD (*Post-Labeling Delay*), pour laisser le temps au sang marqué d'atteindre le tissu d'intérêt avant de faire l'acquisition. Le choix du PLD est un point essentiel pour mener à bien l'acquisition, car un PLD trop court ne permettra pas un acheminement complet du sang marqué au tissu d'intérêt, et un PLD trop long résultera en une relaxation excessive de l'aimantation du sang marqué, conduisant à un RSB (Rapport Signal sur Bruit, SNR - *Signal to Noise Ratio* en anglais) très faible. L'acquisition est alors réalisée avec un module de lecture rapide, comme par exemple un module 2D multi-coupes *single-shot* GRE-EPI (*Gradient Echo - Echo Planar Imaging*), mais d'autres modules de lecture, favorisant éventuellement une acquisition 3D, ont aussi été proposés comme on le verra par la suite avec quelques exemples de l'application de l'ASL au placenta.

Pour la technique PASL (**Figure 18, au centre**), l'approche est similaire, mais le marquage est réalisé sur une tranche de tissu qui contient les artères alimentant l'organe d'intérêt (en anglais, *labeling slab*). L'inversion de l'aimantation est cette fois-ci réalisée par une impulsion RF courte ou un court train d'impulsions RF sur une large zone. Par rapport à CASL / pCASL, l'avantage d'un tel marquage consiste en une réduction considérable du SAR et en une efficacité du marquage plus élevée et homogène. Cependant, le RSB de PASL est plus faible que pour CASL / pCSAL. De plus, pour être en mesure de remonter à une véritable information quantitative sur la perfusion (mesure de flux sanguin), il est en général préférable de générer un bolus de sang artériel de largeur temporelle bien définie et de laisser un temps suffisant pour permettre un acheminement complet du sang marqué au tissu d'intérêt. Ayant dit cela, les techniques CASL et pCSAL présentent un avantage pour la mesure de flux sanguin car elles permettent de contrôler directement la largeur temporelle du bolus avec la durée d'application de l'impulsion RF / du train d'impulsions RF utilisés pour le marquage. Néanmoins, des stratégies ont été mises en place afin d'être en mesure de quantifier le flux sanguin également avec la technique PASL [104].

Enfin, la technique VSASL (**Figure 18, à droite**) présente une particularité par rapport aux autres techniques : celle de marquer le sang artériel en fonction de sa vitesse plutôt que de sa position spatiale. Cette fois, le marquage n'est pas sélectif, et contient le volume d'acquisition (*imaging volume*). L'idée est de marquer les protons qui se déplacent à une vitesse supérieure à une vitesse seuil v_c (*cutoff velocity*), d'introduire ici aussi un PLD pour laisser le temps au sang marqué d'atteindre le tissu d'intérêt, puis de faire l'acquisition du signal provenant des protons se déplaçant à une vitesse inférieure à v_c. Cette stratégie doit permettre, en théorie, d'obtenir du signal issu seulement des protons du sang artériel qui décélèrent en arrivant dans le tissu d'intérêt (acquisition pour $v < v_c$). En effet, les protons statiques ne sont pas marqués grâce au filtre introduit $v > v_c$. De plus, même si les protons du sang veineux ont été marqués (ce qui est le cas s'ils se déplaçaient à une vitesse supérieure à v_c), en général, le sang veineux accélère et sera encore à $v > v_c$ au moment de l'acquisition du volume à imager, permettant ainsi d'écarter leur contribution au signal. L'avantage principal de cette approche est qu'elle est théoriquement insensible au temps de transit du bolus de sang marqué, rendant le choix du PLD moins critique pour cette approche que pour les trois autres (CASL / pCASL / PASL). Cela est particulièrement intéressant pour des configurations où le temps de transit est long ou incertain, ce qui conduirait à choisir un PLD ne permettant pas un acheminement complet du sang marqué au tissu d'intérêt ou à choisir un PLD suffisamment long mais réduisant le RSB de manière critique. Cependant, le choix de la vitesse seuil v_c peut s'avérer difficile, et la direction d'encodage de vitesse peut avoir une influence sur la valeur du flux sanguin mesuré [103], [105]. A ce stade, il est d'ailleurs intéressant de noter une caractéristique intéressante de la technique VSASL : l'encodage de vitesse pour le marquage des protons peut se faire dans n'importe quelle direction. En IRM de diffusion, il existe aussi cette dépendance du signal à la direction d'application des gradients d'encodage de diffusion. Cela permet de faire du DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) pour donner une description plus complète de la diffusion et de son caractère anisotrope dans certains cas (**section I.2.3.1**). De la même manière, si on répète l'acquisition VSASL suffisamment de fois en faisant varier la direction d'encodage de vitesse pour le marquage des protons, on pourra donner une description plus complète de la perfusion et de sa dépendance angulaire. Par analogie, on parle alors d'imagerie du tenseur de perfusion ou PTI (*Perfusion Tensor Imaging*) [106]. Cette méthode reste cependant encore très exploratoire.

Ces différentes approches (CASL / pCASL / PASL / VSASL) conservent un point commun sur lequel réside l'ASL : le contraste de perfusion obtenu dans ces images est généré par la soustraction de deux images acquises successivement : une image dite « marquée », obtenue comme décrit précédemment, et une image « contrôle », qui correspond à une acquisition sans marquage des protons du sang artériel. Cette soustraction permet d'annuler le signal provenant des protons statiques, et ainsi d'obtenir une image pondérée en perfusion. Enfin,

si certaines conditions sont rencontrées, il est possible d'appliquer un modèle de quantification afin d'obtenir une cartographie du flux sanguin, exprimé en (mL / min / 100g de tissu). Ces considérations sont illustrées en **Figure 19**. Cependant, la quantification du flux sanguin résultant de la soustraction d'une image contrôle et d'une image marquée est impactée par plusieurs sources d'erreur potentielles, et notamment le problème soulevé précédemment concernant le temps de transit du bolus de sang marqué. Si le choix d'un PLD suffisamment long pour permettre un acheminement complet du sang marqué au tissu d'intérêt n'est pas possible, une solution envisageable est de répéter la mesure ASL plusieurs fois en utilisant différents délais après le marquage, c'est-à-dire différents PLD. Le *fit* des données par un modèle cinétique permet alors de remonter à des informations quantitatives sur la perfusion, notamment le flux sanguin (pour le placenta, on introduit le terme PBF - *Placental Blood Flow*) et le temps de transit artériel (ATT - *Arterial Transit Time*) [107].

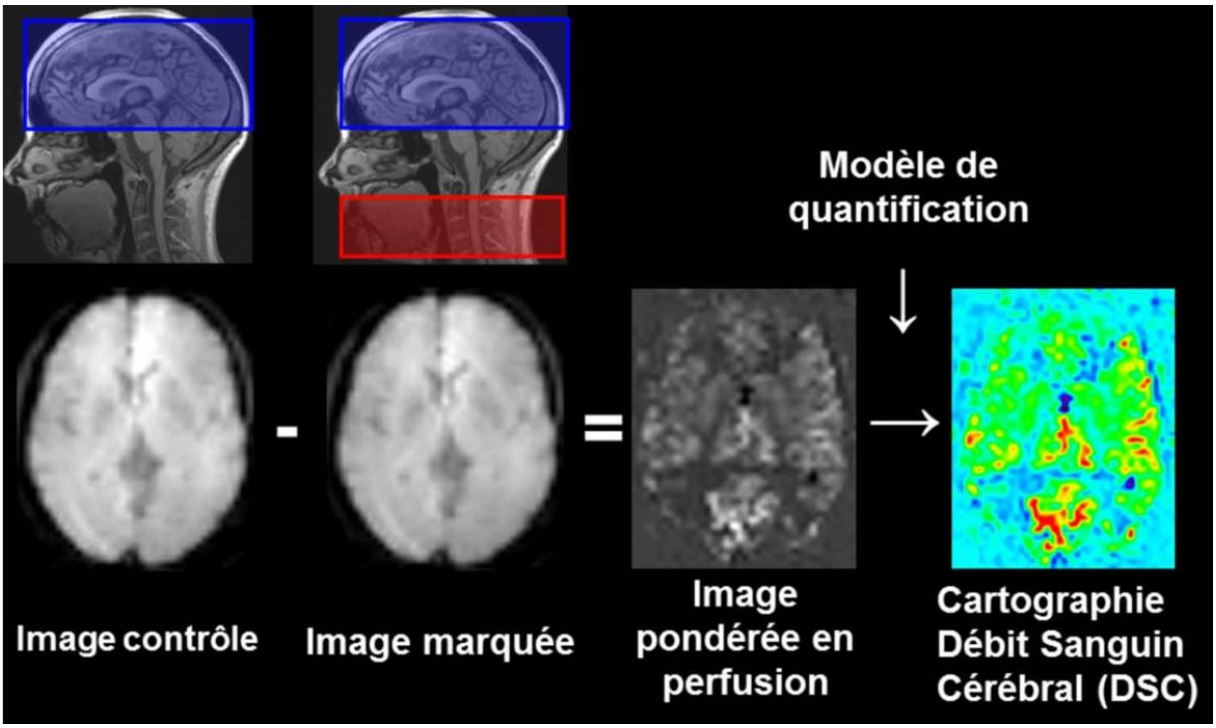


Figure 19 : Vue d'ensemble de la technique ASL pour l'évaluation de la perfusion cérébrale. Le volume d'acquisition est représenté en bleu, et la zone de marquage du sang artériel apparaît en rouge. Figure issue de [108].

Actuellement, les applications de l'ASL concernent essentiellement l'exploration cérébrale. Face à la grande variété de techniques possibles pour faire de l'ASL, qui sont plus ou moins adaptées en fonction de la situation, des recommandations sur la manière d'implémenter la technique ASL pour des applications cliniques sur le cerveau humain ont été proposées par le groupe d'étude « *Perfusion Study* » de l'ISMRM et le consortium européen « *ASL in Dementia* ». Il s'agit du premier consensus présenté concernant l'ASL [109]. En résumé, pour une application cérébrale chez l'homme, l'approche pCASL est recommandée, idéalement à

3T, avec dans la mesure du possible l'utilisation d'un module de lecture rapide en acquisition 3D, comme par exemple le module TSE (*Turbo Spin Echo*) 3D *stack of spirals*. Des recommandations concernant le réglage du PLD en fonction du sujet sont aussi fournies : pour les enfants, $PLD = 1500ms$; pour les sujets sains âgés de moins de 70 ans, $PLD = 1800ms$; pour les sujets sains âgés de plus de 70 ans, pour les patients adultes et pour les nouveau-nés, $PLD = 2000ms$. L'intégralité des recommandations sont consultables dans l'article cité ci-dessus.

Ces considérations mettent en évidence les difficultés techniques entourant l'ASL, notamment lorsqu'il s'agit de sa transposition à d'autres organes que le cerveau, pour lesquels les recommandations formulées dans cette publication ne sont potentiellement pas valables. C'est notamment le cas pour le placenta, pour lequel il a été suggéré que l'approche VSASL serait plus adaptée. Quelques études se sont intéressées à l'application de l'ASL au placenta humain, avec différentes approches, et le consensus n'est pas encore atteint. Les premières mesures de flux sanguin par ASL sur le placenta humain ont été réalisées par Gowland et al. en 1998, en utilisant plusieurs PLD pour la quantification de la perfusion placentaire [110]. Sur 16 grossesses physiologiques ($AG = 31 \pm 6$ SA), la valeur suivante a été obtenue : $PBF = 176 \pm 96$ mL/min/100g. En fin de grossesse, le débit sanguin maternel est estimé à environ 600 mL/min, et le placenta à terme a une masse d'environ 550g, ce qui donnerait une valeur théorique du flux sanguin placentaire en fin de grossesse d'environ 110 mL/min/100g. L'ordre de grandeur est donc correct, bien que la valeur mesurée semble surestimée avec la technique mise en œuvre. La même équipe a poursuivi ses travaux en comparant les valeurs de flux sanguin obtenues entre un groupe de grossesses physiologiques (n = 6) et un groupe de grossesses présentant un RCIU (n = 9), et une différence significative entre les deux groupes a été mise en avant [111]. Par la suite, une autre étude a également montré une réduction significative de la perfusion placentaire mesurée par ASL pour les grossesses présentant un RCIU (n = 23) par rapport au groupe contrôle (n = 14 grossesses physiologiques) [91]. De la même manière que pour la technique IVIM, cela peut être le reflet de l'hypothèse physiopathologique d'une hypoperfusion placentaire liée au remodelage insuffisant des artères spiralées maternelles (voir **section I.1.2.3**). Dans cette étude, l'approche pour le marquage du sang artériel était PASL. Plus précisément, la séquence FAIR (*Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery*) était utilisée, pour laquelle la largeur temporelle du bolus n'est pas contrôlable, rendant difficile une quantification absolue du flux sanguin. Il est à noter que les valeurs dans cette étude sont présentées en unités arbitraires (a.u. - *arbitrary unit*).

Plus récemment, d'autres équipes ont exploré d'autres approches pour le placenta : la technique pCASL, recommandée pour les applications cérébrales comme dit plus haut, et la technique VSASL, qui serait éventuellement plus appropriée pour le cas particulier du

placenta. Concernant l'approche pCASL, un module de lecture 3D GRASE (*Gradient And Spin Echo*, qui correspond à la séquence TGSE - *Turbo Gradient Spin Echo* chez Siemens) a été proposé. Le plan de marquage du sang artériel a été défini au niveau de la bifurcation aortique, c'est-à-dire au niveau de la division de l'aorte abdominale en artères iliaques communes droite et gauche, qui acheminent le sang vers le pelvis et les membres inférieurs (**Figure 20**). Les paramètres PBF et ATT ont été mesurés à partir d'acquisitions répétés avec trois PLD différents (1000, 1500 et 2000ms) [112], [s]. La difficulté principale avec l'approche pCASL réside dans la définition du plan de marquage du sang artériel et le choix du PLD associé, mais la proposition présentée semble prometteuse, avec un temps de transit moyen estimé $ATT = 1387 \pm 88$ms et un flux sanguin placentaire $PBF = 111{,}4 \pm 26{,}7$mL/min/100g (n = 34 grossesses physiologiques, 2ème trimestre).

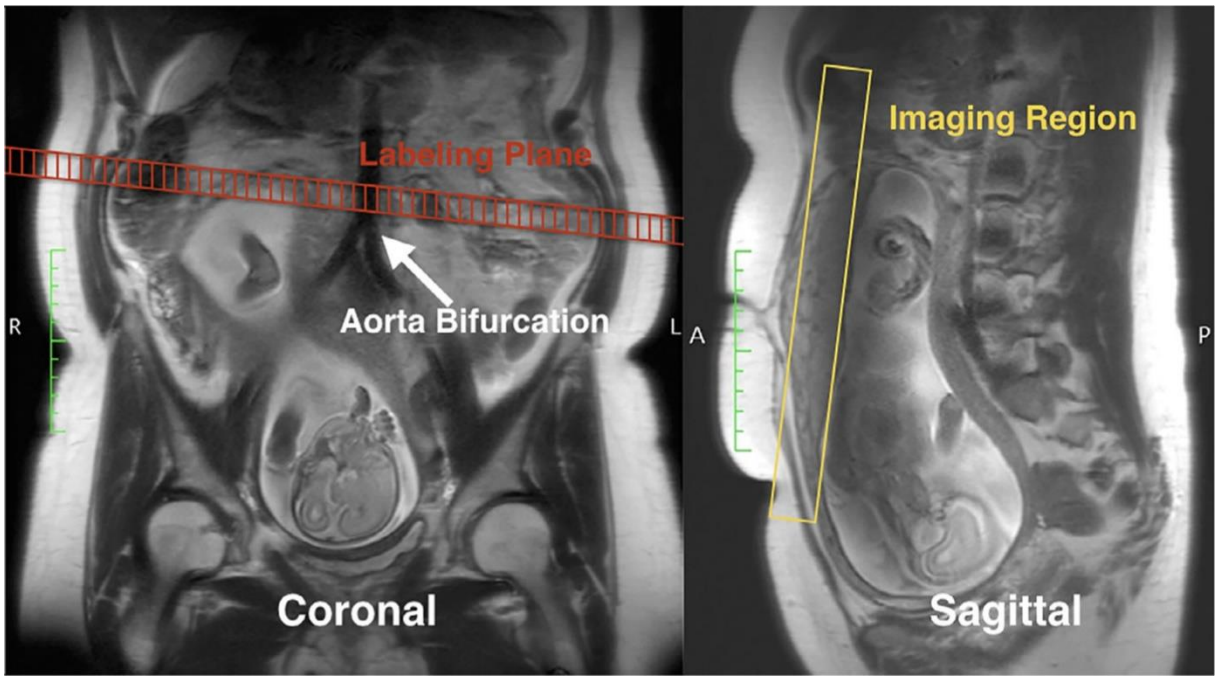


Figure 20 : Définition du plan de marquage du sang artériel (en rouge) au niveau de la bifurcation aortique pour la technique pCASL appliquée au placenta. Le volume à imager est représenté en jaune, et l'acquisition est réalisée avec un module de lecture 3D GRASE. Figure issue de [113].

Pour contourner cette difficulté, d'autres équipes ont étudié la faisabilité et la pertinence de la technique VSASL pour évaluer la perfusion placentaire. En théorie, les erreurs de mesure liées au long temps de transit sont minimisées avec cette approche, et tous les apports de sang affluant vers le placenta (également les apports du versant fœtal) contribuent à la mesure sans avoir à déterminer la région de marquage. Dans l'étude de Zun et Limperopoulos, le schéma d'acquisition repose sur le module de lecture TSE (*Turbo Spin Echo*) 3D *stack of spirals*, qui présente l'avantage d'une réduction des artéfacts de mouvement grâce à la trajectoire en spirales [114]. Dans l'étude de Harteveld et al., le choix d'un module de lecture 2D EPI multi-coupes a été fait [105]. L'influence de la vitesse seuil v_c sur le signal a été évaluée,

ainsi que l'influence de la direction d'encodage de vitesse et du PLD. L'étude conclue effectivement sur la dépendance de la mesure à ces paramètres, et permet d'envisager une application de la technique VSASL au placenta en fournissant des éléments pour sélectionner correctement les paramètres de marquage des protons inhérents à cette approche.

Enfin, on peut citer une dernière étude qui a retenu notre attention et qui permettra de faire une transition avec le chapitre suivant sur l'imagerie de l'oxygénation placentaire. Il s'agit d'une méthode IRM de mesure conjointe de perfusion et d'oxygénation apparente du placenta, nommée PERFOX, qui consiste en une technique de quantification du temps de relaxation T2* (information sur l'oxygénation placentaire) à laquelle a été ajoutée un module de préparation de type VSASL (information sur la perfusion placentaire) [115]. Une telle technique semble particulièrement intéressante dans la perspective du dépistage des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire, puisqu'elle permet de faire l'acquisition simultanée des information clés dans ce contexte, à savoir la perfusion et l'oxygénation placentaire.

Chapitre 3 : Imagerie de l'oxygénation placentaire

Dans le contexte des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire, l'exploration de techniques IRM permettant de caractériser la fonction placentaire semble tout à fait indiquée. Nous avons présenté les méthodes IVIM et ASL, qui permettent d'obtenir une information sur la perfusion placentaire (apport de sang des artères jusqu'aux capillaires qui irrigue l'organe d'intérêt), sans utilisation de produit de contraste. On peut aussi s'intéresser à d'autres techniques IRM, qui permettent de délivrer une information plutôt sur l'oxygénation placentaire (richesse en oxygène du milieu). C'est le cas des techniques IRM s'appuyant sur l'effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*), et plus généralement sur les temps de relaxation T2* / T2 / T2'.

I.3.1. Effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) et temps de relaxation T2*

L'effet BOLD, mis en avant par Ogawa et al. [116], est connu principalement pour ses applications en neuro-imagerie fonctionnelle (on parle alors d'IRMf - IRM fonctionnelle), où le contraste obtenu sur les images est le reflet de l'activation cérébrale liée à l'exécution d'une tâche motrice, sensorielle ou cognitive [117]–[119]. Pour être plus précis, l'effet BOLD mesuré en IRMf est le reflet des variations du temps de relaxation T2* induites par la modification du rapport oxyhémoglobine (HbO_2) / désoxyhémoglobine (dHb) consécutive au couplage neuro-vasculaire déclenché par l'activité neuronale. Expliquons cela un peu plus en détails dans les paragraphes qui suivent.

Le sang est composé du plasma sanguin, qui est la phase liquide dans laquelle sont en suspension les éléments figurés, c'est-à-dire essentiellement des érythrocytes (appelés aussi hématies ou plus communément globules rouges), mais aussi des leucocytes (globules blancs) et des thrombocytes (plaquettes). La proportion de ces différents constituants du sang est représentée schématiquement en **Figure 21**. On parle d'hématocrite (Hct) pour désigner le volume occupé par les globules rouges circulants dans le sang par rapport au volume total du sang. L'oxygène est transporté dans le sang sous forme dissoute dans le plasma sanguin et le cytoplasme des globules rouges, mais surtout sous forme combinée, c'est-à-dire lié à l'hémoglobine (Hb) présente dans le cytoplasme des globules rouges. En effet, l'hémoglobine compte pour près de 98% du transport de l'oxygène par le sang. L'hémoglobine est une protéine dont la fonction est de transporter l'oxygène depuis l'appareil respiratoire vers le reste de l'organisme. Pour ce faire, chaque molécule d'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités, identiques deux à deux, comprenant chacune un hème inséré dans une cavité.

Chaque hème accueille en son centre un atome de fer, dont le rôle est de lier l'oxygène de façon réversible (**Figure 21**). Une hémoglobine contenant quatre hèmes, possédant chacun un atome de fer fixateur de l'oxygène, elle peut fixer jusqu'à quatre molécules d'oxygène (O_2).

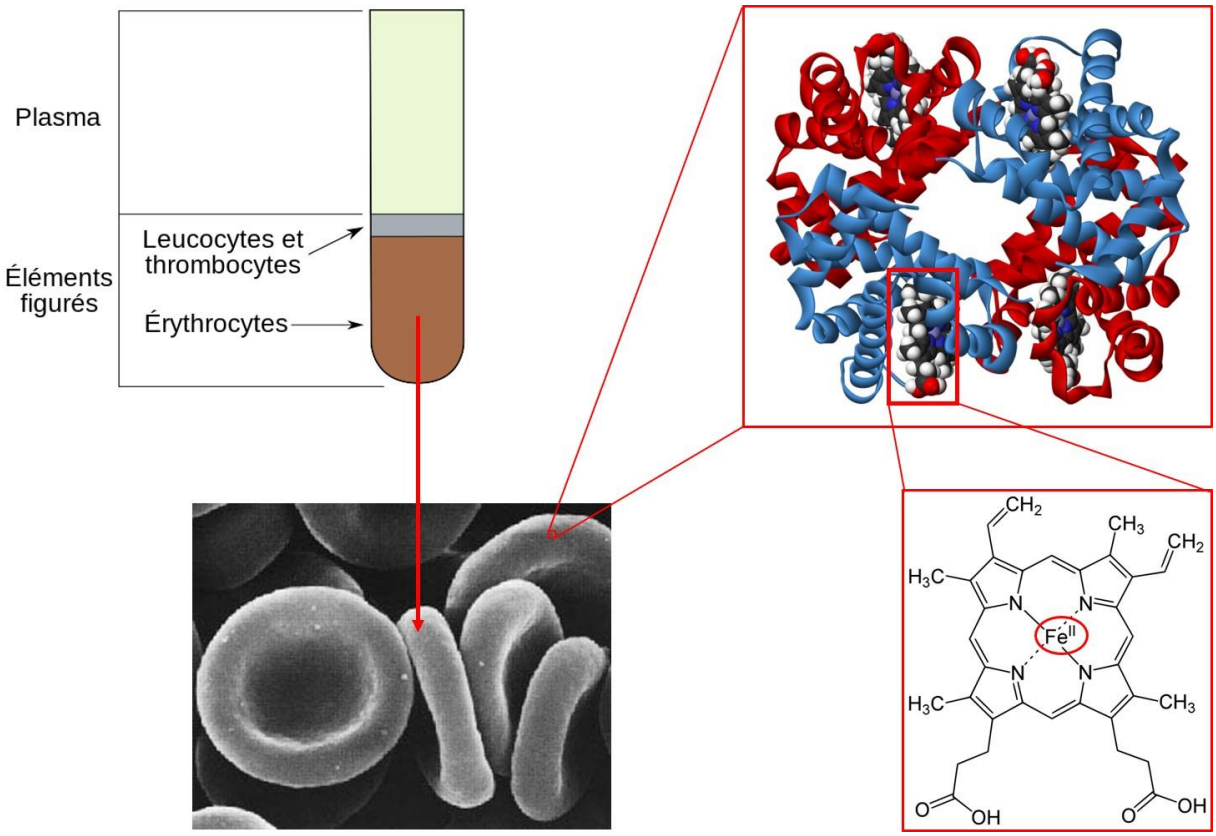


Figure 21 : Composants du sang [source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Hématocrite] → Globules rouges (aspect en microscopie électronique à balayage) [source : http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie15/site/html/iconographie.html] → Représentation d'une hémoglobine. Zoom sur un des 4 hèmes → Mise en évidence de l'atome de fer fixateur d'oxygène [source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Hémoglobine].

Précisons que la fixation d'une molécule d'oxygène sur un hème entraîne une modification de la conformation de l'hémoglobine qui augmente l'affinité des trois autres sites de fixation pour l'oxygène. Ainsi, l'hémoglobine se retrouve le plus souvent soit complètement oxygénée, soit complètement désoxygénée. On parle alors d'oxyhémoglobine (HbO_2) si de l'oxygène est lié à l'hémoglobine, et de désoxyhémoglobine (dHb) sinon. On appelle saturation en oxygène de l'hémoglobine (SO_2), la proportion d'HbO_2, parmi l'ensemble des molécules d'hémoglobine ($HbO_2 + dHb$) dans le sang :

$$SO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + dHb} \tag{9}$$

Un autre paramètre très intéressant pour caractériser l'oxygénation tissulaire est la pression partielle d'oxygène dans le sang pO_2 (exprimé en $mmHg$). Théoriquement, les paramètres SO_2 et pO_2 sont reliés par la courbe de dissociation de l'hémoglobine, parfois appelée aussi courbe de Barcroft, qui a une allure sigmoïdale [120], [121]. Le schéma en **Figure 22** permet d'avoir une idée des ordres de grandeur du paramètre pO_2 rencontrés au niveau des circulations placentaires fœtale et maternelle. Les valeurs reportées, qui s'étendent d'environ 15 à 145 mmHg, correspondent à des grossesses physiologiques à terme. Les mesures dans la chambre intervilleuse (en anglais, *intervillous space*) ont été réalisées *in vivo*, le sang ayant été collecté après l'arrivée du bébé mais avant la délivrance (expulsion du placenta). Les mesures au niveau de la veine et des artères ombilicales ont été réalisées *ex vivo*. Les gammes de valeurs indiquées dans le schéma sont formulées à partir de plusieurs mesures publiées dans la littérature. Pour plus de détails, le lecteur est invité à consulter l'article de Nye et al. [122].

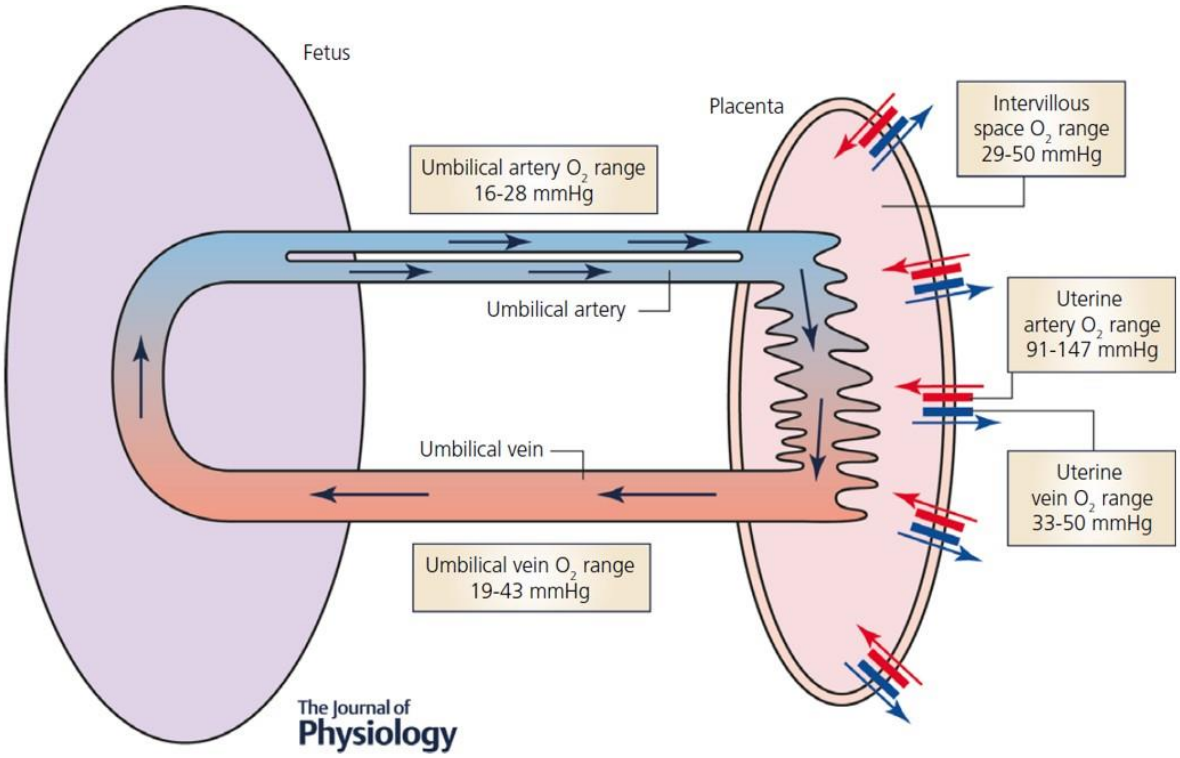


Figure 22 : Ordres de grandeur du paramètre pO_2 (en $mmHg$) rencontrés au niveau des circulations placentaires fœtale et maternelle. Image issue de [122].

Après avoir introduit ces quelques notions générales sur l'oxygénation, reprenons l'exemple de la neuro-imagerie fonctionnelle par IRM. L'effet BOLD tire son origine de la différence de susceptibilité magnétique entre l'HbO_2 et la dHb. La susceptibilité magnétique χ caractérise la propriété d'un matériau à perturber et à interagir avec un champ magnétique externe. Lorsque cette grandeur (qui est adimensionnelle) est négative, on parle de diamagnétisme.

Lorsqu'elle est positive, on parle de paramagnétisme. L'HbO_2 est diamagnétique ($\chi < 0$), tandis que la dHb est paramagnétique ($\chi > 0$).

Le signal BOLD, qui augmente avec l'activation cérébrale, est en fait le reflet d'une hausse locale de la concentration en oxygène dans la zone d'activité neuronale. Deux phénomènes sont en compétition et ont une influence sur le signal : le besoin en oxygène des cellules nerveuses augmente, c'est-à-dire que la consommation en oxygène augmente, et donc la quantité de dHb augmente. Cependant, pour répondre à la demande de la zone d'activité et lui apporter plus de sang oxygéné, le flux sanguin augmente suffisamment vers cette zone pour compenser la consommation en oxygène. Cela se traduit finalement par une augmentation relative en HbO_2 par rapport à la dHb. Cette baisse relative en dHb paramagnétique se traduit en IRM par une hausse locale du temps de relaxation T2* qui conduit finalement à un signal plus élevé. En effet, une perturbation locale de champ magnétique est induite par la présence de dHb paramagnétique, qui accélère la décroissance du signal (on détaillera un peu plus ce phénomène dans la **section I.3.2**). Le signal BOLD est alors plus élevé lors de la phase d'activation cérébrale par rapport à la phase de repos, ce qui permet de remonter à une information sur l'activité neuronale locale.
En résumé, l'origine du contraste BOLD provient de la différence de susceptibilité magnétique entre oxyhémoglobine (HbO_2) et désoxyhémoglobine (dHb). Il est donc relié à la saturation en oxygène de l'hémoglobine (SO_2), voire à la pression partielle en oxygène (pO_2) via la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Ainsi, l'oxymétrie par IRM est envisageable, avec une mesure de la SO_2 voire de la pO_2.

Cependant, la quantification absolue de l'oxygénation à partir de l'effet BOLD est délicate et constitue un sujet de recherche à part entière. En effet, la relation entre le temps de relaxation T2* et l'oxygénation tissulaire est complexe, et dépend de nombreux autres paramètres tels que les inhomogénéités macroscopiques de champ (imperfections de l'aimant et du shim, interfaces présentant un fort changement de susceptibilité magnétique), le temps de relaxation T2, la diffusion des molécules d'eau, ou encore les caractéristiques géométriques du réseau de capillaires sanguins dans le tissu d'intérêt, faisant de l'extraction des paramètres d'oxygénation une tâche ardue [123], [124]. Pour une réflexion plus approfondie sur la quantification absolue de l'oxygénation à partir de l'effet BOLD (qBOLD, *quantitative BOLD*), nous renvoyons le lecteur notamment aux travaux de Yablonskiy et al. [125]–[127], et de Christen et al. [128]–[130]. On peut aussi citer une preuve de concept sur l'application de la technique qBOLD MRI au foie, qui permet d'envisager des applications en dehors du cerveau [131].

L'oxymétrie par IRM constitue donc un véritable défi, et très certainement encore plus lorsqu'il s'agit d'applications en dehors du cerveau. Pour notre part, nous nous sommes attachés à obtenir des mesures fiables pour les temps de relaxation T2 et T2* du placenta, qui est une étape indispensable avant de pouvoir envisager de remonter à une information absolue sur l'oxygénation placentaire. De plus, la zone abdomino-pelvienne étant sensible aux mouvements respiratoires, la quantification de ces paramètres fondamentaux en IRM soulève déjà de nombreuses questions, comme on le verra en **PARTIE II : Relaxométrie T2 en région abdomino-pelvienne**.

Poursuivons les réflexions autour de l'effet BOLD (sans vouloir obtenir nécessairement une information absolue sur l'oxygénation). Pour être en mesure de remonter à une information sur l'activité neuronale locale en IRMf cérébrale, on a vu qu'un paradigme d'activation était requis, qui alterne des phases de repos et des phases où la tâche (motrice, sensorielle ou cognitive) est exécutée. Il s'agit d'une approche dynamique de l'effet BOLD. L'acquisition du signal pendant ce paradigme d'activation permet alors de remonter à une information neuro-fonctionnelle grâce au changement temporel du signal entre les phases de repos et les phases d'activité (mesure relative). Pour appliquer cette technique à d'autres organes que le cerveau, on ne peut plus compter sur la phase d'activation cérébrale qui se traduisait par une augmentation relative en HbO_2 par rapport à la dHb dans la zone d'activité. Il devient alors nécessaire d'utiliser un autre type de paradigme d'activation, comme un « challenge gazeux » notamment. La plupart du temps, il est constitué d'une phase de normoxie (21% O_2), suivie d'une phase d'hyperoxie (100% O_2), mis en pratique lors de l'examen IRM à l'aide d'un masque destiné à l'administration d'oxygène. Pour le placenta, c'est l'approche qui est retenue, avec par exemple les études de Sørensen et al. [132], [133], où le challenge gazeux utilisé correspond à une phase de normoxie de 5 minutes (respiration d'air médical), suivie d'une phase d'hyperoxie de 5 minutes (respiration d'oxygène médical pur, 12L O_2 / min), pendant lesquelles l'évolution temporelle du signal BOLD est mesurée :

$$\Delta BOLD = \frac{BOLD_{hyperoxie} - BOLD_{normoxie}}{BOLD_{normoxie}} \tag{10}$$

On peut aussi citer l'étude de Huen et al. [134], qui propose également une approche dynamique mais un peu différente de l'approche classique de l'effet BOLD, avec la mise en place d'un challenge gazeux constitué d'une phase de normoxie (air médical) pendant laquelle est réalisée l'acquisition d'une cartographie T2*, suivie d'une phase d'hyperoxie (oxygène médical pur, 15L O_2 / min), pendant laquelle une autre cartographie T2* est acquise :

$$\Delta T2^* = T2^*_{hyperoxie} - T2^*_{normoxie} \tag{11}$$

Cette approche dynamique avec challenge gazeux suscite de l'intérêt pour son potentiel dans le dépistage des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire, en particulier pour le dépistage des RCIU [133]. Cependant, il s'est avéré qu'il n'y avait pas de différence significative pour le paramètre ΔT_2^* entre le groupe présentant une grossesse physiologique et le groupe présentant une grossesse avec RCIU [135], [136], suggérant que la hausse significative de la réponse $\Delta BOLD$ observée chez le groupe présentant un RCIU par rapport au groupe contrôle ne serait finalement que le reflet de conditions altérées en *baseline* (signal mesuré pendant la phase de normoxie) [136]. Ainsi, dans la perspective d'une utilisation clinique, la mesure du T2* du placenta seulement en *baseline* peut s'avérer plus adaptée, car elle permet de s'affranchir du challenge gazeux qui n'est pas anodin à mettre en place en routine clinique, et qui nécessite d'allonger le temps d'acquisition. On trouve d'ailleurs dans la littérature un véritable engouement pour la mesure du temps de relaxation T2* du placenta (sans challenge gazeux), avec des études s'intéressant à l'évolution de ce paramètre en fonction de l'âge gestationnel et sa distribution spatiale dans le placenta lors d'une grossesse physiologique [137], [138]; des études cherchant à mettre en avant son potentiel comme biomarqueur du RCIU [135], [136], [139], [140], et éventuellement de la PE [141], [142]. Des premières recommandations ont même été formulées pour la réalisation d'une mesure du temps de relaxation T2* du placenta chez la femme à 1,5T et à 3T [143].

Comme dit précédemment et au regard de ces observations faites à partir de la littérature, nous nous sommes déjà intéressés à la mesure des temps de relaxation T2* et T2 du placenta, puisqu'ils reflètent de manière indirecte l'oxygénation placentaire, et sont nécessaires pour envisager d'obtenir une information absolue sur l'oxygénation placentaire. Mais avant d'aller plus loin, faisons un bref rappel concernant les temps de relaxation dans la section suivante.

I.3.2. Temps de relaxation T2* / T2 / T2'

Rappelons que, lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique statique $\overrightarrow{B_0}$, les protons présentent une aimantation nette globale non nulle $\overrightarrow{M_0}$. Lors d'une expérience de RMN, on a vu qu'une impulsion RF doit être appliquée à la « fréquence naturelle de vibration » des protons, appelée également fréquence de Larmor, qui dépend de l'intensité du champ magnétique statique B_0 dans lequel les protons sont placés. Lorsque l'excitation (c'est-à-dire l'envoi de l'impulsion RF) est terminée, le système retourne dans son état initial, en restituant progressivement l'énergie absorbée sous forme d'ondes RF qui sont réceptionnées à l'aide d'antennes. Ce mécanisme est appelé phénomène de relaxation, et fait partie des concepts fondamentaux en RMN. Ce retour à l'équilibre s'effectue sous la forme d'un mouvement de précession amortie autour de l'axe du champ magnétique statique $\overrightarrow{B_0}$, qui est par convention l'axe z. Pour décrire ce mouvement facilement, on décompose le vecteur $\vec{M}(t)$, représentant l'aimantation nette globale à un instant t, en une composante longitudinale $M_z(t)$ et une composante transverse $M_{xy}(t) = M_x(t) + iM_y(t)$.

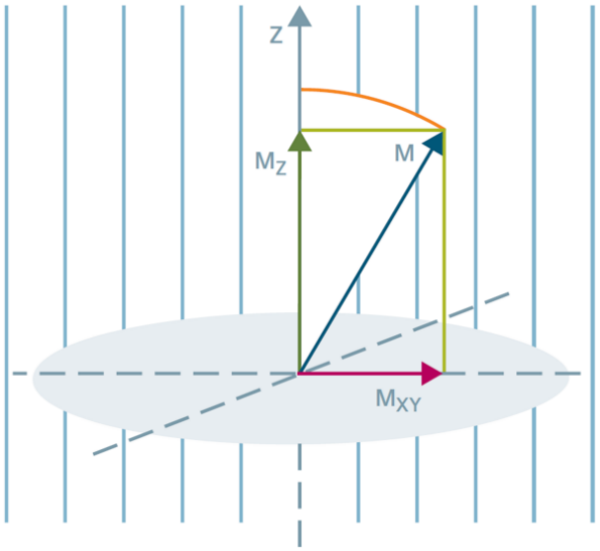


Figure 23 : Décomposition du vecteur aimantation à un instant donné en une composante longitudinale et une composante transverse. Image issue d'un support Siemens sur les notions de base de la résonance magnétique nucléaire.

Dit autrement, on projette l'aimantation nette globale selon l'axe longitudinal et selon le plan transverse pour pouvoir décrire plus facilement la trajectoire suivie par le vecteur aimantation lors de ce retour à l'équilibre. Ainsi, on utilise deux constantes de temps T_1 et T_2 pour caractériser la vitesse à laquelle a lieu ce retour à l'équilibre :

- T_1 est le temps de relaxation longitudinale et décrit la repousse de la composante longitudinale $M_z(t)$ de l'aimantation. La composante longitudinale de l'aimantation repousse de manière exponentielle : $M_z(t) = M_0\left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right)$
- T_2 est le temps de relaxation transverse et décrit la décroissance de la composante transverse $M_{xy}(t)$ de l'aimantation. L'amplitude de la composante transverse de l'aimantation décroît de manière exponentielle : $\left|M_{xy}(t)\right| = |M_0|e^{-\frac{t}{T_2}}$

En résumé, les temps de relaxation T_1 et T_2 décrivent donc le temps que met l'aimantation nette globale pour retourner à l'équilibre après l'envoi d'une impulsion RF.

- T_1 est aussi appelé le temps de relaxation spin-réseau, car il traduit la relaxation induite par les échanges d'énergie des spins avec leur environnement (réseau) ;
- T_2 est aussi appelé le temps de relaxation spin-spin, car il traduit les échanges d'énergie entre spins voisins, qui conduisent à une perte de cohérence de phase (aussi appelée déphasage) entre ces spins.

Cependant, cette perte de cohérence de phase peut être accélérée par des inhomogénéités locales de champ magnétique (comme celles induites par la désoxyhémoglobine par exemple, voir **section I.3.1**). Ces inhomogénéités locales de champ magnétique accélèrent le déphasage des spins. On parle alors du temps de relaxation transverse T_2^*, qui décrit la décroissance de la composante transverse $M_{xy}(t)$ de l'aimantation nette globale lorsqu'il n'y a pas de compensation des inhomogénéités locales de champ magnétique (c'est le cas avec les séquences de type GRE, introduites dans la **section I.2.2**). Le temps de relaxation transverse T_2^* est donc une combinaison des pertes de cohérence de phase dues aux interactions spin-spin (T_2) et de celles dues aux inhomogénéités locales de champ magnétique (temps de relaxation T_2') :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \tag{12}$$

Il est à noter que les pertes de cohérence de phase liées aux interactions spin-spin (T_2) sont irréversibles, tandis que celles liées aux inhomogénéités locales de champ magnétique (T_2') sont réversibles, comme c'est le cas en utilisant une séquence SE, grâce à son impulsion RF de refocalisation (introduite dans la **section I.2.2**). Cette propriété est illustrée en **Figure 24**, et celle-ci permet par la même occasion d'introduire la notion de taux de relaxation ou vitesse de relaxation R_i (souvent exprimé en s^{-1}), qui correspond à l'inverse du temps de relaxation T_i ($i \in \{1, 2, 2^*, 2', \dots\}$). Ainsi, l'expression précédente peut s'écrire plus directement $R_2^* = R_2 + R_2'$, et fait apparaître clairement que R_2^* est une combinaison des pertes de cohérence

de phase irréversibles dues aux interactions spin-spin (R_2) et des pertes de cohérence de phase éventuellement réversibles dues aux inhomogénéités locales de champ magnétique (R_2').

Pour aller un peu plus loin dans la manipulation de ces concepts, on peut aussi introduire le paramètre R_2^- (voir **Figure 24**). Dans une séquence SE, une impulsion de refocalisation (180°) est appliquée pour rétablir la cohérence de phase (on parle parfois de rephasage), c'est-à-dire pour « annuler » les pertes de cohérences de phase induites par les inhomogénéités locales de champ magnétique (R_2'), qui sont effectivement réversibles comme dit plus haut. Cependant, les pertes de cohérences de phase liées aux interactions spin-spin (R_2) sont quant à elles irréversibles et continuent donc même après l'envoi de l'impulsion de refocalisation : $R_2^- = R_2 - R_2'$. Après formation de l'écho de spin (SE), les pertes de cohérences de phase induites par les inhomogénéités locales de champ magnétique (R_2') font leur retour, et la décroissance du signal est donc de nouveau décrite par $R_2^* = R_2 + R_2'$ (**Figure 24**).

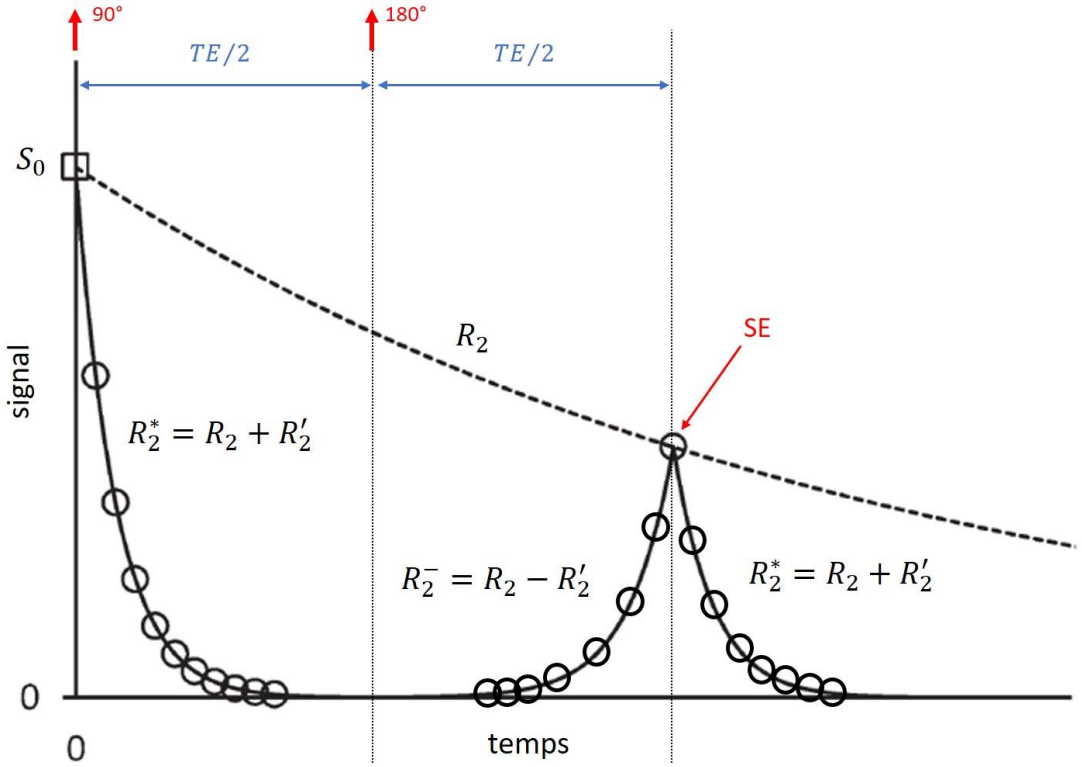


Figure 24 : Séquence SE - illustration des concepts de pertes de cohérence de phase irréversibles liées aux interactions spin-spin (relaxation R_2) et des pertes de cohérence de phase réversibles liées aux inhomogénéités locales de champ magnétique (relaxation R_2'). Inspirée d'une figure issue de [144].

Les temps de relaxation T2 / T2* / T2' ayant été introduits, on peut désormais aborder quelques considérations concernant la mesure de ces paramètres pour le placenta dans la section suivante.

I.3.3. Mesures des temps de relaxation T2 / T2* / T2' dans le placenta

I.3.3.1. Temps de relaxation T2* et T2 du placenta

On a vu dans la **section I.3.1**, que la littérature concernant la mesure du temps de relaxation T2* du placenta était étoffée, et qu'il s'agissait d'une piste sérieuse dans la perspective de dépistage des pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire. On peut notamment retenir deux résultats importants issus de ces différentes études :

- Le temps de relaxation T2* du placenta diminue avec l'Age Gestationnel (AG) lors d'une grossesse physiologique [137], [139];
- Pour un AG donné, le temps de relaxation T2* du placenta lors d'une grossesse présentant des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire est réduit par rapport à une grossesse physiologique [135], [136], [140].

La **Figure 25** et la **Figure 26** permettent d'illustrer ces deux résultats et d'avoir une idée des ordres de grandeur attendus pour le paramètre T2* du placenta à différents stades de la grossesse, lors d'une grossesse physiologique ou d'une grossesse présentant des dysfonctions placentaires d'origine vasculaire (RCIU / PE), à 1,5T ou à 3T.

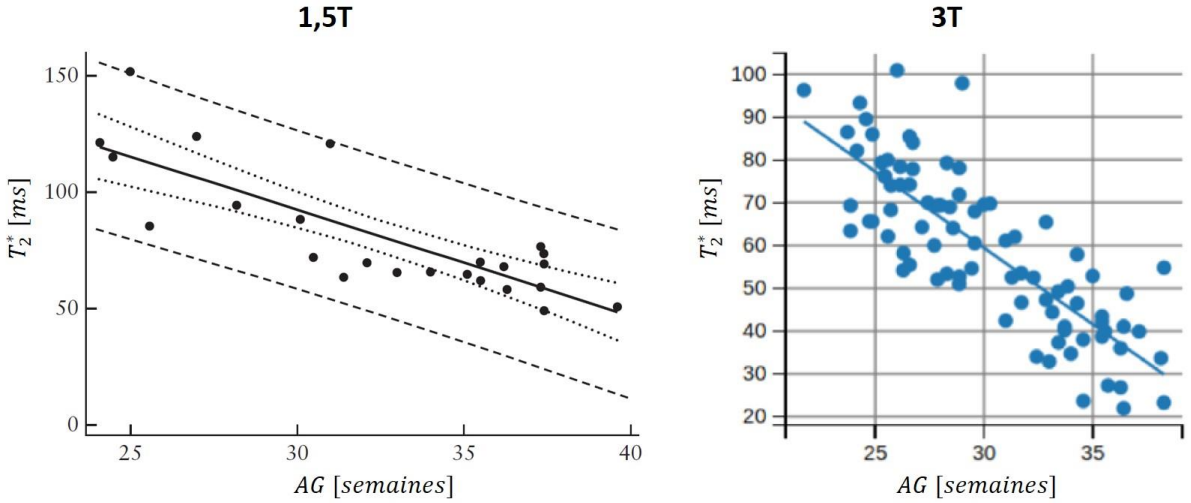


Figure 25 : A gauche, évolution du temps de relaxation T2 du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 1,5T (n = 24 volontaires, résultats issus de [139]). A droite, évolution du temps de relaxation T2* du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 3T (n = 84 volontaires, résultats issus de [137]).*

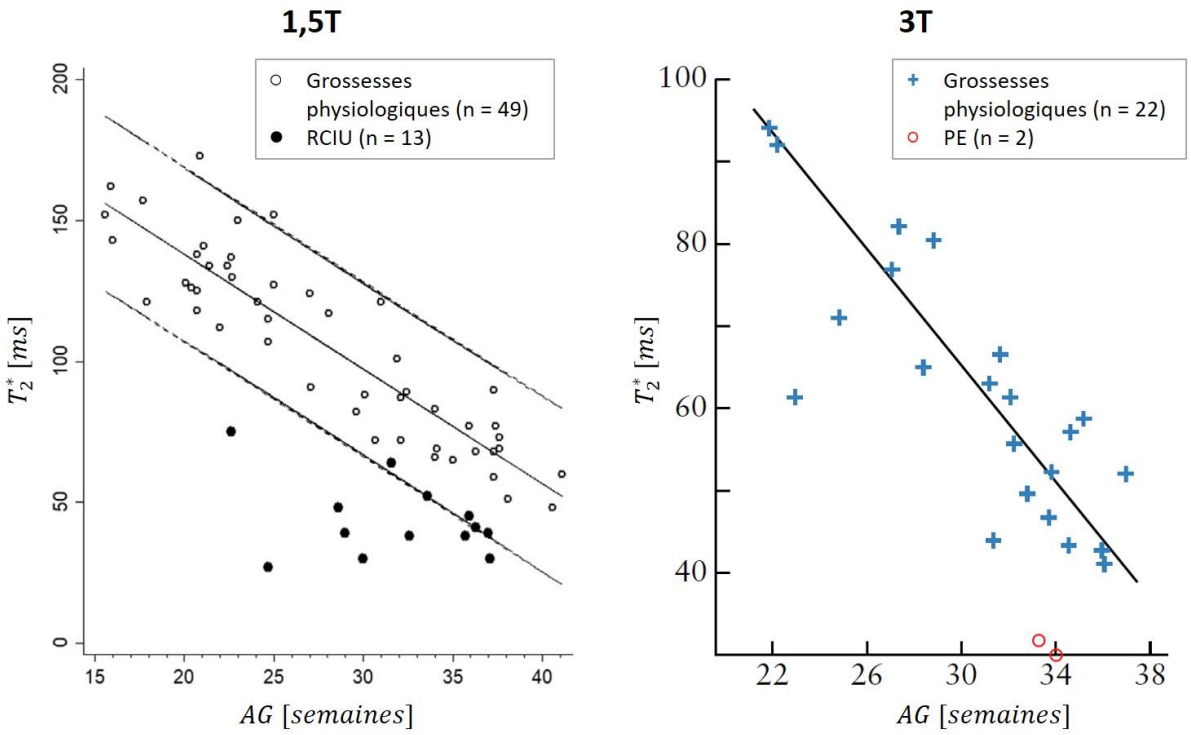


Figure 26 : A gauche, évolution du temps de relaxation T2 du placenta en fonction de l'AG à 1,5T (n = 49 grossesses physiologiques / n = 13 grossesses présentant un RCIU, résultats issus de [136]). A droite, évolution du temps de relaxation T2* du placenta en fonction de l'AG à 3T (n = 22 grossesses physiologiques / n = 2 grossesses avec PE, résultats issus de [141]).*

Concernant la littérature sur la mesure du temps de relaxation T2 du placenta, elle est moins conséquente que pour le temps de relaxation T2*. On peut cependant retenir là aussi un résultat important : le temps de relaxation T2 du placenta diminue avec l'âge gestationnel lors d'une grossesse physiologique [145]–[148]. La **Figure 27** permet d'illustrer ce résultat et d'avoir une idée des ordres de grandeur attendus pour le paramètre T2 du placenta à différents stades de la grossesse lors d'une grossesse physiologique, à 1,5T. Ces éléments vont permettre de nourrir les discussions qui vont suivre.

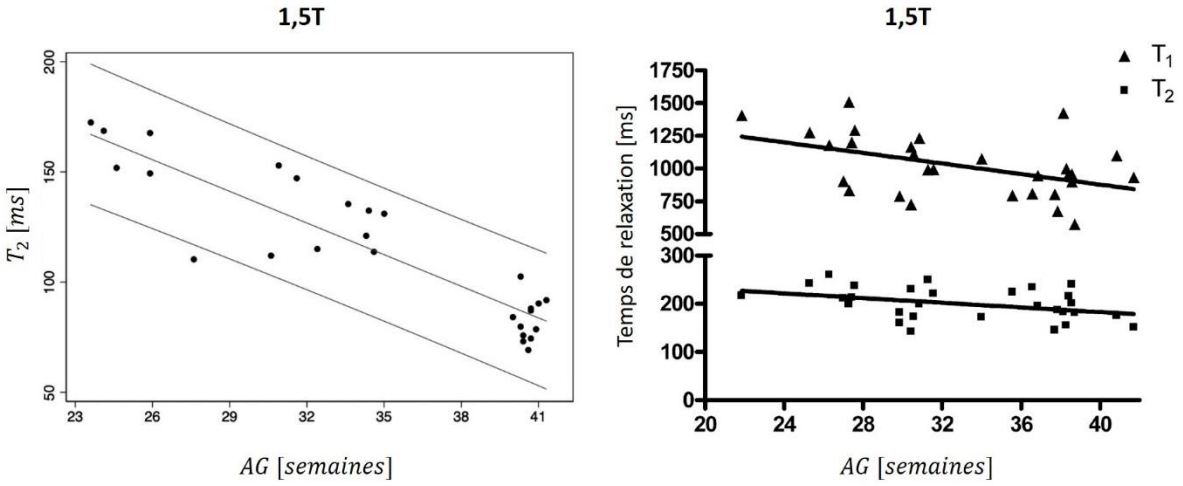


Figure 27 : A gauche, évolution du temps de relaxation T2 du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 1,5T (n = 27 volontaires, résultats issus de [148]). A droite, évolution des temps de relaxation T1 et T2 du placenta en fonction de l'AG lors d'une grossesse physiologique à 1,5T (n = 29 volontaires, résultats issus de [146]).

I.3.3.2. Changement des temps de relaxation T2 / T2* / T2' du placenta chez la lapine lors de la gestation

En partant de ces considérations comme point de départ et de l'**équation** (12), une première question a été soulevée dans cette thèse : l'évolution observée du temps de relaxation T2* du placenta avec l'AG lors d'une grossesse physiologique (mais aussi entre grossesse physiologique et grossesse avec RCIU à AG fixe) correspond-t-elle à un changement du temps de relaxation T2 (reflet de modifications structurelles du placenta), et/ou à un changement du temps de relaxation T2' (reflet des inhomogénéités locales de champ, dont notamment celles induites par la dHb, et donc indirectement reflet d'un changement d'oxygénation placentaire) ?

Pour donner des éléments de réponse à cette question, le but était dans un premier temps d'exploiter des données acquises au laboratoire en 2017 (avant le début de mon doctorat). Ces données ont été acquises chez la lapine gestante, dans le cadre du protocole préclinique IMPALA (apport de nouvelles techniques d'IMagerie dans l'évaluation de la Perfusion plAcentaire au cours de la gestation chez le LApin), mis en place par le CIC-IT de Nancy pour des travaux de master au laboratoire IADI. L'objectif était de dissocier les deux effets cités plus haut en regardant l'évolution des temps de relaxation T2 et T2' du placenta physiologique (plutôt que l'évolution du temps de relaxation T2* uniquement) avec l'âge gestationnel chez la lapine. Dans le paragraphe suivant, nous allons détailler l'étude menée à ce sujet.

Précisons d'abord que la gestation chez la lapine dure environ 30 jours, et que cette dernière présente deux cornes utérines, ce qui correspond à une conformation normale chez elle, et qui permet notamment le développement simultané de nombreux fœtus. On peut voir en **Figure 28** une image IRM anatomique (pondérée T2) d'un utérus gravide de lapine acquise dans le cadre du protocole IMPALA, pour mieux se représenter cette configuration.

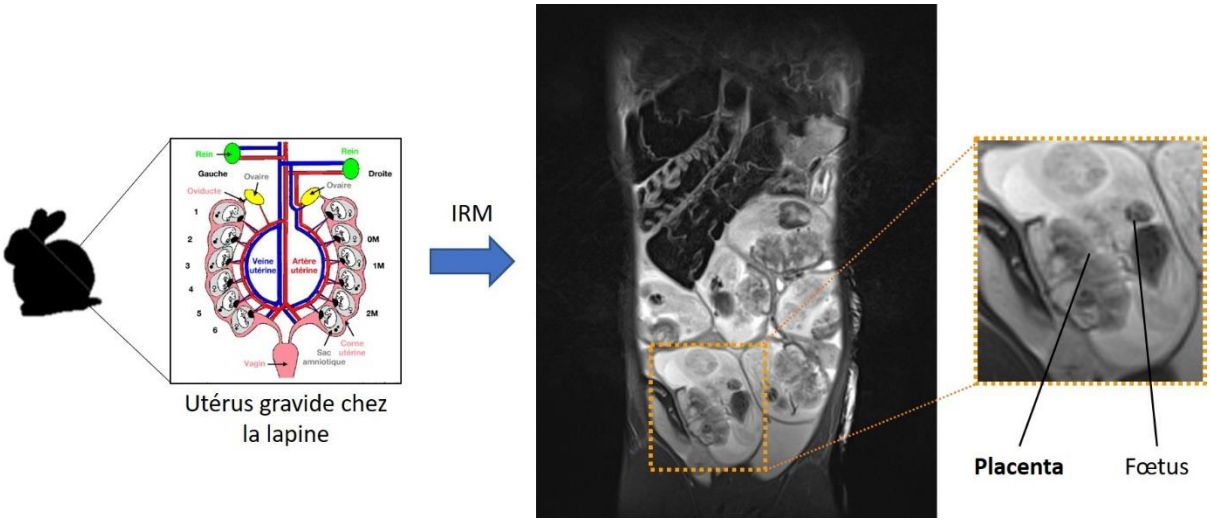


Figure 28 : Image IRM anatomique (pondérée T2) d'un utérus gravide de lapine acquise dans le cadre du protocole IMPALA. Zoom sur une unité composée d'un fœtus associé à son placenta. L'image de gauche est issue de [http://vetopsy.fr/developpement/periode-prenatale-stimulations-foetus.php].

Matériel et méthodes :

Les acquisitions ont été réalisées pour des grossesses physiologiques à deux âges gestationnels différents (AG = 21 jours et AG = 28 jours pour une même lapine), avec une IRM 3T (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), et une antenne habituellement utilisée pour le genou.

Les images nécessaires pour générer la cartographie T2 ont été acquises avec une séquence 2D MESE (*Multi-Echo Spin Echo*), avec 7 TE allant de 14,3ms à 100,1ms / une résolution spatiale de 0,8mm * 0,8mm * 2mm / TR = 2130ms. Les images nécessaires pour générer la cartographie T2* ont été acquises avec une séquence 2D MEGE (*Multi-Echo Gradient Echo*), avec 9 TE allant de 2,78ms à 26,3ms / une résolution spatiale de 0,6mm * 0,6mm * 2mm / TR = 291ms.

La série d'images pondérées T2 et la série d'images pondérées T2* ont été recalées entre elles à l'aide d'un algorithme de recalage non-rigide, utilisant la complexité résiduelle (en anglais, RC - *Residual Complexity*) comme mesure de similarité [149].

Les cartographies T2 et T2* ont été obtenues respectivement par un *fit* réalisé voxel à voxel avec la méthode Levenberg-Marquardt (LM), et le modèle de *fit* utilisé était celui d'une décroissance mono-exponentielle :

- Pour la séquence MESE, $S_n = S_0 . exp\left(-\frac{TE_n}{T_2}\right)$
- Pour la séquence MEGE, $S_n = S_0 . exp\left(-\frac{TE_n}{T_2^*}\right)$

Les cartographies T2' ont ensuite été générées à partir de l'**équation** (12).
Une ROI couvrant l'ensemble du placenta a été définie à la main et les valeurs moyennes des temps de relaxation T2 / T2* / T2' dans la ROI ont été calculées. Au total, ce processus a été réalisé pour n = 5 placentas provenant de différentes lapines à AG = 21 jours et AG = 28 jours.

Résultats :
Les cartographies T2 / T2* / T2' obtenues pour un placenta à AG = 21 jours et AG = 28 jours sont présentées en **Figure 29**. La moyenne et l'écart-type de ces paramètres ont été calculées (n = 5 placentas) et sont affichées en **Figure 30** à AG = 21 jours et AG = 28 jours. Ces résultats préliminaires montrent que les temps de relaxation T2, T2* et T2' diminuent avec l'âge gestationnel (AG).

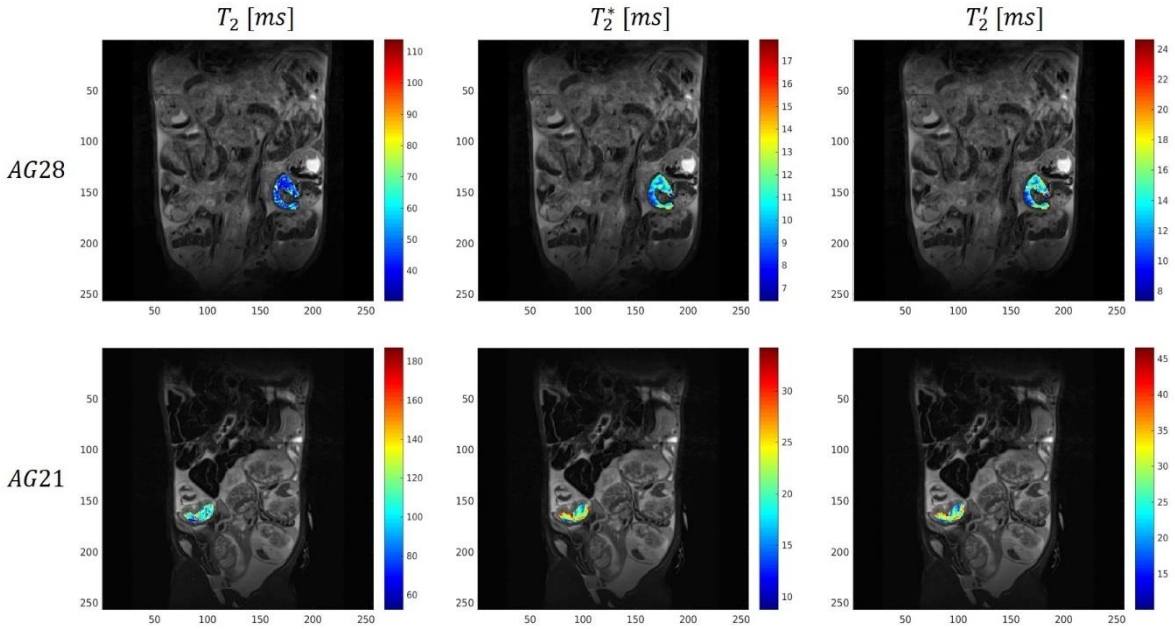


Figure 29 : Cartographies T2 / T2 / T2' obtenues pour un placenta chez la lapine à AG = 21 jours et AG = 28 jours (protocole IMPALA). Les valeurs de T2 / T2* / T2' pour les voxels de la ROI (c'est-à-dire du placenta) sont superposées sur une image anatomique.*

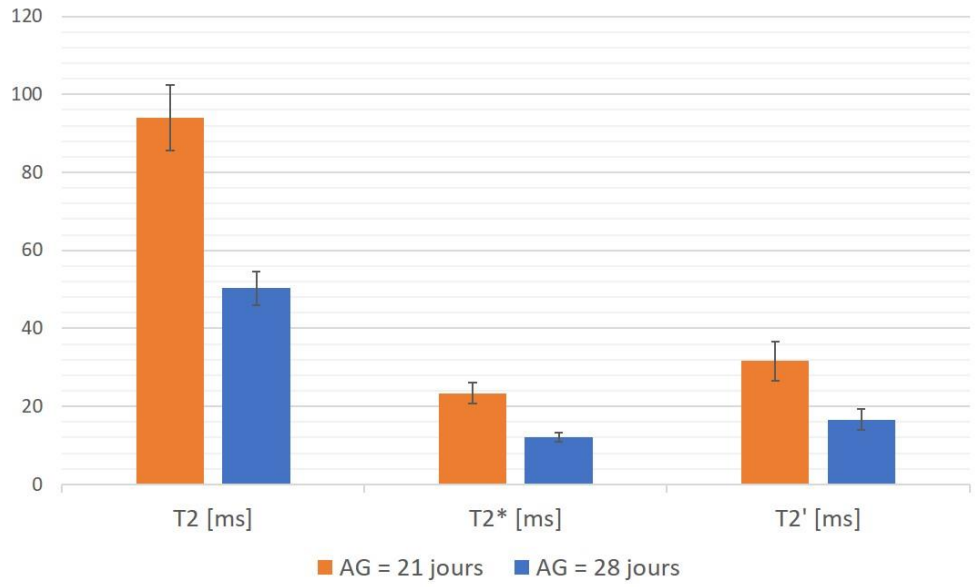


Figure 30 : Comparaison des temps de relaxation T2 / T2 / T2' du placenta chez la lapine à AG = 21 jours et AG = 28 jours (n = 5 placentas).*

Discussion :

Dans cette étude préliminaire menée chez la lapine gestante, nous avons montré que la diminution du temps de relaxation T2* du placenta avec l'âge gestationnel serait liée à une diminution à la fois du temps de relaxation T2 et du temps de relaxation T2'. Ces résultats semblent cohérents puisque des modifications structurelles du placenta (reflétées par le T2), ainsi que des modifications d'oxygénation placentaire (reflétées plutôt par le T2') se produisent pendant la grossesse.

Pour en dire plus à ce sujet, les modifications structurelles du placenta reflétées par la diminution du T2 avec l'âge gestationnel pourraient correspondre à la maturation physiologique des villosités qui vont considérablement se ramifier et s'allonger pendant la grossesse pour subvenir aux besoins métaboliques croissants du fœtus (voir Chapitre 1). Un autre facteur pouvant impacter le T2 du placenta pourrait être lié à des amas de fibrinoïde, qui sont présents dans le placenta physiologique, et qui augmentent progressivement au cours de la grossesse jusqu'à constituer 10 à 20% du volume placentaire à terme, sans en altérer la fonction [40]. Concernant les modifications d'oxygénation placentaire reflétées plutôt par la diminution du T2' avec l'âge gestationnel, on peut aussi donner des éléments de réflexion. Le débit sanguin utérin augmente rapidement avec l'avancée de la grossesse, en même temps que l'utérus s'agrandit. Cependant, la quantité d'oxygène extraite du sang utérin est de plus en plus importante à mesure que l'unité fœto-placentaire se développe. Ces deux phénomènes sont en compétition mais cette fois (voir effet BOLD cérébral, **section I.3.1**), même si l'augmentation du débit sanguin utérin est conséquente, la quantité d'oxygène

extraite est plus importante, et conduit finalement à une augmentation relative de la désoxyhémoglobine (c'est-à-dire une diminution de la SO_2) [40]. Cette hausse relative en dHb paramagnétique avec l'avancée de la grossesse expliquerait cette diminution du T2' avec l'âge gestationnel.

Ayant dit cela, l'évaluation des temps de relaxation T2 et T2' du placenta plutôt que du temps de relaxation T2* uniquement peut s'avérer être une première approche intéressante pour discriminer les effets liés à des modifications structurelles du placenta et les effets liés à des modifications d'oxygénation placentaire, même si le temps de relaxation T2' est toujours le reflet d'inhomogénéités macroscopiques de champ magnétique (comme l'est le T2*), liées à la qualité du shim ou encore à la présence d'interfaces présentant un fort changement de susceptibilité magnétique comme notamment les interfaces air / tissu. La dissociation de ces deux effets pourrait aussi s'avérer intéressante dans les cas de dysfonctions placentaires d'origine vasculaire (notamment RCIU et PE), pour éventuellement mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacent et peut-être améliorer le dépistage de ces pathologies de la grossesse.

Cependant, cette étude préliminaire présente plusieurs limites importantes. Les résultats présentés ici sont donc à prendre avec précaution, mais permettent d'amorcer des discussions autour de la question initialement posée dans cette section, et d'introduire la suite de notre démarche (**PARTIE II : Relaxométrie T2 en région abdomino-pelvienne**).
En effet, parmi les limites à souligner, il y a bien sûr le petit effectif (n = 5 placentas) sur lequel l'étude a été menée. Cela est principalement dû au fait que les images acquises avec la séquence MESE (pour générer la cartographie T2) étaient fortement corrompues par des artéfacts de mouvements respiratoires, directement liés à la nature de la séquence d'acquisition utilisée (on reviendra sur ce point plus en détails dans la PARTIE II). La plupart des données n'étaient ainsi pas exploitables dans leur intégralité, même si la cartographie T2* était souvent de bonne qualité. De plus, le suivi de l'évolution des temps de relaxation T2 / T2* / T2' en fonction de l'avancée de la grossesse n'a été réalisé qu'à deux âges gestationnels différents (AG = 21 jours et AG = 28 jours). Initialement, les mesures avaient été effectuées également à AG = 14 jours, mais les données n'étaient que très peu exploitables, pour la même raison qu'au-dessus concernant les mesures de T2, et car les zones d'intérêt (ROI couvrant le placenta) étaient encore plus petites pour cet âge gestationnel.
Enfin, les valeurs de T2 mesurées dans cette étude sont très certainement surestimées, car la technique d'acquisition de la cartographie T2 repose ici sur l'acquisition d'images avec la séquence MESE et sur un modèle de *fit* de décroissance mono-exponentielle qui, comme on le verra dans la PARTIE II, soulève quelques questions. On peut d'ailleurs ajouter à ce propos qu'en revenant sur la **Figure 27**, on constate que les valeurs de T2 mesurées dans l'étude [146]

sont plus élevées par rapport aux valeurs mesurées dans l'étude [148], bien que les deux études aient été menées dans des conditions similaires (mesures de T2 à 1,5T, pour des grossesses physiologiques, sur la même gamme d'AG, avec des effectifs assez proches). Cette différence pourrait être liée à une différence de machine (IRM Philips Achieva 1,5T pour [146] / IRM General Electric Optima MR450w 1,5T pour [148]). Mais elle est surtout liée à la différence des techniques utilisées pour générer la cartographie T2, avec une technique qui repose sur la séquence MESE pour l'étude [146], qui conduit à des valeurs de T2 surestimées si on ne prend pas de précautions particulières, comme on va le détailler en PARTIE II.

Cette analyse rétrospective de données précliniques ne constitue pas une étude préliminaire à proprement parlé puisqu'il aurait fallu penser le protocole pour cet objectif ce qui ne fut pas le cas. Néanmoins, elle nous a permis d'avancer l'idée que la mesure conjointe des temps de relaxation T2 et T2' du placenta plutôt que du temps de relaxation T2* uniquement pouvait s'avérer intéressante. Ce travail a également permis d'aboutir à une formulation plus précise de l'objectif de ce travail de thèse, à savoir, la mise en place d'une technique IRM permettant la quantification simultanée des temps de relaxation T2 / T2* / T2' du placenta *in vivo*.

Les notions abordées précédemment (**section I.3.2)** nous montrent que ces différents temps de relaxation sont par définition liés les uns aux autres et qu'il doit être possible de les mesurer simultanément. A partir de la **Figure 24**, on voit en effet que l'information T2 et l'information T2' (et donc T2*) coexistent dans le signal généré lors d'une séquence SE.
La stratégie d'acquisition du signal utile consiste à ajouter des trains de gradients de lecture au bon endroit et avec un nombre suffisant de lobes, afin d'échantillonner correctement le signal pour en extraire l'information d'intérêt (cf. cercles noirs sur la **Figure 24**). On trouve principalement 2 approches dans la littérature. Il y a la séquence GESFIDE (*Gradient Echo Sampling of FID and Echo*) [150], [151], qui, comme son nom l'indique, consiste en l'échantillonnage de la FID (*Free Induction Decay*), c'est-à-dire la décroissance du signal qui a lieu directement à la suite de l'impulsion RF d'excitation (90°), et de la partie ascendante du signal qui correspond au rephasage avant formation de l'écho de spin (cf. **section I.3.2**).
Il y a aussi la séquence GESSE (*Gradient Echo Sampling of the Spin Echo*) [152], [153], qui consiste en l'échantillonnage de la portion ascendante du signal avant l'écho de spin, et de la portion descendante qui correspond au déphasage qui se produit après la formation de l'écho de spin. On peut citer d'autres approches qui ont retenu notre attention pour la quantification simultanée des temps de relaxation T2 / T2* / T2', notamment celle qui repose sur la séquence ASE (*Asymmetric Spin Echo*) [154], ou encore une approche moins répandue qui repose sur un type de séquence appelé MPME (*Multi-Pathway Multi-Echo*) [155]–[157].
Cependant, il s'agit de techniques nécessitant un temps d'acquisition conséquent, et qui sont sensibles aux mouvements. De plus, la mesure est largement dépendante de la stratégie

choisie, et ce constat est déjà fait dans le cas d'une application cérébrale [158]. Ainsi, la mise en place d'une de ces techniques pour la mesure des temps de relaxation T2 / T2* / T2' du placenta, ou de manière plus générale pour une application en zone abdomino-pelvienne, nous est apparue comme très ambitieuse. De plus, au regard des discussions menées ci-dessus autour des données obtenues chez la lapine gestante (protocole IMPALA), il s'avère que la quantification du temps de relaxation T2 avec une bonne gestion des mouvements respiratoires est déjà un premier défi à relever.

La première partie du travail de thèse était donc focalisé sur les problèmes soulevés dans les discussions précédentes concernant la mesure du T2, et qui sont résumés ici :

- Les images acquises avec la séquence MESE étaient fortement corrompues par des artéfacts de mouvements respiratoires ;
- La technique de mesure du T2 qui repose sur l'acquisition d'images avec la séquence MESE et sur un modèle de *fit* de décroissance mono-exponentielle conduit à une surestimation des valeurs de T2. De manière plus générale, les valeurs de T2 mesurées sont très dépendantes de la technique utilisée [159].

Une nouvelle question commence à se dessiner plus clairement et va être traiter dans la partie II : quelle(s) technique(s) peut-on utiliser pour la quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne, présentant un temps d'acquisition acceptable pour une utilisation clinique et avec une gestion correcte des mouvements respiratoires ?

PARTIE II : Relaxométrie T2 en région abdomino-pelvienne

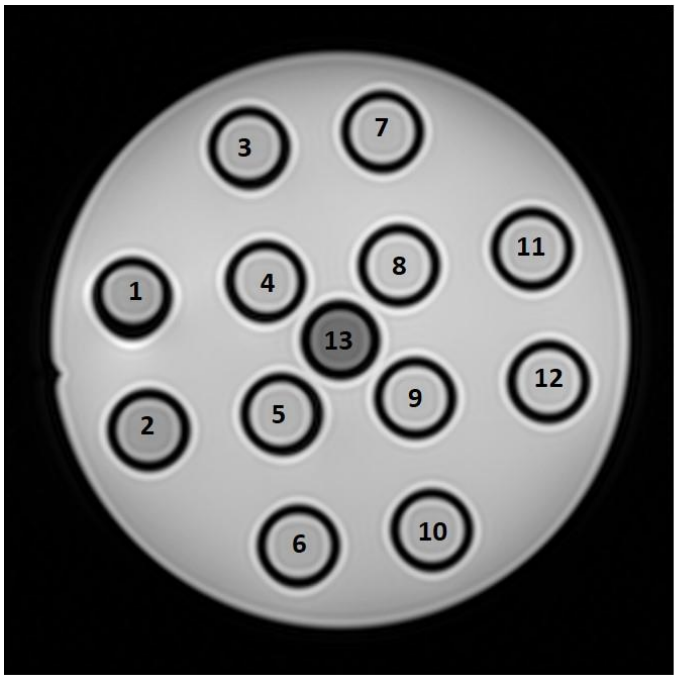
Chapitre 1 : Relaxométrie T2

Les images que l'on acquiert la majorité du temps en routine clinique sont des images fournissant une information qualitative sur les temps de relaxation des tissus (imagerie anatomique - pondération T1, T2 ou T2* par exemple). Lorsque l'on parle d'image pondérée T2, cela signifie que l'utilisateur a réglé les paramètres de la séquence IRM d'intérêt pour rendre prépondérant les effets T2 sur l'image. Sur une échelle de niveau de gris, les tissus présentant des temps de relaxation T2 courts apparaîtront plutôt en gris foncé / noir (noir pour le plus petit T2), tandis que les tissus ayant des T2 longs apparaîtront plutôt en gris clair / blanc (blanc pour le plus long T2). Ainsi, on sait qu'un tissu a un T2 plus court ou plus long relativement aux tissus voisins, mais on ne connaît pas la valeur absolue du temps de relaxation T2 des tissus en question. De plus, l'intensité du signal sur de telles images ne dépend pas seulement du T2 mais aussi d'autres paramètres spécifiques des tissus imagés (comme la densité de protons, la diffusion des molécules d'eau, …), des paramètres utilisés dans la séquence IRM (TR et TE notamment), et de paramètres directement liés au hardware (homogénéités des champs B0 et B1).

Au regard de ces considérations, des images fournissant une information quantitative sur les temps de relaxation des tissus seraient pertinentes. C'est ce qui est proposé avec la relaxométrie, c'est-à-dire la mesure des temps de relaxation. On passe d'une image pondérée T2 à une cartographie du temps de relaxation T2. Chacun des voxels contient la valeur mesurée du T2 (le plus souvent en ms) du tissu présent dans le voxel en question (ou de la contribution des différents tissus présents dans le voxel), au lieu de l'intensité du signal en unité arbitraire (a.u.). Pour ce faire, il faut réaliser l'acquisition de plusieurs images avec différentes pondérations T2 en général, conduisant à un temps d'acquisition plus long. Ainsi, de telles méthodes ne sont pas toujours compatibles avec une utilisation clinique, notamment dans des régions où le mouvement est important et où de longues acquisitions vont poser problème en termes d'intégrité du signal (c'est le cas de l'imagerie en région abdomino-pelvienne notamment). Différentes stratégies peuvent être envisagées pour pallier ce problème, comme on va le voir dans la suite.

Plusieurs techniques de quantification du temps de relaxation T2 ont été sélectionnées dans cette étude, et seront présentées dans ce chapitre. Les expériences ont été menées dans un premier temps sur fantôme. Nous débutons par la présentation de celui-ci car les figures apparaissant dans les sections suivantes, et qui sont consacrées à l'introduction des différentes techniques d'intérêt, ont été réalisées à partir d'acquisitions obtenues sur ce fantôme. Il s'agit d'un fantôme cylindrique, comprenant 12 échantillons avec des valeurs de T2 et T1 allant de 37ms à 165ms et de 183ms à 1595ms respectivement, à 3T et à 21°C (tubes

remplis de gel - Eurospin Test Object TO5, Diagnostic Sonar, Livingston, UK). Un échantillon supplémentaire (tube rempli d'eau dopée au chlorure de manganèse(II), qui est un sel paramagnétique - Spin Safety Test Object TO4, Spin Safety, Rennes, France) a été ajouté pour avoir une petite valeur de T2 d'environ 15ms (tube n°13 situé au centre). Ces caractéristiques sont détaillées en **Figure 31**.



n° Tube	T_2 [ms]	T_1 [ms]
1	37	183
2	40	434
3	77	444
4	78	617
5	89	724
6	102	1200
7	102	555
8	108	938
9	111	675
10	125	1047
11	130	1595
12	165	1403
13	15	247

Figure 31 : Présentation du fantôme utilisé pour la comparaison des différentes techniques de quantification du temps de relaxation T2. A gauche, il s'agit d'une image IRM pondérée T2 acquise sur le fantôme en orientation coronale, permettant d'observer les différents tubes numérotés de 1 à 13 avec les valeurs théoriques correspondantes de T1 et T2 (à 3T et à 21°C) dans le tableau ci-contre.

II.1.1. Séquence SE, acquisitions répétées en faisant varier le TE (*Gold Standard*)

Dans cette section, nous présentons la technique de mesure du temps de relaxation T2 qui peut être considérée comme le *Gold Standard*, c'est-à-dire la technique de référence. Cette technique repose sur la séquence SE classique (c'est-à-dire un seul écho de spin par TR - voir **section I.2.2**). L'acquisition est répétée plusieurs fois en faisant varier le TE.
L'intensité du signal S généré avec une séquence SE est de la forme suivante (avec ρ la densité de protons, et en négligeant les effets de diffusion) :

$$S \propto \rho . \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) . e^{-\frac{TE}{T_2}} \qquad (13)$$

Dans cette expression, on reconnaît les termes suivants (voir **section I.3.2**) :

- $\left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right)$ correspondant à la repousse de la composante longitudinale de l'aimantation ;
- $e^{-\frac{TE}{T_2}}$ correspondant à la décroissance de la composante transverse de l'aimantation.

On remarque que ces deux termes vont contribuer plus ou moins fortement au signal en fonction des paramètres TR et TE utilisés. En particulier, si on utilise un TR suffisamment long ($TR \gg T_1$), alors $e^{-\frac{TR}{T_1}} \xrightarrow[TR \gg T_1]{} 0$, et le terme $e^{-\frac{TE}{T_2}}$ sera celui qui contribuera majoritairement au signal. On dit alors que l'image est pondérée T2. En résumé, si on utilise un TR suffisamment long (typiquement, un $TR \geq 3T_1$ voire idéalement un $TR \geq 5T_1$), et si on néglige les effets de diffusion, le signal résultant d'une séquence SE peut s'écrire de la manière suivante, avec S_0 un paramètre reflétant une « pseudo-densité de protons », car ce terme inclut aussi d'autres effets, notamment les éventuels effets résiduels du temps de relaxation T1 :

$$S = S_0 . e^{-\frac{TE}{T_2}} \tag{14}$$

Afin d'être capable de mesurer le T2, on répète l'acquisition plusieurs fois en faisant varier le TE. On considère qu'on fait N acquisitions, et on note TE_n le temps d'écho utilisé pour l'acquisition n, avec $n \in [\![1, N]\!]$. On utilise également la notation indexée pour le signal correspondant :

$$\forall n \in [\![1, N]\!],\ S_n = S_0 . e^{-\frac{TE_n}{T_2}} \tag{15}$$

On peut éventuellement réécrire cette expression sous forme linéaire ($y_n = ax_n + b$) :

$$\forall n \in [\![1, N]\!],\ \ln(S_n) = \left(-\frac{1}{T_2}\right) . TE_n + \ln(S_0) \tag{16}$$

Ou encore, sous forme matricielle ($Y = AX$) :

$$\begin{pmatrix} \ln(S_1) \\ \ln(S_2) \\ \vdots \\ \ln(S_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} TE_1 & 1 \\ TE_2 & 1 \\ \vdots & \vdots \\ TE_N & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -\frac{1}{T_2} \\ \ln(S_0) \end{pmatrix} \tag{17}$$

Ces expressions décrivent l'évolution du signal en fonction des paramètres d'acquisition qui sont connus (ici le TE, qu'on fait varier de manière contrôlée), et des paramètres tissulaires qui sont inconnus (ici, S_0 et T_2, qu'on cherche à mesurer). Ainsi, pour estimer le temps de relaxation T2, il faut ajuster les données (signaux mesurés) au modèle. Pour ce faire, on peut par exemple résoudre le système par calcul matriciel (**équation** (17)); utiliser une méthode de régression linéaire (**équation** (16)); ou encore utiliser une méthode de régression non-linéaire, par exemple l'algorithme de Levenberg-Marquardt (LM), ce qui sera notre cas dans la suite (**équation** (15)). La **Figure 32** illustre l'ajustement des données au modèle (*fit*) pour un voxel du tube n°7 du fantôme. Dans cet exemple, l'acquisition des données avec la séquence SE a été répétée 8 fois ($N = 8$), pour des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms. Un TR de 5000ms a été choisi afin de limiter les effets résiduels du T1 (la valeur maximale de T1 dans le fantôme correspond au tube n°11, avec un T1 d'environ 1600ms). Les résultats issus du *fit* pour tous les voxels d'intérêt (c'est-à-dire pour les différents tubes du fantôme) apparaissent en **Figure 33**, avec les cartographies obtenues pour les paramètres T_2 et S_0, ainsi que la cartographie du coefficient de détermination R^2 qui reflète la qualité du *fit*. Le *fit* a été réalisé voxel à voxel.

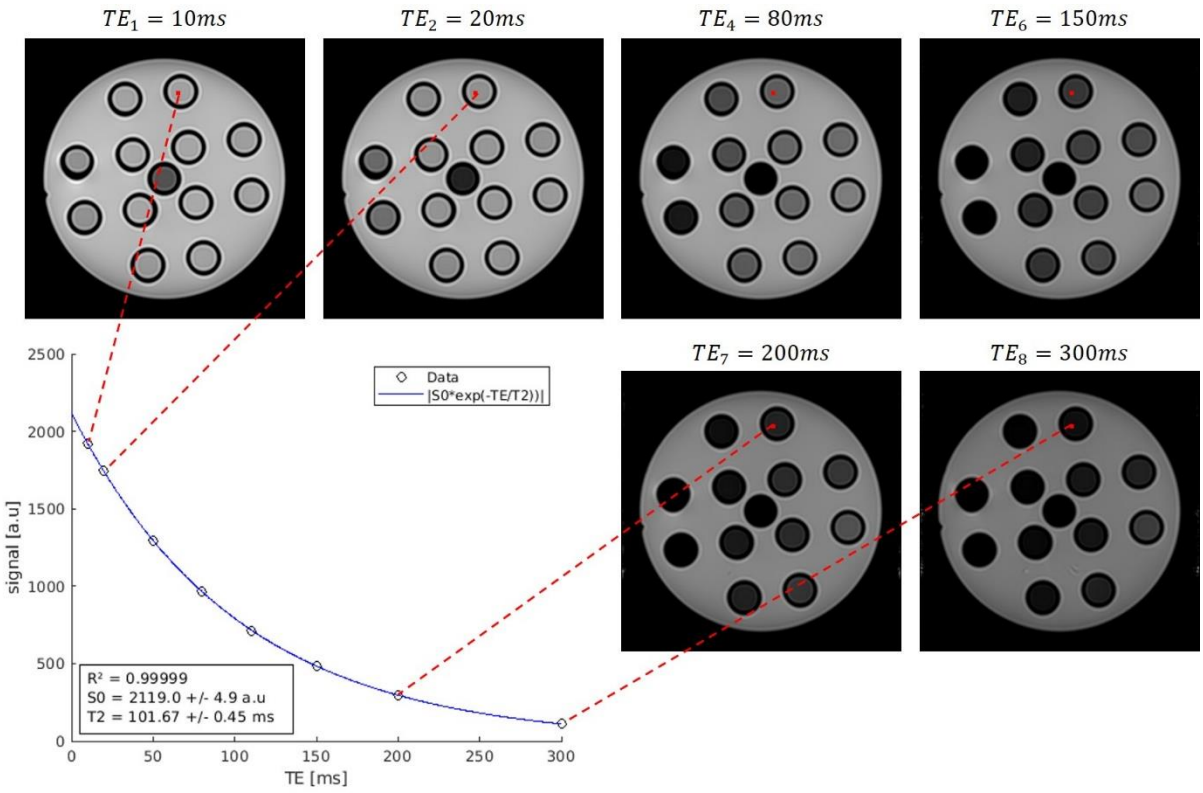


Figure 32 : Ajustement des données au modèle (fit) pour un voxel du tube n°7 du fantôme ($T_2 = 102ms$ / $T_1 = 555ms$). $N = 8$ acquisitions avec la séquence SE, pour des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms. Ici on a représenté à titre d'exemple les images brutes avec différentes pondération T2 pour 6 valeurs de TE. Les résultats issus du fit (paramètres T_2 et S_0, ainsi que le coefficient de détermination R^2) pour ce voxel apparaissent dans l'encadré noir en bas à gauche.

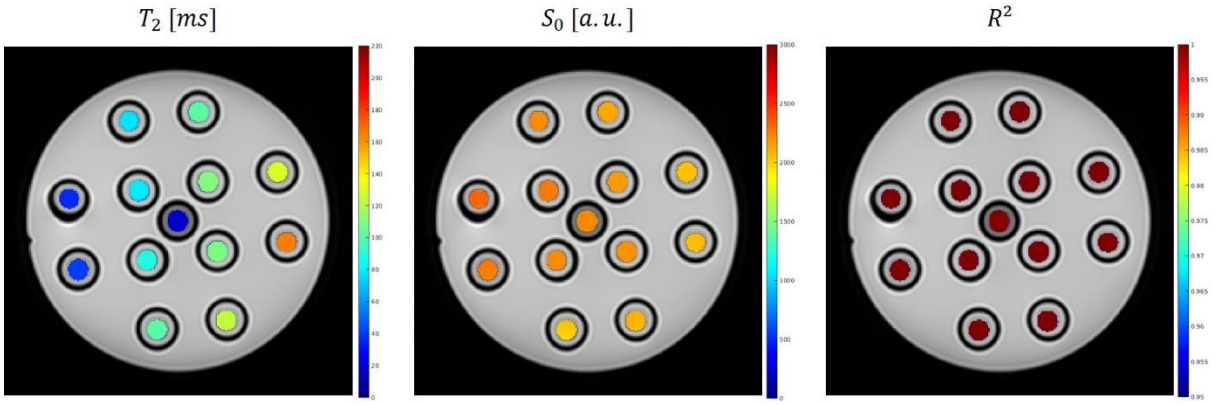


Figure 33 : Résultats issus du fit réalisé voxel à voxel pour les différents tubes du fantôme. Les résultats obtenus correspondent aux cartographies des paramètres T_2 et S_0, ainsi que la cartographie du coefficient de détermination R^2. Les valeurs pour les voxels d'intérêt sont superposées sur une image pondérée T2.

Cette technique de mesure du temps de relaxation T2 peut être considérée comme le Gold Standard. Cependant, elle nécessite un temps d'acquisition particulièrement long. Dans cet exemple, le temps nécessaire pour une acquisition avec la séquence SE était d'environ 8min, ce qui nous amène à plus d'1h pour les $N = 8$ acquisitions. Il paraît difficile de considérer son utilisation en clinique (même en diminuant le nombre de TE utilisé, la durée du TR, ou encore la résolution spatiale), notamment dans la zone abdomino-pelvienne. En effet, le problème principal avec cette technique réside dans le fait que les mouvements respiratoires vont fortement impacter le signal, et se répercuter essentiellement de deux manières :

- L'acquisition étant réalisée ligne par ligne, des mouvements inter-TR peuvent se produire et introduire des inconsistances dans les données de l'espace-k, qui vont se traduire par des artéfacts dans l'image après l'étape de reconstruction. On peut envisager de faire cette acquisition avec une synchronisation respiratoire (souvent appelée « trigger respiratoire ») pour réduire ce problème, mais cette option allonge encore plus le temps d'acquisition effectif, ce qui n'est pas envisageable ici ;
- L'acquisition étant répétée plusieurs fois (en faisant varier le TE), des variations de position peuvent se produire entre les images présentant différentes pondérations T2 et introduire des erreurs lors de l'étape de *fit* des données voxel à voxel pour générer la cartographie T2. On peut réduire ce problème en ajoutant une étape de recalage avant l'étape de *fit*, mais cela peut s'avérer difficile dans certains cas. Un algorithme de recalage non-rigide est requis, et il devrait s'appuyer sur un critère de similarité pouvant gérer correctement les variations de contraste.

II.1.2. Séquence MESE (*Multi Echo Spin Echo*)

La solution la plus souvent mise en œuvre pour accélérer le temps d'acquisition et pour éviter d'avoir à recourir à une étape de recalage comme mentionnée ci-dessus, repose sur l'utilisation d'une séquence écho de spin multi-échos (séquence MESE - *Multi Echo Spin Echo*). L'avantage principal de cette séquence est que les images présentant différentes pondérations T2 sont acquises en une seule fois, et sont déjà co-recalées car les différents échos nécessaires pour le *fit* (correspondant aux différents TE) sont acquis dans le même TR. Pour générer les différents échos en un seul TR, plusieurs impulsions RF de refocalisation (180°) successives sont appliquées à la suite d'une seule impulsion RF d'excitation (90°), de sorte qu'un train d'échos soit généré (il y aura autant d'échos générés que d'impulsions RF de refocalisation appliquées), comme on peut le voir en **Figure 34**. A ce stade, on peut introduire le paramètre ETL (*Echo Train Length*), qui correspond à la longueur du train d'échos, c'est-à-dire au nombre d'échos générés en un TR. On peut aussi introduire le paramètre ΔTE qui est l'écart inter-échos, c'est-à-dire le temps qui sépare les différents échos du train d'échos.

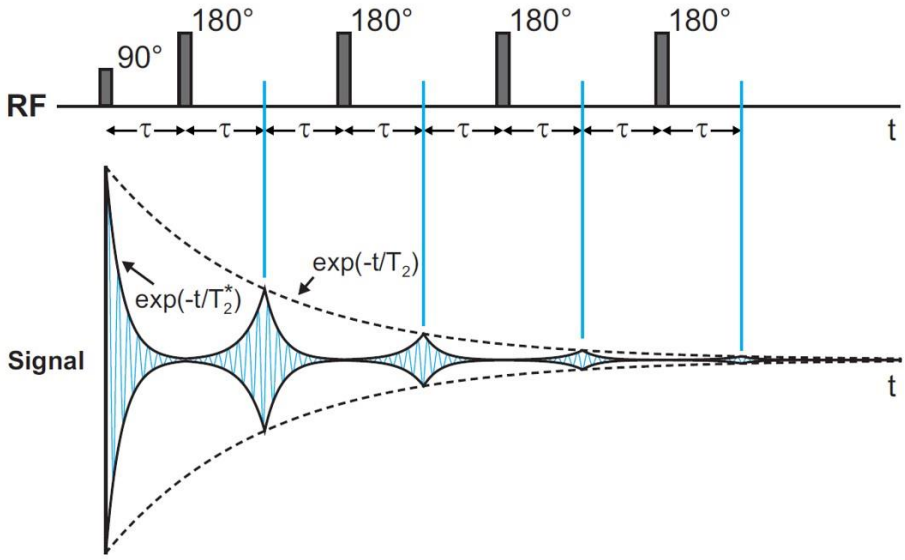


Figure 34 : Principe de la séquence MESE, caractérisée par l'envoi de plusieurs impulsions RF de refocalisation (180°) successives à la suite d'une seule impulsion RF d'excitation (90°), permettant de générer les différents échos en un seul TR. Image issue de [160].

Cependant, le premier problème soulevé concernant les mouvements inter-TR est toujours présent avec cette technique, car les espaces-k correspondant aux différents TE sont toujours remplis ligne par ligne. De plus, dans une séquence MESE, le signal est modulé par la contribution d'échos stimulés (STE, *Stimulated Echo*) qui se propagent le long du train d'échos (excepté le 1er écho qui est toujours un écho de spin pur). On peut visualiser ce phénomène

en **Figure 35**. Dans cet exemple, on compare les *fits* obtenus pour le même voxel qu'en **Figure 32** (tube n°7 du fantôme), avec différentes stratégies. L'acquisition des données avec la séquence MESE a été réalisée avec des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms ($ETL = 30$ échos avec un espace inter-échos $\Delta TE = 10ms$) et le TR est toujours de 5000ms, comme pour le *Gold Standard*. On réalise un *fit* mono-exponentiel avec l'algorithme LM, comme pour le *Gold Standard*. Le *fit* est d'abord réalisé en conservant tous les échos (**Figure 35, en haut à droite**). On visualise bien la contribution des échos stimulés qui se propagent le long du train d'échos, sauf pour le 1er écho qui est toujours un écho de spin pur, comme on peut le remarquer en faisant la comparaison avec la technique *Gold Standard* ($TE_1 = 10ms$, encadrés rouges).

Une première solution envisageable pour améliorer la qualité du *fit* est d'écarter le 1er écho (**Figure 35, en bas à gauche**). Une autre solution consiste à ne conserver que les échos pairs (**Figure 35, en bas à droite**). Pour expliquer l'origine de cette 2ème solution, rappelons que le terme MESE correspond à une appellation générale, mais en pratique on utilise souvent une séquence MESE présentant une caractéristique particulière : la séquence CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill), dans laquelle est introduit un décalage de 90° entre la direction d'application de l'impulsion RF d'excitation (90°) et la direction d'application des impulsions RF de refocalisation (180°). Par exemple, si l'impulsion RF d'excitation est appliquée selon l'axe x, les impulsions RF de refocalisation seront appliquées selon l'axe y : $90^\circ_x - 180^\circ_y - 180^\circ_y - \cdots - 180^\circ_y$. Avec cette technique, les échos pairs ne sont pas perturbés par les imperfections des impulsions RF de refocalisation, tandis que les échos impairs subissent une atténuation faible mais non cumulative, comme on peut le voir en regardant avec attention la **Figure 35**.

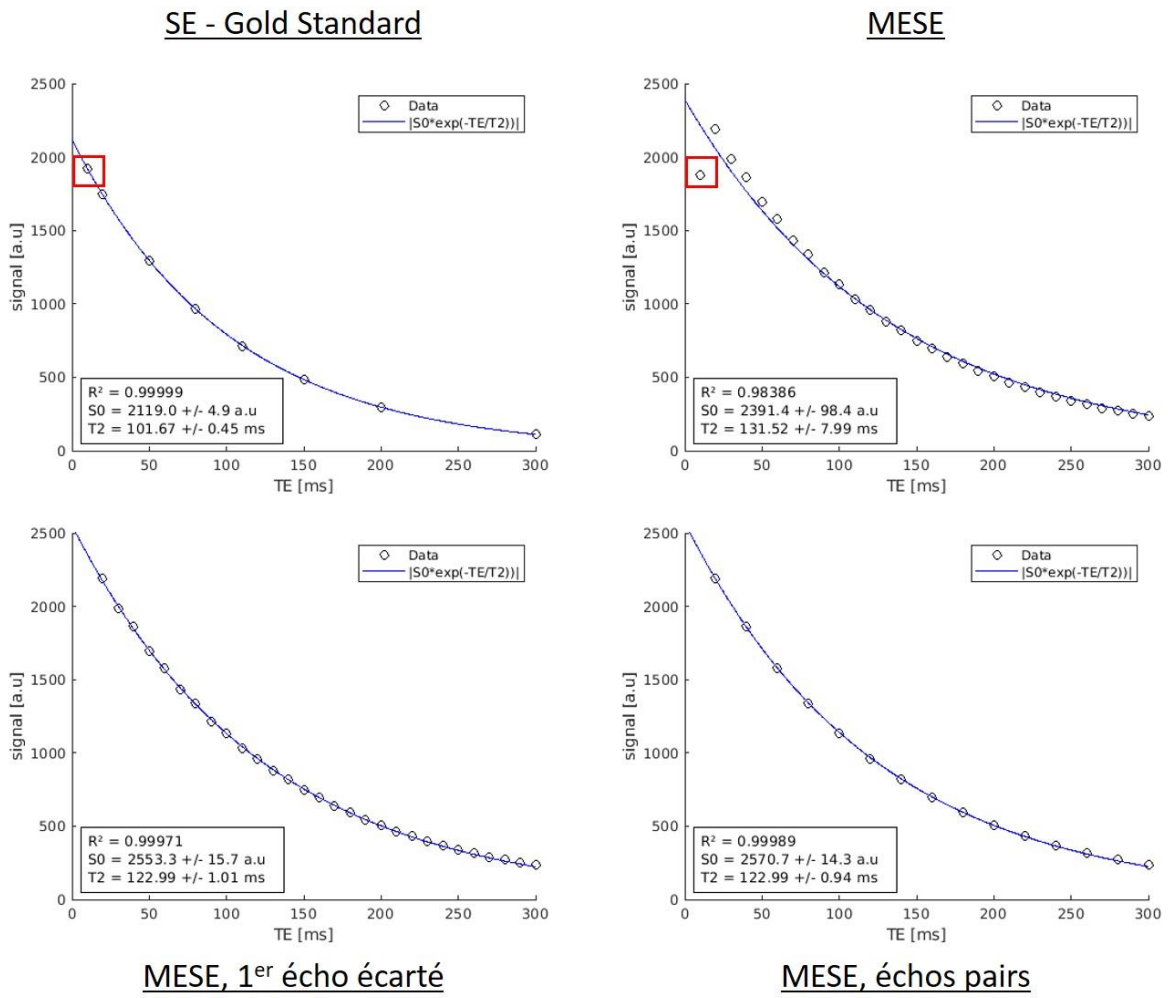


Figure 35 : Comparaison des fits obtenus pour un voxel du tube n°7 du fantôme (T2 = 102ms, le même que pour la Figure 32) avec différentes techniques : la technique Gold Standard / la séquence MESE en conservant tous les échos / la séquence MESE en écartant le 1er écho / la séquence MESE en ne conservant que les échos pairs. L'acquisition des données avec la séquence MESE a été réalisée avec des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms ($ETL = 30$ échos avec un espace inter-échos $\Delta TE = 10ms$) et le TR est toujours de 5000ms, comme pour le Gold Standard.

Ces deux solutions ont le mérite d'être faciles à implémenter et d'améliorer la qualité du *fit* par rapport à la configuration où tous les échos générés avec la séquence MESE sont conservés. Néanmoins, ces solutions ne sont pas complètement satisfaisantes, car le modèle de décroissance mono-exponentielle n'est plus adapté pour l'estimation du T2 du fait de la contribution des échos stimulés au signal. On peut d'ailleurs noter une surestimation du T2 avec la séquence MESE lorsque l'on utilise un modèle de *fit* mono-exponentiel par rapport au *Gold Standard* (valeurs de T2 pour le voxel d'intérêt avec les différentes techniques - encadrés noirs, **Figure 35**). Des modèles avancés qui prennent en compte la contribution des échos stimulés au signal existent, basés sur le formalisme EPG (*Extended Phase Graph*). Le modèle peut même éventuellement prendre en compte les imperfections des profils de coupe. On parle alors de modèle SEPG (*Slice-resolved EPG*) [161]. Nous n'allons pas donner une

explication détaillée du concept EPG, mais le lecteur voulant en savoir plus peut se référer à la revue de Weigel [162]. Pour notre part, on se limitera à une explication sommaire dans le paragraphe suivant.

Les signaux IRM peuvent être de différentes natures. On en mentionnera trois ici (on ne revient pas sur l'écho de gradient (GRE) dont nous avons parlé dans la **section I.2.2**).

- Le 1er type de signal IRM à mentionner (qu'on a déjà rapidement introduit en **section I.3.3.2**) est celui obtenu à la suite d'une seule impulsion RF, avec un angle de bascule FA quelconque. Il s'agit de la FID (*Free Induction Decay*), littéralement « décroissance de l'induction libre », qu'on traduira plutôt par signal de précession libre.
- Si maintenant on applique deux impulsions RF successives avec des angles de bascule respectifs FA_1 et FA_2, on obtient un écho de spin (SE). Typiquement, la paire d'angles de bascule utilisée est $FA_1 = 90°$ (impulsion RF d'excitation) et $FA_2 = 180°$ (impulsion RF de refocalisation) et il s'agit de la combinaison optimale pour maximiser le signal (voir **section II.1.1**).
- A partir de trois impulsions RF successives, il apparaît un nouveau type d'écho, appelé écho stimulé (STE).

Ayant dit cela, l'application de nombreuses impulsions RF successives génère donc un ensemble de FID, SE et STE, qui peuvent éventuellement se chevaucher, se superposer. Ainsi, dans le cas de la séquence MESE où plusieurs impulsions RF sont appliquées successivement, les échos enregistrés après la 3ème impulsion RF (qui correspond à la 2ème impulsion RF de refocalisation) ne sont plus des SE purs car ils se chevauchent avec des STE. Pour bien illustrer ces considérations, on peut regarder un diagramme EPG pour une séquence comportant 3 impulsions RF quelconques (angles de bascules α_1, α_2 et α_3) espacées de manière irrégulière (**Figure 36**).

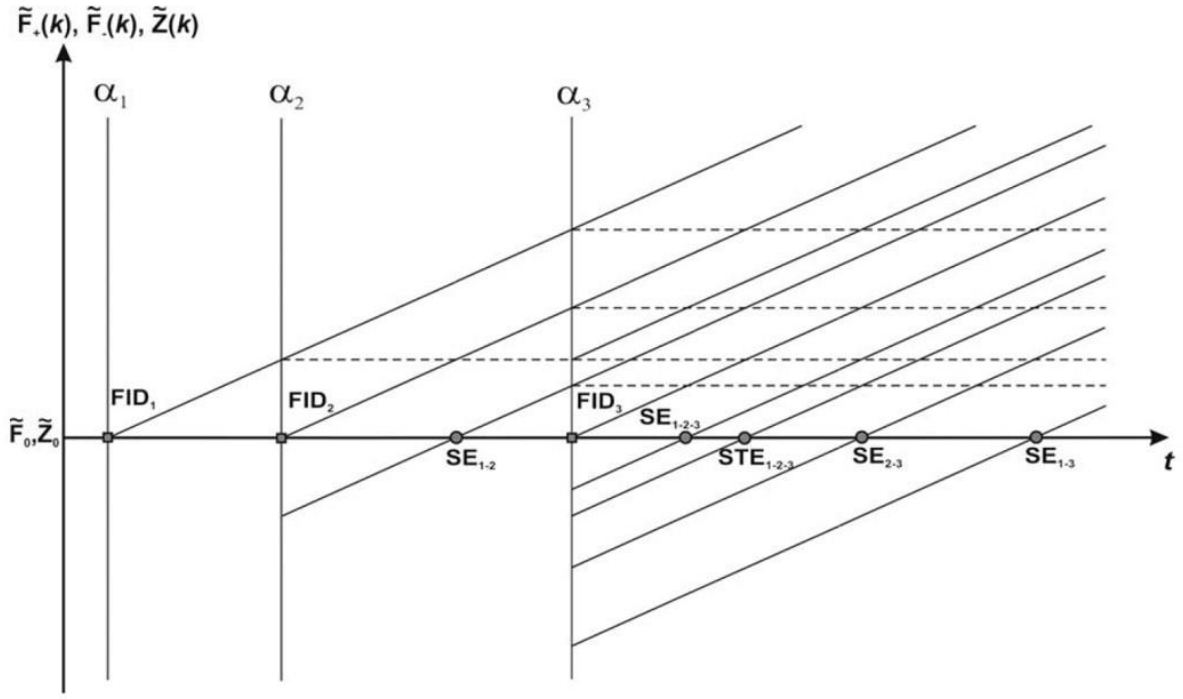


Figure 36 : Diagramme EPG pour une séquence comportant 3 impulsions RF quelconques espacées de manière irrégulière. Image issue de [162].

L'application de ces impulsions RF avec un espacement irrégulier permet de faire apparaître les différents échos générés à partir d'une telle séquence (3 FID, 4 SE, 1 STE), sans qu'ils se chevauchent. Mais pour la séquence MESE, la régularité dans l'application des impulsions RF (temps caractéristique $\tau = \frac{\Delta TE}{2}$ en **Figure 34**) entraîne le déplacement du STE sur le SE.

En bref, la méthode EPG permet de décrire la génération des différents échos pour une séquence IRM donnée, et de quantifier l'intensité de ces échos. De cette manière, on peut générer un modèle de *fit* à partir de la méthode EPG qui sera parfaitement adapté à la séquence utilisée. Dans notre cas, pour la séquence MESE, un tel modèle de *fit* prendra notamment en compte la contribution des échos stimulés au signal. On peut le formaliser de la manière suivante :

$$S_n = I_0 \sin(\alpha_0)\, EPG(T_1,\, T_2,\, \alpha,\, n,\, \Delta TE) \qquad (18)$$

avec S_n l'intensité du signal pour le $n^{\text{ème}}$ écho du train d'échos; I_0 l'aimantation longitudinale avant application de l'impulsion RF d'excitation; α_0 l'angle de bascule (de consigne) de l'impulsion RF d'excitation (ici, $\alpha_0 = 90°$); α l'angle de bascule (de consigne) de l'impulsion RF de refocalisation (ici, $\alpha = 180°$); ΔTE l'espace inter-échos; T_1 le temps de relaxation longitudinale et T_2 le temps de relaxation transverse. Il n'y a pas de formulation explicite pour la fonction $EPG(\cdot)$, mais elle peut être calculée numériquement.

Si les imperfections des profils de coupe (impulsions RF finies, conduisant à des profils de coupe non-rectangulaires, et inhomogénéités de B1) sont prises en considération, on parle alors de modèle SEPG :

$$S_n = \int_z I_0(z)\sin\left(B_1\alpha_0(z)\right).EPG(T_1,T_2,B_1\alpha(z),n,\Delta TE).dz \qquad (19)$$

On utilise les mêmes notations qu'au-dessus, mais la variation des angles de bascule le long de la direction de coupe z (angles de bascule réels) est incorporée au modèle, avec B_1 un facteur reflétant l'inhomogénéité du champ transmis ($B_1 = 1$ correspondant à une homogénéité parfaite).

On peut voir le résultat obtenu avec le modèle de *fit* SEPG appliqué aux données issues de la séquence MESE, toujours pour le même voxel d'intérêt (tube n°7 du fantôme), en **Figure 37**. On y visualise les profils de coupe pour l'impulsion d'excitation et pour les impulsions de refocalisation. Le modèle s'ajuste bien sur l'ensemble des échos générés avec la séquence MESE, comme on peut le voir dans l'encadré rouge. Dans cet exemple, on a utilisé la *toolbox StimFit* de Lebel et Wilman [161], [163].

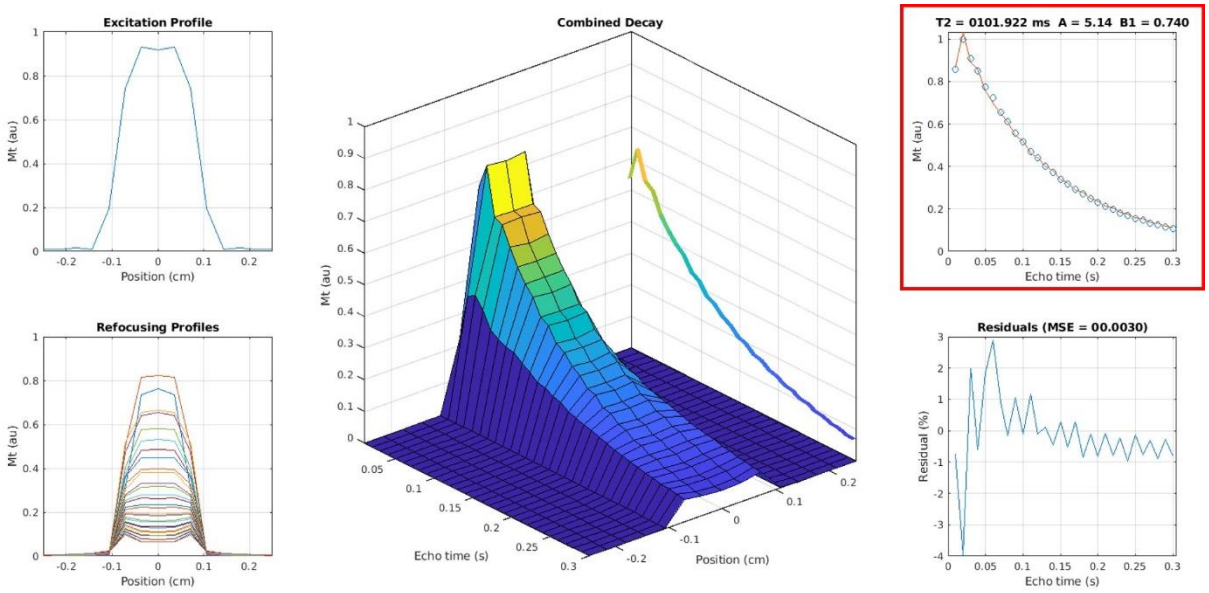


Figure 37 : Fit obtenu avec le modèle SEPG pour le voxel d'intérêt du tube n°7 du fantôme (T2 = 102ms, le même que pour la Figure 32). La toolbox StimFit a été utilisée pour générer ces résultats. L'acquisition des données avec la séquence MESE a été réalisée avec des valeurs de TE allant de 10ms à 300ms ($ETL = 30$ échos avec un espace inter-échos $\Delta TE = 10ms$) et le TR est toujours de 5000ms, comme pour le Gold Standard.

Le problème soulevé concernant la contribution des échos stimulés le long du train d'échos générés avec la séquence MESE peut donc être surmonté en utilisant le modèle SEPG. Cependant, comme on l'avait souligné au début de cette section, les mouvements respiratoires inter-TR vont toujours se répercuter lors de l'acquisition ligne par ligne des espaces-k, ce qui va se traduire par la présence d'artéfacts dans les images pondérées T2 après l'étape de reconstruction. Le temps d'acquisition ayant été considérablement réduit par rapport à la technique *Gold Standard* (on est passé de plus d'1h à environ 8min pour l'exemple des acquisitions sur le fantôme), l'ajout d'une synchronisation respiratoire semble plus réaliste cette fois-ci (le temps d'acquisition effectif serait à peu près doublé et serait d'environ 15 minutes quand même), mais conduirait à un temps d'acquisition déraisonnable pour une utilisation dans un protocole d'acquisition IRM en routine clinique.

Pour réduire encore plus le temps d'acquisition et être en mesure de mieux gérer le problème concernant les mouvements inter-TR avec ce type de séquence, différentes stratégies peuvent être envisagées. On en a retenu principalement deux, que nous allons présenter dans les deux sections suivantes.

II.1.3. MARTINI (*Model-based Accelerated Relaxometry by Iterative Non-linear Inversion*) et GRAPPATINI

Sumpf et al. ont développé une stratégie d'accélération pour la séquence MESE appelée MARTINI (*Model-based Accelerated Relaxometry by Iterative Non-linear Inversion*) [164]. Cette technique permet de réduire le nombre de lignes d'encodage de phase acquises par écho pour une séquence MESE, en s'appuyant sur une reconstruction dite *model-based* qui parvient à gérer des espaces-k sous-échantillonnés en exploitant la redondance d'information entre les espaces-k correspondant aux différents échos. Pour illustrer ces considérations, prenons l'exemple de la **Figure 38**. Généralement, la stratégie d'acquisition mise en place consiste en un sous-échantillonnage par blocs, avec un facteur d'accélération (AF - *Acceleration Factor*) pouvant facilement aller jusqu'à $AF = 5$ en la présence d'un nombre d'échos suffisant. Dans cet exemple didactique, la séquence MESE génère 9 échos par TR (les 9 espaces-k correspondant sont alignés le long de l'axe horizontal), avec une taille de matrice 24x24 (les 24 lignes d'encodage de phase par espace-k sont représentées le long de l'axe vertical, et la direction d'encodage de lecture est dans la direction orthogonale à la figure). Les lignes acquises sont affichées en noir, tandis que les lignes non acquises sont affichées en blanc. Un schéma de sous-échantillonnage par blocs avec un facteur d'accélération $AF = 3$ est présenté à gauche, et avec un facteur d'accélération $AF = 4$ à droite.

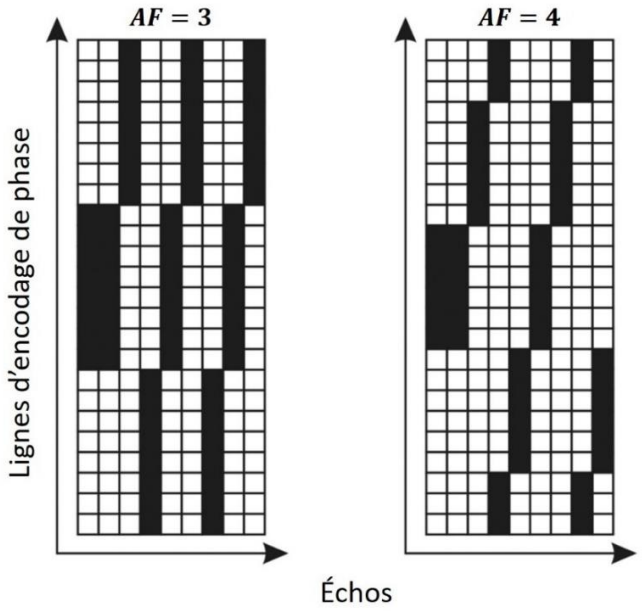


Figure 38 : Acquisition sous-échantillonnée par blocs pour la séquence MESE, avec un facteur d'accélération $AF = 3$ à gauche, et $AF = 4$ à droite. La séquence MESE est constituée de 9 échos par TR ici (les 9 espaces-k correspondant sont alignés en abscisse), avec une taille de matrice 24x24 (les 24 lignes d'encodage de phase par espace-k sont représentées en ordonnée, et la direction d'encodage de lecture est orthogonale à la figure). Les lignes acquises sont affichées en noir, tandis que les lignes non acquises sont affichées en blanc. A partir d'une image issue de [165].

La combinaison de la technique MARTINI avec la technique d'imagerie parallèle GRAPPA (*GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition*) [166] a été proposée par Hilbert et al., prenant alors l'appellation GRAPPATINI [167]. Cette technique permet de combiner le facteur d'accélération atteignable avec MARTINI (généralement, $AF = 5$) et le facteur d'accélération de GRAPPA (généralement, $AF = 2$, le schéma de sous-échantillonnage consistant en l'acquisition d'une ligne sur deux pour GRAPPA). En théorie, on peut ainsi atteindre un facteur d'accélération $AF = 10$, même si en pratique l'utilisation de GRAPPA nécessite l'acquisition de lignes d'autocalibration, ce qui réduit légèrement ce facteur d'accélération théorique. Avec cette accélération considérable, il devient tout à fait envisageable de réaliser l'acquisition (séquence MESE sous-échantillonnée par blocs) avec une synchronisation respiratoire, ce qui permettra d'atténuer l'impact des mouvements inter-TR sur le signal, tout en conservant un temps d'acquisition compatible avec une utilisation en routine clinique. La particularité de cette technique par rapport aux technique présentées jusqu'à maintenant réside dans le fait que les cartographies T_2 et S_0 sont produites directement à partir des données sous-échantillonnées des espaces-k, sans repasser par le domaine image pour ensuite réaliser le *fit*. Ici, le modèle de *fit* choisi est directement intégré lors de l'étape de reconstruction, d'où l'appellation reconstruction *model-based*, qui peut être formalisée de la manière suivante :

$$S_0, T_2 = \underset{S_0,T_2}{\arg\min} \frac{1}{2} \sum_{m=1}^{M} \sum_{n=1}^{N} \left\| PF\left\{ C_m S_0 e^{-\frac{TE_n}{T_2}} \right\} - Y_{n,m} \right\|_2^2 \qquad (20)$$

Avec N le nombre d'échos générés à partir de la séquence MESE, TE_n le temps d'écho correspondant au $n^{\text{ème}}$ écho ($n \in [\![1; N]\!]$), M le nombre d'antennes de réception, C_m le profil de sensibilité de la $m^{\text{ème}}$ antenne de réception ($m \in [\![1; M]\!]$), P un masque correspondant au schéma de sous-échantillonnage par blocs, F l'opérateur de la transformée de Fourier, et $Y_{n,m}$ les données réellement acquises de l'espace-k correspondant au $n^{\text{ème}}$ écho et à la $m^{\text{ème}}$ antenne de réception. On peut noter qu'en pratique, il y a donc MxN espaces-k sous-échantillonnés qui vont être impliqués pour la reconstruction des cartographies T_2 et S_0. Enfin, on peut noter que le modèle de *fit* intégré dans l'étape de reconstruction (**équation** (20)) correspond à un modèle de décroissance mono-exponentielle ($S_0 e^{-\frac{TE_n}{T_2}}$), et ne prend donc pas en considération la contribution des échos stimulés au signal (voir **section II.1.2**). Nous discuterons ce point dans la suite du manuscrit au regard des résultats qui seront présentés dans le chapitre suivant (**Chapitre 2 : Comparaison de différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne**).

II.1.4. Séquence TSE radiale avec reconstruction *Tiered Echo Sharing*

La deuxième stratégie retenue nécessite de changer un peu de philosophie, et d'introduire la séquence TSE (*Turbo Spin Echo*, parfois appelée aussi FSE - *Fast Spin Echo*), qui repose également sur la notion de séquence écho de spin multi-échos. Pour la séquence TSE, les différents échos générés en un TR grâce à l'application de plusieurs impulsions RF de refocalisation successives vont remplir plusieurs lignes du même espace-k (variation de l'amplitude du gradient d'encodage de phase pour changer de ligne à chaque écho), permettant ainsi de réduire le nombre de TR nécessaire pour remplir complètement l'espace-k. A ce stade, on peut faire une remarque : pour remplir entièrement l'espace-k en une fois, il faut appliquer autant d'impulsions de refocalisation (180°) que le nombre de lignes de l'espace-k à remplir. La séquence prend alors l'appellation de séquence *single-shot TSE* (séquence HASTE chez Siemens). Pour la séquence MESE, les différents échos générés vont remplir la même ligne mais dans plusieurs espaces-k, qui correspondent aux différents TE et donc à différentes pondération T2. Pour la séquence TSE, puisque les différents échos contribuent au même espace-k, on aura une pondération T2 composite ou hybride, qui ne correspond pas réellement à un TE en particulier. On illustre cette différence de manière schématique en **Figure 39**.

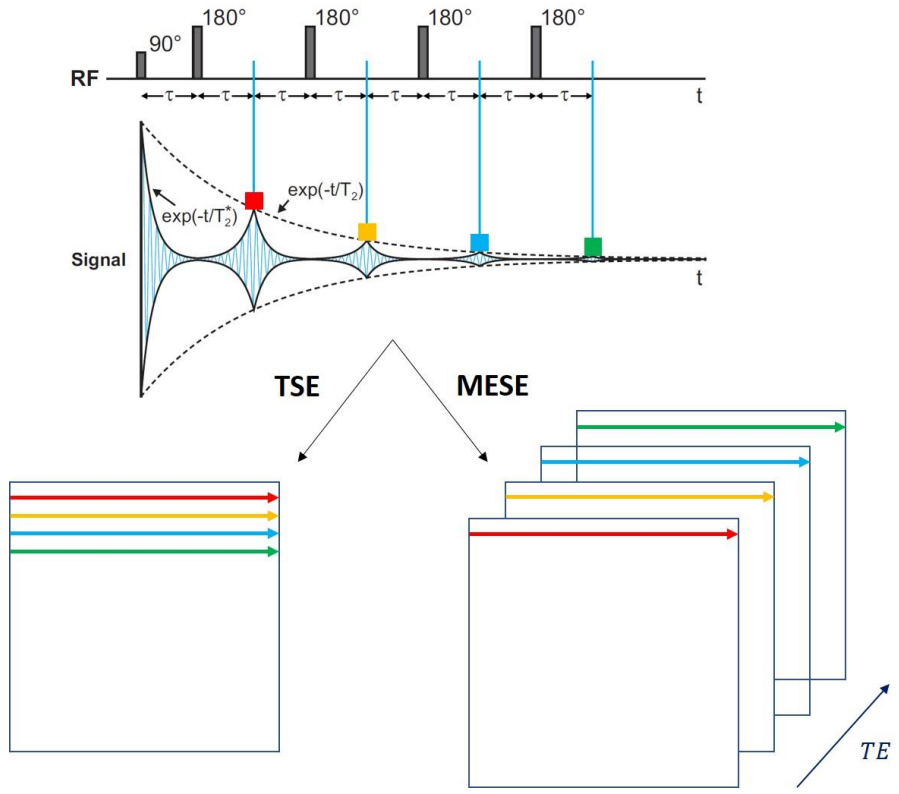


Figure 39 : Séquence avec plusieurs impulsions RF de refocalisation (180°) successives à la suite d'une seule impulsion RF d'excitation (90°) - image du haut issue de [160]. Illustration schématique de la différence entre séquence TSE et séquence MESE.

La trajectoire radiale pour l'acquisition des données (acquisition des rayons ou lignes radiales passant par le centre de l'espace-k) présente l'avantage d'être moins sensible aux mouvements, ce qui constitue un avantage majeur pour une utilisation en région abdomino-pelvienne. En règle générale, on échantillonne l'espace-k le long de rayons présentant une séparation angulaire régulière $\Delta\theta$:

$$\Delta\theta = \frac{\pi}{N_{rayons}} \tag{21}$$

Avec N_{rayons} le nombre de rayons (*spokes*, en anglais) acquis pour échantillonner l'espace-k. Typiquement, il est recommandé de choisir un nombre suffisant de rayons afin que la distance angulaire $\Delta\theta$ entre les échantillons présents sur deux rayons voisins soit inférieure ou égale à $\Delta k = \frac{1}{FOV}$, ce qui conduit à :

$$N_{rayons} \geq \frac{\pi}{2} N \tag{22}$$

Où N est la taille de la matrice (on considère une matrice carrée). Par exemple, pour une acquisition avec une matrice 256x256, l'acquisition d'au moins 402 rayons (cf. **équation** (22)) assurera un bon échantillonnage de l'espace-k. Pour réaliser cette trajectoire radiale en pratique, au lieu de faire varier uniquement l'amplitude du gradient d'encodage de phase G_y pour passer à l'acquisition de la ligne suivante comme c'est le cas avec une grille cartésienne, les gradients $G_y = Gsin(\theta)$ et $G_x = Gcos(\theta)$ sont appliqués en même temps afin de faire l'acquisition du rayon distant d'un angle θ par rapport à l'axe des x. Ce principe est illustré en **Figure 40**, pour une séquence SE radiale, avec une acquisition des rayons dans un ordre séquentiel, c'est-à-dire en augmentant progressivement l'angle θ depuis l'axe des x (le numéro d'acquisition des rayons est affiché à côté de ceux-ci).

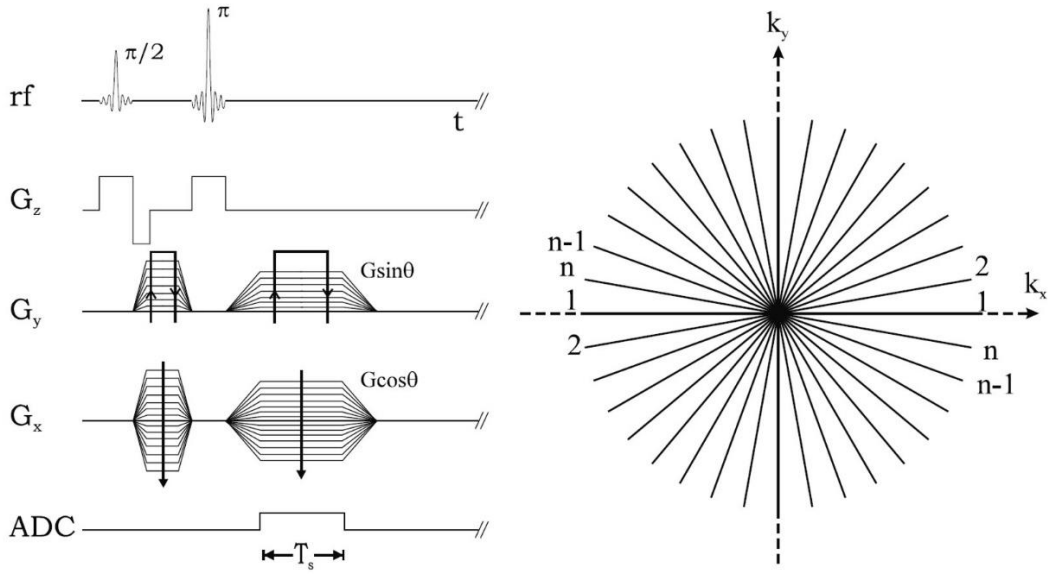


Figure 40 : Chronogramme de la séquence SE radiale, avec acquisition des rayons dans un ordre séquentiel dans l'espace-k correspondant. Image issue de [168].

Un point important avec ce type d'acquisition est l'ordre dans lequel les rayons de l'espace-k sont acquis. En effet, les artéfacts de mouvement présents dans l'image après reconstruction sont dépendant de ce dernier. Etant donné qu'on passe à chaque fois par le centre de l'espace-k, cela offre une véritable flexibilité concernant l'ordre d'acquisition des rayons. Pour une séquence TSE radiale, l'ordre d'acquisition des rayons est encore plus important car il va aussi régir la répartition des différents échos du train d'échos (correspondant aux différents TE) dans l'espace-k, et donc la manière dont ceux-ci vont contribuer à la pondération T2 de l'image après reconstruction [169]. Des exemples typiques d'ordre d'acquisition des rayons pour une séquence TSE radiale sont présentés en **Figure 41** pour donner un aperçu de cette flexibilité : schéma d'acquisition séquentiel / schéma d'acquisition étoilé (*star*) / schéma d'acquisition *bit-reversed*.

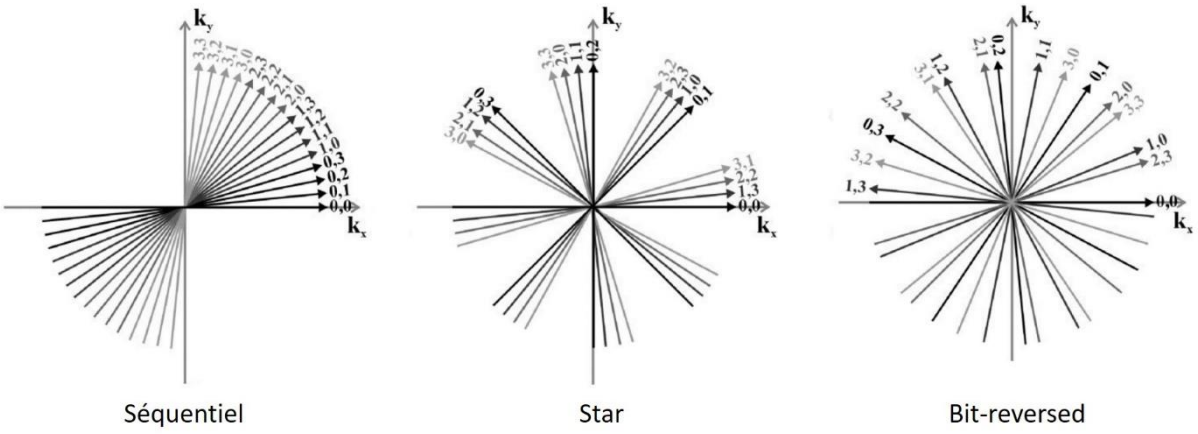


Figure 41 : Exemples possibles pour l'ordre d'acquisition des rayons avec une séquence TSE radiale. Pour l'exemple, $ETL = 4$ et on montre l'acquisition des 4 premiers trains d'échos. L'ordre d'acquisition est représenté par le couple d'indices (i, j), avec i le numéro du train d'écho ($i \in [\![0; 3]\!]$) et j le numéro de l'écho ($j \in [\![0; 3]\!]$) au sein du ième train d'écho. De gauche à droite : schéma d'acquisition séquentiel / schéma d'acquisition star / schéma d'acquisition bit-reversed. A partir d'une image issue de [169].

On ne rentrera pas dans les détails de ces différents schémas d'acquisition, on fera juste remarquer que le schéma d'acquisition *star* permet une bonne répartition dans l'espace-k des rayons acquis au sein d'un même TR (c'est-à-dire les échos d'un même train d'écho), réduisant ainsi l'impact des mouvements. Pour le schéma d'acquisition *bit-reversed*, on remarque en plus une bonne répartition dans l'espace-k des rayons acquis pour un même TE (c'est-à-dire pour un écho à une position donnée dans les différents trains d'échos), ce qui va être intéressant en termes de gestion de la pondération T2 comme on va le voir par la suite. Pour notre part, le schéma d'acquisition retenu repose sur le concept de *pseudo Golden Angle ratio* (pGA) [170], qui présente les mêmes avantages que le schéma d'acquisition *bit-reversed* concernant la répartition dans l'espace-k des rayons acquis pour un même TE, mais qui offre aussi plus de souplesse sur le choix de l'ETL que le schéma *bit-reversed*. Pour plus d'informations, nous renvoyons le lecteur aux références suivantes [169], [171]–[173].
L'idée principale à retenir est que le schéma d'acquisition choisi (pGA) garantit une couverture uniforme de l'espace-k pour chacun des TE, et que la distribution angulaire des rayons acquis au sein d'un même TR permet de minimiser l'impact des mouvements sur les données.

Ayant dit cela, il est alors possible d'envisager une stratégie permettant de générer une cartographie T2 à partir d'un seul jeu de données acquis avec une séquence TSE radiale. En effet, si on extrait les rayons correspondant aux différents TE, on peut générer plusieurs espaces-k qui sont constitués seulement des échos associés à un TE donné, avec une répartition homogène des rayons grâce au schéma d'acquisition pGA. Cependant, ces espaces-k sont alors fortement sous-échantillonnés (voir le schéma en **Figure 42**). Par exemple, pour une séquence TSE radiale avec $ETL = 16$, on passe d'un espace-k de 416 rayons au total (on

a choisi une acquisition de plus de 402 rayons car on se place de nouveau dans le cas d'une matrice 256x256), à 16 espaces-k constitués de $\frac{416}{16} = 26$ rayons chacun. L'avantage est que les espaces-k obtenus correspondent tous à une pondération T2 donnée, il n'y a plus la contribution mêlée des échos à différents TE. Cependant, une reconstruction classique avec un tel sous-échantillonnage n'est pas envisageable. Heureusement, lors d'une acquisition radiale, le centre de l'espace-k est beaucoup plus échantillonné par rapport à sa périphérie.

En s'appuyant sur cette caractéristique, Altbach et al. ont proposé une méthode de reconstruction dénommée *Tiered Echo Sharing* [174]. Cette méthode consiste, pour un espace-k donné, à utiliser la contribution des échos des autres espaces-k pour remplir la périphérie qui est moins bien échantillonné que le centre. Plus on s'éloigne du centre, plus il devient nécessaire d'utiliser la contribution d'autres échos pour avoir un échantillonnage correct, donnant naissance à différents paliers ou étages (*tier*, en anglais). L'espace-k est alors délimité en plusieurs cercles concentriques qui constituent les différents étages. Plus on s'éloigne du centre, plus la contribution des échos des espaces-k voisins devient nécessaire afin de satisfaire de bonnes conditions d'échantillonnage (critère de Nyquist). La **Figure 42** permet d'illustrer ce principe, en prenant l'exemple d'une séquence TSE radiale avec $ETL = 4$, et un jeu de données de 16 rayons acquis avec 4 trains d'échos (c'est-à-dire en 4 TR).
Avec cette technique, on peut donc générer une cartographie T2 à partir d'un seul jeu de données acquis avec une séquence TSE radiale, ce qui conduit à un temps d'acquisition considérablement réduit en comparaison à une séquence MESE avec des paramètres d'acquisition équivalent. De plus, la trajectoire d'acquisition radiale est moins sensible aux mouvements, ce qui constitue un avantage majeur pour une utilisation en région abdomino-pelvienne. Cependant, le fait de devoir recourir à la technique de reconstruction *Tiered Echo Sharing* n'est pas sans impact sur l'estimation du T2, puisqu'elle introduit des données correspondant à d'autres TE en périphérie de l'espace-k d'un TE donné. On discutera de ce point dans la suite du manuscrit au regard des résultats qui seront présentés dans le chapitre suivant (**Chapitre 2 : Comparaison de différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne**).

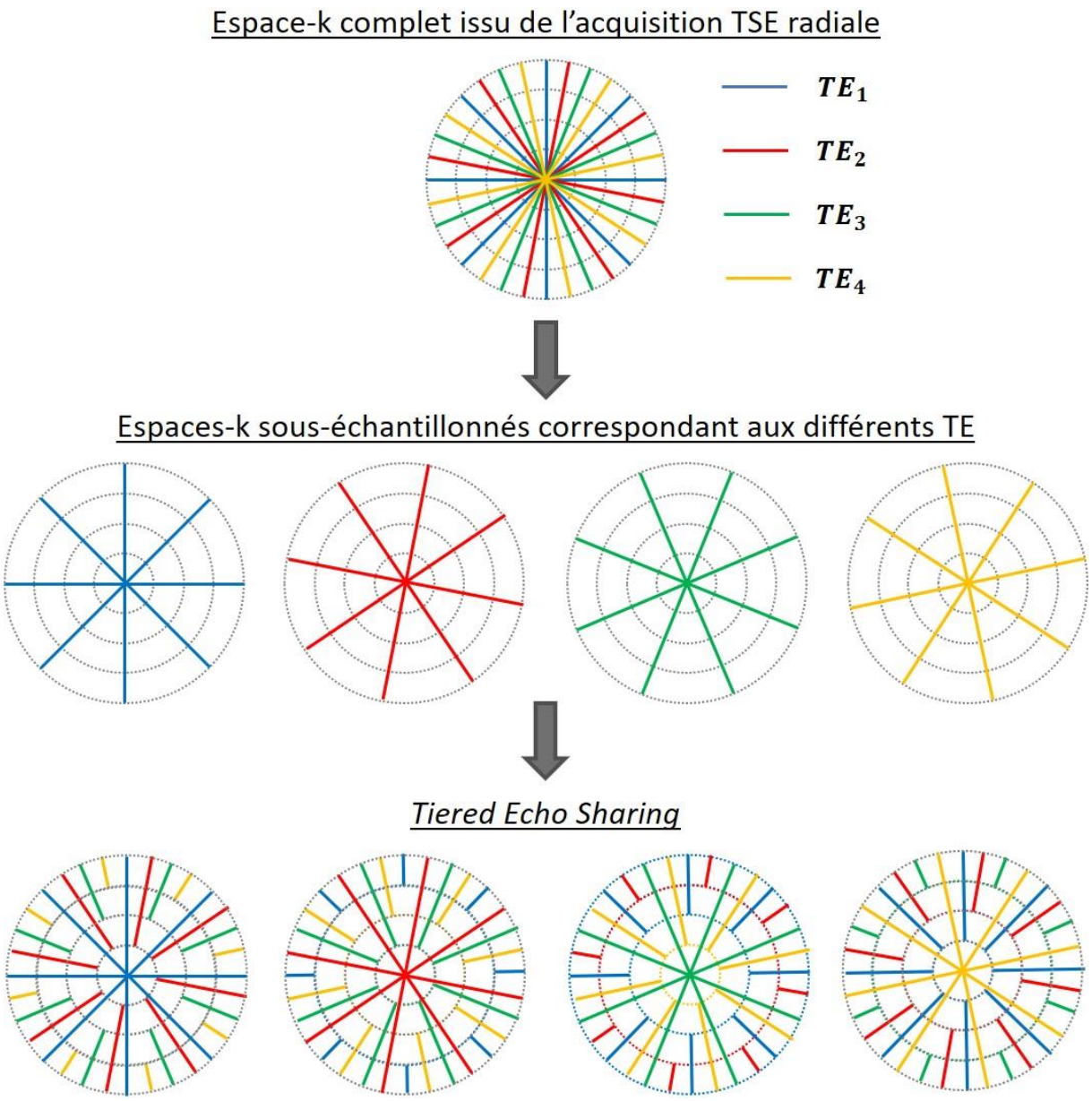


Figure 42 : Schéma pour illustrer le principe de reconstruction Tiered Echo Sharing. L'exemple considère une séquence TSE radiale avec $ETL = 4$, et l'acquisition d'un jeu de données de 16 rayons correspondant à l'acquisition de 4 trains d'échos (c'est-à-dire une acquisition en 4 TR). L'espace-k est délimité en plusieurs cercles concentriques qui constituent différents étages (tier, en anglais). Plus on s'éloigne du centre, plus la contribution des échos des espaces-k voisins est importante, et permet de satisfaire les conditions d'échantillonnage de Nyquist. Inspirée d'une figure de [173].

II.1.5. Séquence SE-EPI, acquisitions répétées en faisant varier le TE_{eff}

Pour la mesure du temps de relaxation T2, il est également possible de considérer des techniques qui ne reposent pas sur la notion de séquence écho de spin multi-échos (MESE / TSE). Une stratégie intéressante consiste à utiliser une séquence *single-shot SE-EPI* (séquence Spin Echo avec module de lecture ultra-rapide EPI - *Echo Planar Imaging*), et de répéter l'acquisition en faisant varier le temps d'écho effectif TE_{eff}. La séquence *single-shot SE-EPI* permet l'acquisition de toutes les lignes de l'espace-k après un seul couple d'impulsions RF (90° - 180°), en s'appuyant sur un long train de gradients de lecture et sur de très courts gradients d'encodage de phase (appelés *blip*) appliqués entre chaque ligne acquise. S'agissant d'une acquisition *single-shot*, le TR ici correspond à l'acquisition d'un espace-k complet, donc d'une coupe entière pour une acquisition 2D. Le chronogramme correspondant est représenté en **Figure 43**. Le temps d'écho effectif TE_{eff} est défini comme le TE auquel la ligne centrale de l'espace-k est acquise, c'est-à-dire $TE_{eff} = TE(k_y = 0)$. Ce type d'acquisition est particulièrement intéressant pour une application en région abdomino-pelvienne, car le module de lecture EPI permet une acquisition très rapide (le temps d'acquisition T_D pour collecter l'ensemble des lignes de l'espace-k, représenté en **Figure 43**, est de l'ordre de 50ms - 100ms en règle générale). Ainsi, l'impact des mouvements respiratoires sur le signal lors de l'acquisition d'une coupe est considérablement réduit. De plus, étant donné que la séquence SE-EPI repose sur l'utilisation d'une impulsion d'excitation (90°) suivie d'une seule impulsion de refocalisation (180°), comme c'est le cas pour la séquence SE classique (voir **section II.1.1**), le signal n'est pas modulé par la contribution d'échos stimulés, à la différence des techniques précédentes qui s'appuyaient sur des séquences spin écho multi-échos (MESE / TSE).

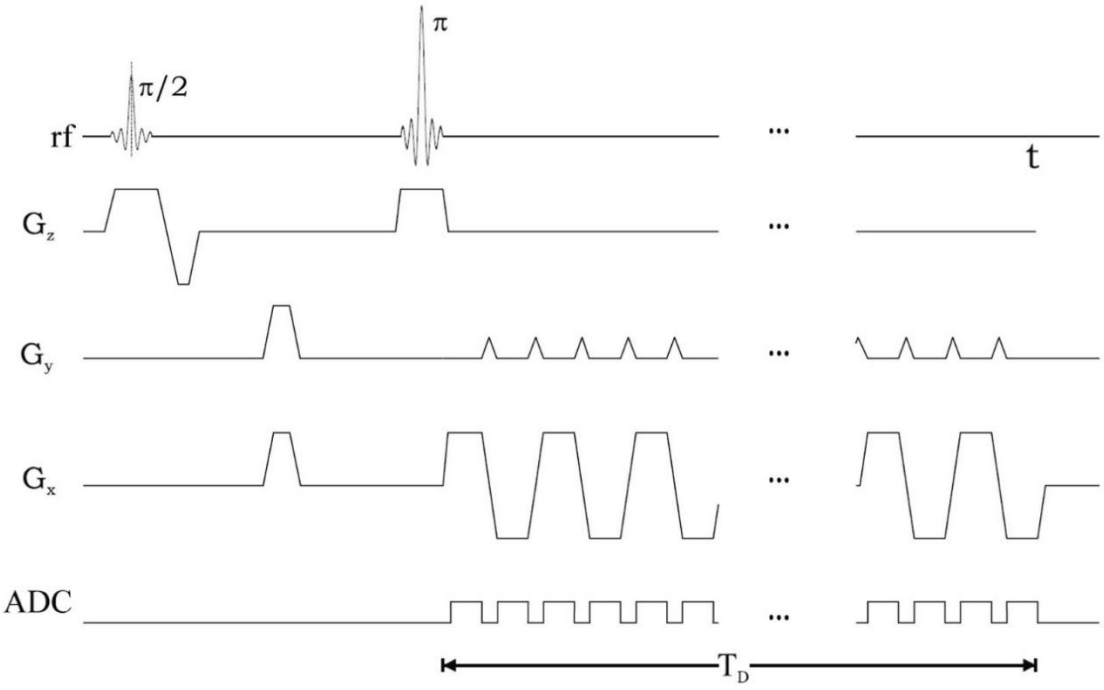


Figure 43 : Chronogramme de la séquence SE-EPI. Image issue de [168].

Néanmoins, comme l'acquisition est répétée plusieurs fois (en faisant varier le TE_{eff}) afin de générer des images présentant différentes pondération T2, le 2ème problème qui avait été soulevé concernant l'impact des mouvements respiratoires (voir **section II.1.1**) est toujours présent : des variations de position entre les images présentant différentes pondération T2 peuvent introduire des erreurs lors de l'étape de *fit* voxel à voxel pour générer la cartographie T2. Ce problème peut éventuellement être traité en ajoutant une étape de recalage avant l'étape de *fit*.

II.1.6. T2-prep

Une autre technique, appelée *T2-prep*, peut s'avérer intéressante pour une application en région abdomino-pelvienne. Les considérations concernant la gestion des mouvements respiratoires sont les mêmes que pour la technique précédente (séquence *single-shot SE-EPI*). En effet, cette technique repose elle aussi sur un module de lecture rapide (par exemple, une séquence écho de gradient ultra-rapide, dénommée turboFLASH chez Siemens), précédé par un module de préparation de l'aimantation pour rendre le signal sensible au T2 (d'où l'appellation *T2-prep*) [175]. L'acquisition est répétée plusieurs fois successivement en faisant varier le *T2-prep* (c'est-à-dire le module de préparation de l'aimantation), afin d'obtenir différentes pondérations T2 et être ainsi en mesure de générer la cartographie T2. On est alors dans la même configuration que pour la technique SE-EPI vis-à-vis de l'impact des mouvements respiratoires, puisque le module de lecture est rapide ici aussi et qu'il s'agit aussi d'une acquisition *single-shot*, permettant de réduire considérablement l'impact des mouvements respiratoires sur le signal lors de l'acquisition d'une coupe. De même, l'acquisition étant répétée plusieurs fois, des variations de position entre les images présentant différentes pondération T2 peuvent introduire des erreurs lors de l'étape de *fit* voxel à voxel, mais cela peut éventuellement être pris en compte en ajoutant une étape de recalage avant l'étape de *fit*.

En ce qui concerne le module de préparation T2 (*T2-prep*), il est constitué d'une impulsion RF initiale de 90°, d'une combinaison de délais et d'impulsions RF de refocalisation, suivie d'une impulsion RF finale de 90°. L'ajustement des délais et des impulsions RF de refocalisation se produisant entre l'impulsion RF initiale et l'impulsion RF finale fournit la pondération T2 souhaitée (paramètre $T2_{prep}$). Par exemple, il est possible d'utiliser une paire opposée d'impulsions RF appelées impulsions MLEV (Malcolm-Levitt), qui présentent la caractéristique de pouvoir compenser les imperfections de profil de coupe liées aux inhomogénéités du champ B1 [176]. Une représentation schématique est proposée en **Figure 44**, où les impulsions $180_x°$ correspondent à des impulsions RF composites $(90_x°, 180_y°, 90_x°)$ (pour la notation utilisée, voir **section II.1.2** - commentaire sur la séquence CPMG). Rappelons qu'une impulsion RF composite consiste en un petit nombre d'impulsions RF contiguës avec des phases différentes. Elle reproduit l'effet d'une impulsion RF simple, tout en étant moins sensible aux imperfections expérimentales habituelles. En particulier, l'impulsion RF composite peut être conçue de manière à être moins sensible aux inhomogénéités B1. Plus le nombre d'impulsions MLEV intégrées dans le module de préparation est grand, plus l'acquisition sera rendue insensible aux inhomogénéités B1. Cependant, l'augmentation du

nombre d'impulsions MLEV est accompagnée d'une augmentation du SAR importante, qui devient critique notamment à 3T.

Pour surmonter ce problème, des modules de préparation s'appuyant sur des impulsions RF adiabatiques ont été proposés [175], [177]. Les impulsions RF adiabatiques sont caractérisées par une modulation simultanée de l'amplitude (AM, modulation d'amplitude), et de la fréquence (FM, modulation de fréquence), afin de les rendre - là aussi - insensibles aux inhomogénéités de B1 [178]. Dit autrement, l'utilisation de telles impulsions RF permet en théorie d'appliquer un angle de bascule constant même en présence de fortes inhomogénéités du champ B1. Une représentation est proposée en **Figure 44**, pour un schéma de préparation de l'aimantation qui consiste en l'application d'une impulsion RF initiale de 90°, une première impulsion RF adiabatique après un intervalle de temps $\frac{TE}{4}$, une seconde impulsion RF adiabatique après un intervalle de temps $\frac{TE}{2}$, suivie d'une impulsion RF finale de 90°. L'ajustement des délais (ici, le paramètre TE mais on parle souvent du paramètre $T2_{prep}$), permet d'obtenir la pondération T2 souhaitée. L'acquisition est alors répétée plusieurs fois successivement en faisant varier les délais entre les impulsions RF (c'est-à-dire le $T2_{prep}$) afin d'obtenir différentes pondérations T2. On peut alors procéder à l'étape de *fit* voxel à voxel afin de générer la cartographie T2, pour laquelle le modèle de *fit* retenu est le suivant :

$$S_{\mathrm{n}} = S_0 . e^{-\frac{TE_n}{T_2}} + c \qquad (23)$$

Où c est une constante ajoutée au modèle de décroissance mono-exponentielle. Le choix de ce modèle s'appuie sur l'étude [179].

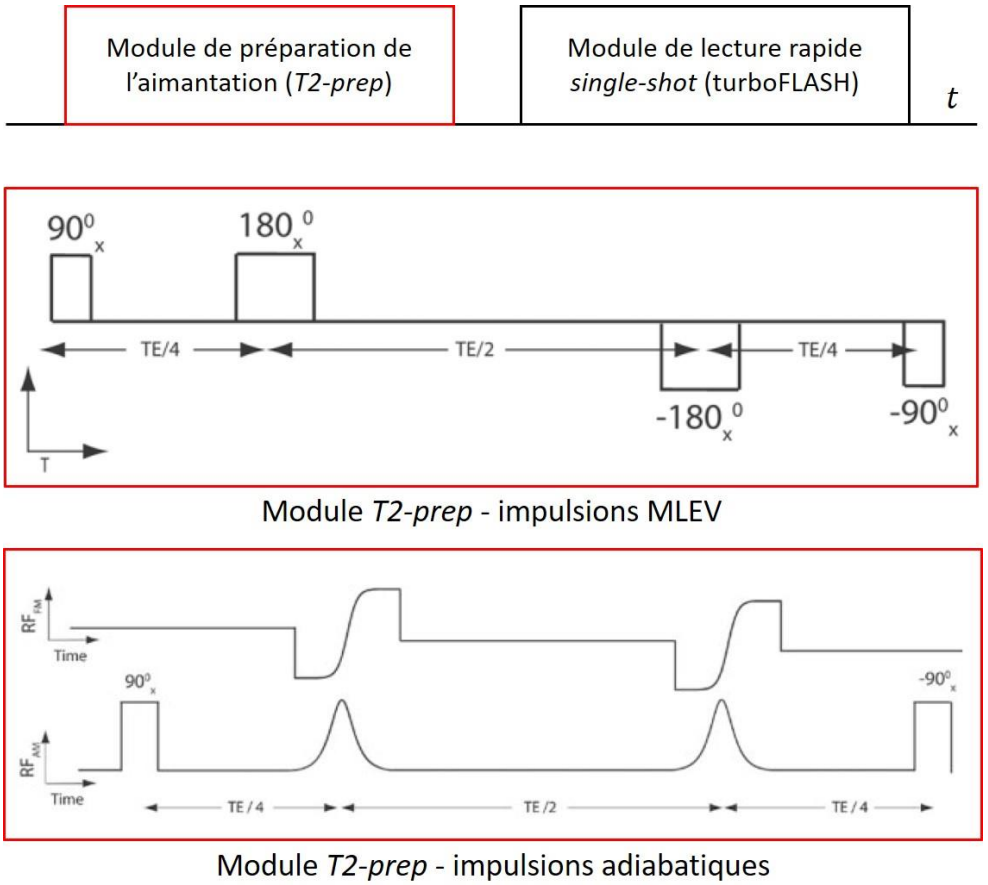


Figure 44 : Représentation schématique de la technique T2-prep, reposant sur un module de lecture rapide single-shot (ici, séquence turboFLASH de chez Siemens), précédé par un module de préparation de l'aimantation pour rendre le signal sensible au T2. A partir de figures issues de [175].

II.1.7. Séquence DESS (*Dual Echo in the Steady State*)

Enfin, on peut se tourner vers des techniques reposant sur des séquences de type écho de gradient plutôt qu'écho de spin, même si cela peut paraître moins intuitif de prime abord pour la mesure du temps de relaxation T2. L'avantage principal des techniques reposant sur des séquences écho de gradient à l'état d'équilibre (en anglais, on parle de *Gradient Echo in the Steady State*) réside dans leur capacité à faire de l'imagerie 3D rapide [180], [181]. Cependant, il est plus difficile avec ces techniques d'isoler l'information d'intérêt contenue dans le signal pour remonter à la valeur du temps de relaxation T2. Notamment, des connaissances *a priori* sur le temps de relaxation T1 (et sur l'homogénéité du champ B1) sont souvent nécessaires pour parvenir à générer correctement la cartographie T2.

Par exemple, Deoni et al. ont proposé une méthode pour faire de la cartographie T1 et T2 avec des séquences écho de gradient à l'état d'équilibre, reposant sur le principe d'angle de bascule variable (en anglais, VFA - *Variable Flip Angle*), aussi connues sous le nom de DESPOT1 et DESPOT2 (*Driven Equilibrium Single Pulse Observation of T1 / T2*, respectivement) [182], [183]. La technique DESPOT1 s'appuie sur la répétition de la séquence écho de gradient à l'état d'équilibre avec destruction de l'aimantation transverse résiduelle par *RF spoiling* (séquence FLASH - *Fast Low Angle Shot* chez Siemens), en gardant le même TR (utilisation d'un TR très court) mais en faisant varier l'angle de bascule entre les acquisitions (en règle générale, on utilise 2 ou 3 angles de bascule différents).
Concernant la technique DESPOT2, le principe est le même, mais elle s'appuie sur la séquence écho de gradient à l'état d'équilibre avec conservation de l'aimantation transverse résiduelle et avec gradients équilibrés (en anglais, bSSFP - *balanced Steady State Free Precession*, appelée TrueFISP chez Siemens), et requiert l'utilisation d'une information *a priori* sur le T1 (par exemple, la cartographie T1 obtenue avec la technique DESPOT1) afin d'être en mesure de générer la cartographie T2.
De plus, que ce soit pour DESPOT1 ou DESPOT2, il est important de souligner que cette méthode nécessite une étape additionnelle de correction des inhomogénéités B1 afin de parvenir à des estimations plus fiables de T1 et T2 [184], [185]. Ainsi, avec cette technique, la mesure de T2 dépend de la fidélité et de la justesse de la mesure de T1, et également de la correction des inhomogénéités du champ B1 (c'est-à-dire, l'estimation des erreurs introduite entre les angles de bascules réellement appliqués par rapport aux angles de bascule de consigne). Les inconvénients de cette méthode sont toutefois à mettre en regard avec son principal avantage : l'acquisition 3D peut être réalisée en apnée, ce qui constitue une stratégie intéressante pour la gestion des mouvements respiratoires lors d'une application en région abdomino-pelvienne. Par exemple, dans l'étude [186], les auteurs parviennent à réaliser la

technique DESPOT1 avec correction des inhomogénéités B1 en 1 apnée, pour obtenir une cartographie T1 avec une couverture complète du foie et avec une résolution spatiale d'environ 1,36mm*2,42mm*4mm.

D'autres techniques de mesure du temps de relaxation T2 reposant également sur des séquences écho de gradient à l'état d'équilibre ont émergé. En particulier, nous nous sommes intéressés à une stratégie s'appuyant sur la séquence DESS (*Dual Echo in the Steady State*), dont le chronogramme est représenté en **Figure 45**. Il s'agit d'une séquence écho de gradient à l'état d'équilibre avec conservation de l'aimantation transverse résiduelle et avec gradients non équilibrés (en anglais, *unbalanced steady state GRE sequence*), à la différence de la séquence bSSFP citée plus haut pour laquelle les gradients sont équilibrés (aire totale sous les gradients égale à 0). On se réfère à ce type de séquences parfois sous l'appellation générique séquences *multipathway* (on avait déjà brièvement mentionné les séquences de type MPME - *Multi-Pathway Multi-Echo* [155]–[157], en **section I.3.3.2**, qui regroupent les séquences *multipathway*, dont la DESS fait partie). Nous ne prendrons pas le temps d'introduire plus en détails les concepts autour de ce type de séquence, mais nous invitons le lecteur à consulter notamment les travaux de Madore et al. à ce sujet [187], [188], ou encore les travaux de Heule et al. [189], [190].
Pour notre part, nous nous contenterons de dire qu'avec une séquence de type *unbalanced steady state GRE*, plusieurs « chemins d'aimantation » (*multipathway*) sont présents en même temps. Généralement, on se focalise sur l'acquisition d'un seul chemin d'aimantation (*pathway*), l'exemple emblématique étant l'acquisition du chemin n°0, plus couramment désignée sous le nom de séquence FISP (*Fast Imaging with Steady-state Precession*) chez Siemens. On note S^+ le signal correspondant (voir **Figure 45**). L'acquisition du chemin d'aimantation n°-1 est aussi assez courant, il s'agit de la séquence PSIF ou *reversed FISP* chez Siemens. On note S^- le signal correspondant (voir **Figure 45**). Les séquences dites *multipathway* correspondent donc à l'acquisition de plusieurs de ces chemins d'aimantation. C'est le cas de la séquence DESS, pour laquelle les signaux S^+ et S^- sont acquis au sein du même TR, correspondant respectivement aux chemins d'aimantation FISP et PSIF. C'est pourquoi la séquence DESS est aussi appelée séquence *dual-pathway*. Pour prolonger le raisonnement, on peut citer la séquence TESS (*Triple Echo Steady State*) proposée par Heule et al. [190], qui fait l'acquisition du chemin d'aimantation n°1 en plus des chemins n°0 (FISP) et n°-1 (PSIF), et qui prend alors l'appellation de séquence *triple-pathway*.

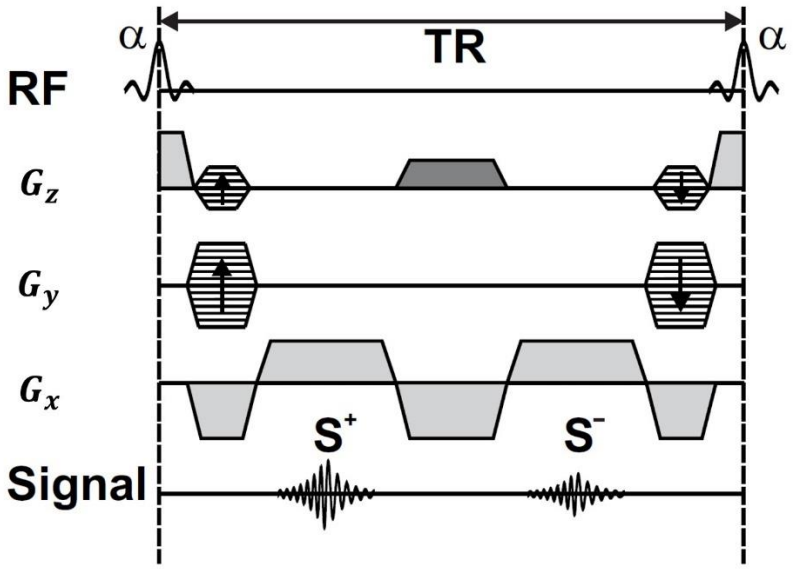


Figure 45 : Chronogramme de la séquence DESS. On visualise l'acquisition des signaux S^+ et S^- au sein du même TR, correspondant respectivement aux chemins d'aimantation FISP et PSIF. A partir d'une figure issue de [189].

En théorie, les signaux S^+ (FISP) et S^- (PSIF) peuvent s'exprimer de la manière suivante [191] :

$$S^+ = M_0 \tan\left(\frac{\alpha}{2}\right)(1 - (E_1 - \cos(\alpha)).r) \quad (24)$$

$$S^- = M_0 \tan\left(\frac{\alpha}{2}\right)(1 - (1 - E_1\cos(\alpha)).r) \quad (25)$$

Avec M_0 l'aimantation à l'équilibre, α l'angle de bascule appliqué, et les notations suivantes :

$$E_i = exp\left(-\frac{TR}{T_i}\right), i \in [\![1;2]\!] \quad (26)$$

$$r = \frac{1 - E_2^2}{\sqrt{p^2 - q^2}} \quad (27)$$

$$p = 1 - E_1\, cos(\alpha) - E_2^2(E_1 - cos(\alpha)) \quad (28)$$

$$q = E_2(1 - E_1)\big(1 + cos(\alpha)\big) \quad (29)$$

La technique de mesure de T2 s'appuyant sur la séquence DESS est prometteuse car, en théorie, pour un TR suffisamment court ($TR \ll T_1$, c'est-à-dire $E_1 \xrightarrow[TR \ll T_1]{} 1$) et pour un angle de bascule $\alpha = 90°$, l'estimation du T2 devient indépendante de la valeur de T1 :

$$\frac{S^-_{\alpha=90°}}{S^+_{\alpha=90°}} \approx E_2^2 \quad (30)$$

Cependant, pour obtenir un bon SNR et pour réduire le SAR, des angles de bascule réduits sont utilisés en pratique, ce qui introduit des déviations entre les valeurs de T2 estimées et les valeurs de référence, comme on peut le voir sur les résultats d'une simulation en **Figure 46**, issue de l'étude [192]. On voit que la mesure de T2 avec cette technique est dépendante de l'angle de bascule appliqué, mais aussi du temps de relaxation T1 du tissu d'intérêt.

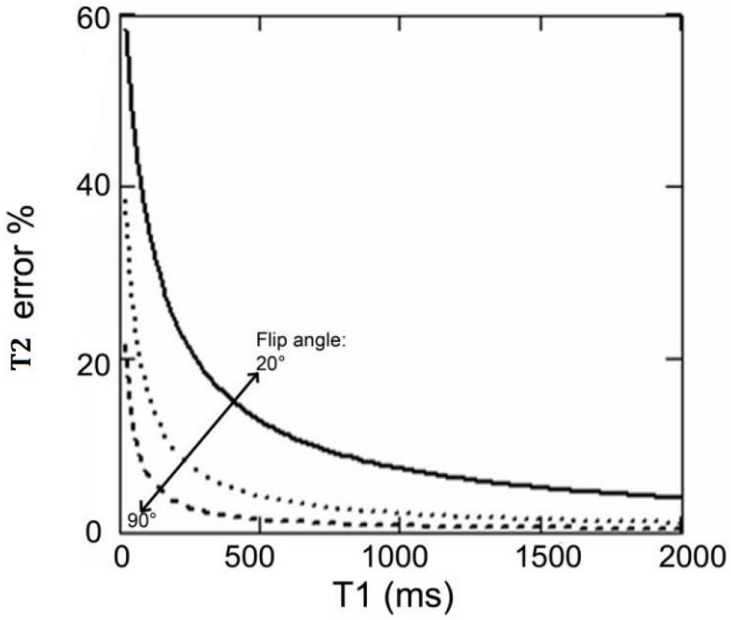


Figure 46 : Déviation des valeurs de T2 estimées avec la séquence DESS, en fonction de l'angle de bascule utilisé et du temps de relaxation T1 du tissu d'intérêt. Image issue de [192].

Partant de ce constat, Heule et al. ont proposé l'approche présentée dans l'étude [189], qui nécessite l'utilisation d'une information T1 *a priori* (par exemple, une cartographie T1, mais un estimateur global du T1 peut éventuellement s'avérer suffisant), et qui permet une correction de la déviation des valeurs de T2 induite par l'utilisation d'angles de bascule inférieurs à 90° en pratique. L'équation à résoudre est la suivante :

$$s_{meas} = s_{\alpha,TR,TE}(T_1, T_2) \tag{31}$$

Avec s_{meas} le rapport des signaux S^- (PSIF) et S^+ (FISP) réellement acquis avec la séquence DESS, et $s_{\alpha,TR,TE}(T_1, T_2)$ le rapport des signaux S^+ et S^- théoriques (cf. **équation** (24) et **équation** (25) respectivement) qui dépendent des paramètres d'acquisition α, TR et TE qui sont connus, et des paramètres tissulaires T_1 et T_2 qui sont inconnus :

$$s_{\alpha,TR,TE}(T_1, T_2) = \frac{S^-(\alpha, TR, T_1, T_2)}{S^+(\alpha, TR, T_1, T_2)} exp\left(\frac{2TE}{T_2}\right) \tag{32}$$

On utilise un estimateur du temps de relaxation T_1 qu'on note $T_{1,est}$, et on définit un intervalle de recherche pour le T_2 entre 0 et $T_{2,u}$ (u pour *upper guess*, ici on a pris $T_{2,u} = 5s$). On peut alors minimiser la différence entre les 2 termes de l'**équation** (31) avec un algorithme d'optimisation. Ici, on a utilisé la méthode du nombre d'or (*golden section search* en anglais) :

$$T_2|_{T_1=T_{1,est}} = \underset{T_2 \in [0,T_{2,u}]}{argmin}\left\{\left|s_{meas} - s_{\alpha,TR,TE,\,T_{1,est}}(T_2)\right|\right\} \qquad (33)$$

Pour illustrer le principe de cette technique, on prend un exemple sur le fantôme introduit en début de ce chapitre. On applique la séquence DESS avec les paramètres d'acquisition suivants : $TR = 11{,}18ms$ / $TE = 3{,}56ms$ / $FA = 30°$. La séquence produit de Siemens présente par défaut l'image DESS, qui est une combinaison des images FISP et PSIF. Pour notre part, on veillera à reconstruire séparément les images FISP et PSIF, afin d'être en mesure de générer s_{meas}, le rapport des signaux S^- (PSIF) et S^+ (FISP).

Pour l'information T1 *a priori* ($T_{1,est}$), on fait l'acquisition d'une cartographie T1 du fantôme, en utilisant la technique DESPOT1 avec correction des inhomogénéités B1. Les paramètres d'acquisition suivants ont été sélectionnés : $TR = 5{,}90ms$ / $TE = 2{,}56ms$. On a utilisé 3 angles de bascule, $FA_1 = 3°$, $FA_2 = 10°$, $FA_3 = 18°$, qu'on a choisi en s'appuyant sur les travaux de Deoni et al., permettant de définir les angles de bascule optimaux avec la méthode VFA en fonction du TR utilisé et d'une estimation du temps de relaxation T1 attendu [182]. La cartographie T2 a alors été générée à partir de l'**équation** (33). Les données correspondant à cet exemple sont représentées en **Figure 47**.

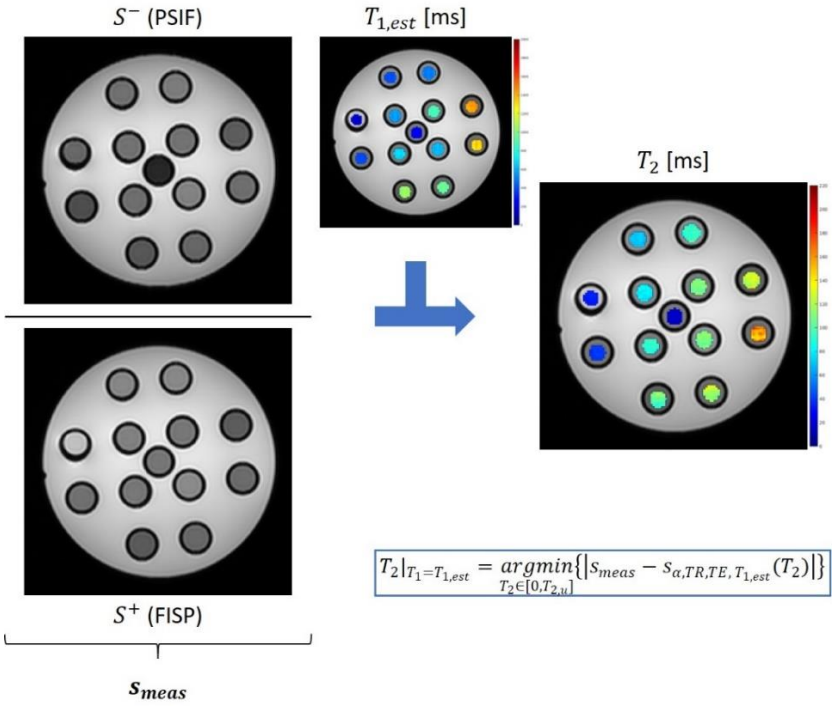


Figure 47 : Illustration de la technique de quantification T2 s'appuyant sur la séquence DESS avec des données obtenues sur le fantôme. Les paramètres d'acquisition suivants ont été utilisés pour la séquence DESS : $TR = 11{,}18ms$ / $TE = 3{,}56ms$ / $FA = 30°$. Pour l'information T1 a priori ($T_{1,est}$), une cartographie T1 du fantôme a été générée en utilisant la technique DESPOT1 avec correction des inhomogénéités B1.

En ce qui concerne la gestion du mouvement avec cette technique, il est possible de faire l'acquisition en apnée, car la nature de la séquence (imagerie 3D rapide reposant sur une séquence écho de gradient à l'état d'équilibre) permet de l'envisager, comme on l'a vu avec l'exemple présenté précédemment pour la technique DESPOT1 appliquée au foie.

Chapitre 2 : Comparaison de différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne

Comme annoncé à la fin de la PARTIE I, la question suivante a été soulevée : quelle(s) technique(s) peut-on utiliser pour la quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne, présentant un temps d'acquisition acceptable pour une utilisation clinique et avec une gestion correcte des mouvements respiratoires ?

Au regard des différentes techniques qui émergent encore aujourd'hui dans la littérature, il semble qu'il s'agisse d'une question pour laquelle il n'y a toujours pas de véritable consensus, d'entente mutuelle. De plus, différentes sources de variabilité dans la mesure de T2 (et pour les biomarqueurs IRM quantitatifs en règle générale) ont été identifiées : par exemple, la position et les mouvements du patient, le constructeur IRM et l'intensité du champ magnétique B0, les paramètres d'acquisition utilisés et les inhomogénéités de champ B0 et B1, la température, la taille et le positionnement de la ROI, … [193]. Enfin, d'importantes disparités concernant les valeurs de T2 existent en fonction de la technique de mesure utilisée, comme on l'avait fait remarquer dans la **section I.3.3.2** avec l'exemple de la mesure de T2 du placenta *in vivo* à 1,5T pour des grossesses physiologiques [146] vs [148], et comme cela a été mis en lumière de manière plus générale dans l'étude de Bojorquez et al. [159]. Ces considérations peuvent s'avérer particulièrement marquées pour une application en région abdomino-pelvienne, car elle nécessite l'utilisation de méthodes rapides avec une bonne gestion des mouvements respiratoires, ce qui implique des compromis ayant souvent des répercussions sur la mesure de T2.

Pour apporter des éléments de réponse à cette question, nous avons mis en place une étude de comparaison de différentes stratégies pour la quantification du T2, adaptées à une utilisation clinique en région abdomino-pelvienne. Une étude sur fantôme a d'abord été menée. Une étude *in vivo* a ensuite été mise en place avec des acquisitions réalisées en région abdomino-pelvienne sur 12 volontaires. Les différentes techniques sélectionnées ont été présentées dans le chapitre précédent (**Chapitre 1 : Relaxométrie T2**). Une synthèse est proposée dans le **Tableau 1** (les notations sont celles introduites dans le chapitre précédent).

Ces travaux sur la comparaison de différentes stratégies de quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne ont fait l'objet d'un article scientifique publié dans le journal *Investigative Radiology*.

Technique	Acquisition	Gestion des mouvements respiratoires	Reconstruction	Post-traitement
SE - Gold Standard	Séquence SE, acquisitions répétées en faisant varier le TE – acquisition entrelacée 2D multi-coupes	Acquisition uniquement sur fantôme	-	$S_n = S_0 . e^{-\frac{TE_n}{T_2}}$
MESE - WO1st[1]	Séquence MESE – acquisition entrelacée 2D multi-coupes	Acquisition uniquement sur fantôme	-	$S_n = S_0 . e^{-\frac{TE_n}{T_2}}$ – 1er écho écarté du *fit*
MESE - SEPG	Séquence MESE – acquisition entrelacée 2D multi-coupes	Acquisition uniquement sur fantôme	-	$S_n = \int_z I_0(z) \sin(B_1 \alpha_0(z)) . EPG(T_1, T_2, B_1\alpha(z), n, \Delta TE) dz$
GRAPPATINI	Séquence MESE sous-échantillonnée par blocs – acquisition entrelacée 2D multi-coupes	Respiration libre – acquisition avec synchronisation respiratoire	$S_0, T_2 = \underset{S_0,T_2}{\arg\min} \frac{1}{2} \sum_{m=1}^{M} \sum_{n=1}^{N} \left\| PF\left\{ C_m S_0 e^{-\frac{TE_n}{T_2}} \right\} - Y_{n,m} \right\|_2^2$	
TSE radiale - SEPG	Séquence TSE radiale – acquisition entrelacée 2D multi-coupes	Respiration libre – trajectoire d'acquisition radiale	Reconstruction *Tiered Echo Sharing*	$S_n = \int_z I_0(z) \sin(B_1 \alpha_0(z)) . EPG(T_1, T_2, B_1\alpha(z), n, \Delta TE) dz$
SE-EPI	Séquence single-shot SE-EPI, acquisitions répétées en faisant varier le TE_{eff} – acquisition entrelacée 2D multi-coupes	Respiration libre – recalage non-rigide entre les images présentant différentes pondération T2	-	$S_n = S_0 . e^{-\frac{TE_n}{T_2}}$
T2-prep	Séquence turboFLASH avec module de préparation T2, acquisitions répétées en faisant varier le T2-prep – acquisition séquentielle 2D, une coupe	Respiration libre – recalage non-rigide entre les images présentant différentes pondération T2	-	$S_n = S_0 . e^{-\frac{TE_n}{T_2}} + c$
DESS	Séquence DESS – acquisition 3D	Apnée	Reconstruction séparée des images FISP et PSIF	$T_2\|_{T_1=T_{1,est}} = \underset{T_2 \in [0,T_{2,u}]}{argmin} \{ \| s_{meas} - s_{\alpha,TR,TE,T_{1,est}}(T_2) \| \}$

[1] WO1st : « without first », pour indiquer que le 1er écho a été écarté du fit

Tableau 1 : Synthèse des différentes techniques sélectionnées pour la quantification du temps de relaxation T2. Les notations introduites dans le Chapitre 1 ont été conservées.

II.2.1. Matériels et méthodes

Acquisition

Les acquisitions ont été réalisées avec une IRM 3T (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), en utilisant l'antenne *body* pour l'émission, et les antennes abdomen (18 canaux) et rachis (32 canaux) pour la réception. Les différentes stratégies sélectionnées pour la quantification du temps de relaxation T2 (introduites dans le Chapitre 1, et présentées de manière synthétique dans le **Tableau 1**) ont été testées sur fantôme dans un premier temps, puis en région abdomino-pelvienne sur des volontaires. Les techniques s'appuyant sur la séquence SE (Gold Standard) et sur la séquence MESE (MESE - WO1st et MESE - SEPG) ont été utilisées uniquement sur fantôme, car elles ne présentaient pas un temps d'acquisition approprié pour une utilisation clinique avec une bonne gestion des mouvements respiratoires. Autant que faire se peut, nous avons essayé de garder les mêmes paramètres entre les différentes techniques. En particulier, la résolution spatiale était d'environ 0,9mm*0,9mm*5mm pour le fantôme, avec une orientation coronale, et d'environ 1,5mm*1,5mm*5mm pour l'étude *in vivo*, avec une orientation axiale. Pour les techniques de type écho de spin, nous avons choisi $TR = 5000ms$ pour le fantôme, et $TR = 4000ms$ pour l'étude *in vivo*, afin de limiter les effets résiduels du T1 (voir **section II.1.1**). La gamme de TE s'étendaient de 10ms à 300ms pour le fantôme, et d'environ 10ms à 100ms pour l'étude *in vivo*. Pour la technique s'appuyant sur la séquence DESS, les paramètres suivants ont été utilisés : $TR = 11{,}18ms$ / $TE = 3{,}56ms$ / $FA = 30°$ (fantôme) et $TR = 10{,}73ms$ / $TE = 3{,}34ms$ / $FA = 30°$ (*in vivo*). Pour une description plus détaillée des paramètres d'acquisition utilisés, le lecteur peut consulter le **Tableau 2** pour l'étude sur fantôme et le **Tableau 3** pour l'étude *in vivo*.

Technique	$\boldsymbol{TE}$ $[\boldsymbol{ms}]$	$\boldsymbol{T2_{prep}}$ $[\boldsymbol{ms}]$	$\boldsymbol{TR}$ $[\boldsymbol{ms}]$
SE - Gold Standard	[10, 20, 50, 80, 110, 150, 200, 300]	Non applicable	5000
MESE - WO1st	$ETL = 30$ $\Delta TE = 10ms$		
MESE - SEPG			
GRAPPATINI			
TSE radiale - SEPG			
SE-EPI	[33, 40 : 10 : 100, 100 : 20 : 300]		
T2-prep	$TE_{turboFLASH} = 2{,}98$	[0, 30, 40 : 20 : 200]	
DESS	3,56	Non applicable	11,18

Tableau 2 : Paramètres d'acquisition utilisés pour l'étude sur fantôme. La notation « TE_{start} : d_TE : TE_{end} » correspond à la notation Matlab, c'est-à-dire « de TE_{start} à TE_{end} avec un pas de d_TE ».

Technique	$\boldsymbol{TE}$ $[\boldsymbol{ms}]$	$\boldsymbol{T2_{prep}}$ $[\boldsymbol{ms}]$	$\boldsymbol{TR}$ $[\boldsymbol{ms}]$
GRAPPATINI	$ETL = 16$ $\Delta TE = 7{,}7ms$	Non applicable	4000
TSE radiale - SEPG	$ETL = 9$ $\Delta TE = 8{,}96ms$		
SE-EPI	[30 : 5 : 80]		
T2-prep	$TE_{turboFLASH} = 2{,}98$	[0, 30 : 5 : 80]	
DESS	3,34	Non applicable	10,73

Tableau 3 : Paramètres d'acquisition utilisés pour l'étude in vivo. La notation « TE_{start} : d_TE : TE_{end} » correspond à la notation Matlab, c'est-à-dire « de TE_{start} à TE_{end} avec un pas de d_TE ».

Recalage

Pour les techniques T2-prep et SE-EPI, une étape de recalage non-rigide entre les images présentant différentes pondérations T2 a été ajoutée avant l'étape de *fit* (voir **Tableau 1**). Le recalage a été réalisé avec ANTs (*Advanced Normalization Tools*) [194], [195], qui propose notamment des outils de recalage d'images s'appuyant sur des modèles difféomorphiques [196]. Toutes les images ont été recalées sur la première ou la deuxième image pondérée T2 selon les circonstances.

Post-traitement

L'étape de post-traitement pour générer la cartographie T2 pour les différentes techniques (**voir Tableau 1**) a été réalisée avec Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA), excepté pour les techniques GRAPPATINI et TSE radiale - SEPG, pour lesquelles la cartographie T2 pouvait être générée directement à la console IRM (séquences WIP - *Work In Progress*, Siemens). Le *fit* SEPG pour la séquence MESE a été réalisé avec la *toolbox StimFit* de Lebel et Wilman [161], [163], disponible en *open-source*. Le *fit* mono-exponentiel voxel à voxel pour les techniques SE - Gold Standard / MESE - WO1st / SE-EPI / T2-prep (voir **Tableau 1**) a été réalisé avec l'algorithme LM (Levenberg-Marquardt).

Étude sur fantôme

Les expériences ont été menées sur le fantôme présenté en **Figure 31**. Des régions d'intérêt (ROIs) circulaires ont été définies sur les différents tubes du fantôme. Deux tubes (tubes n°1 et 10) ont été écartés en raison d'un comportement anormal identifié lors de l'analyse des résultats (**Figure 48**, croix noires), et probablement induit par la présence d'air infiltré. Le tube central (tube n°13, présentant la plus petite valeur de T2) a été analysé séparément.

Des graphiques de concordance entre les techniques sélectionnées et la technique *Gold Standard* ont été tracés. Nous avons extrait le coefficient de corrélation de Pearson ρ^2, qui reflète dans quelle mesure chaque observation s'écarte du *fit* (fidélité de la mesure par rapport au *Gold Standard*), et le coefficient C_b, qui reflète à quel point la droite du *fit* s'écarte de la droite identité $y = x$ (justesse de la mesure par rapport au *Gold Standard*). Ces coefficients sont calculés d'après [197]. On introduit parfois le coefficient de concordance de Lin $\rho_c = \rho . C_b$.

Des études de répétabilité et de reproductibilité (temporelle) ont également été menées, et analysées avec la méthode de Bland et Altman [198]. Pour l'étude de répétabilité, les mesures de T2 réalisées avec les différentes techniques sélectionnées ont été effectuées deux fois dans la même session IRM. Pour l'étude de reproductibilité temporelle, deux sessions de mesure ont été effectuées avec 2 semaines d'intervalle.

Étude *in vivo*

Les acquisitions *in vivo* ont été menées sur 12 volontaires, en région abdomino-pelvienne. Tous les volontaires ont donné leur consentement éclairé par écrit, dans le cadre du protocole clinique METHODO (Développements Méthodologiques pour l'IRM), mis en place par le CIC-IT de Nancy [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02887053]. Pour l'examen IRM, les volontaires étaient en position décubitus dorsal, tête la première. Quatre ROIs ont été définies manuellement : une dans le foie, une dans la rate et deux dans les muscles dorsaux. Les ROIs ont été tracées à partir de l'image pondérée T2 qui donnait le meilleur contraste. Pour la ROI dans le foie, une attention particulière a été donnée pour éviter les gros vaisseaux.

Comme pour le fantôme, une étude de concordance a été menée pour l'étude *in vivo*, toutes ROIs incluses dans un premier temps. Comme la technique *Gold Standard* (séquence SE répétée) n'était pas applicable *in vivo*, la technique SE-EPI a été considérée comme la technique de référence pour l'étude de concordance. Ce choix a été fait à partir des résultats obtenus sur le fantôme. L'analyse a également été menée en considérant l'interaction éventuelle entre les différentes techniques et les différentes ROIs (c'est-à-dire les différents organes) sur la mesure de T2. Un test ANOVA à deux facteurs sur mesures répétées a été réalisé avec R (version 3.6.3). Une comparaison paire à paire a été menée *post hoc*, avec la méthode de correction de Bonferroni pour ajuster les *p-values*.

II.2.2. Résultats

Étude sur fantôme - concordance

Les cartographies T2 obtenues sur le fantôme avec les différentes techniques d'intérêt sont affichées en **Figure 48**. Les graphiques de concordance entre les techniques sélectionnées et la technique *Gold Standard* sont présentés en **Figure 49**. Les techniques DESS et T2-prep présentaient les plus faibles fidélités de mesure par rapport au *Gold Standard* ($\rho^2 = 0{,}9504$ et $\rho^2 = 0{,}9849$ respectivement). De plus, pour certaines ROIs, ces deux techniques présentaient une hétérogénéité importante dans les valeurs de T2 mesurées pour une ROI donnée par rapport aux autres techniques, comme on peut l'observer sur la **Figure 48**, et en regardant les barres d'erreur représentées sur la **Figure 49**. Pour les techniques s'appuyant sur la séquence MESE, la technique de post-traitement ne modifiait pas la fidélité de mesure avec $\rho^2 = 0{,}9990$ et $0{,}9978$ pour MESE - WO1st et MESE – SEPG, respectivement ; mais la justesse a été améliorée en passant d'un fit mono-exponentiel en écartant le 1er écho ($C_b = 0{,}8163$) à un fit SEPG ($C_b = 0{,}9959$). La stratégie reposant sur la séquence SE-EPI a montré la meilleure fidélité et la meilleure justesse de mesure par rapport au *Gold Standard* ($\rho^2 = 0{,}9994$ et $C_b = 0{,}9995$). GRAPPATINI a montré elle aussi une très bonne fidélité ($\rho^2 = 0{,}9984$). Cependant, on peut constater une légère surestimation de la mesure de T2 par rapport au *Gold Standard*, qui s'intensifie avec l'augmentation des valeurs de T2, conduisant à une diminution de la justesse ($C_b = 0{,}9412$). En ce qui concerne la technique TSE radiale - SEPG, la fidélité de la mesure n'était pas aussi bonne que pour GRAPPATINI ($\rho^2 = 0{,}9872$). Les indicateurs de fidélité et de justesse de la mesure pour les différentes techniques sélectionnées par rapport au *Gold Standard* sont résumés dans le **Tableau 4**.

Étude sur fantôme - répétabilité et reproductibilité (temporelle)

Les graphiques Bland-Altman associés aux études de répétabilité et de reproductibilité (temporelle) menées sur le fantôme sont affichés respectivement en **Figure 50** et en **Figure 51**. Ces études ont été réalisées pour toutes les techniques de quantification du temps de relaxation T2 sélectionnées, excepté pour la technique *Gold Standard*. La technique T2-prep a montré une très mauvaise répétabilité en comparaison aux autres techniques (voir **Figure 50**, une plus grande échelle a été utilisée pour l'axe des ordonnées pour la technique T2-prep uniquement - encadré rouge). Par conséquent, cette technique a été écartée de l'étude de reproductibilité (temporelle) subséquente. La stratégie s'appuyant sur la séquence DESS était alors la 2ème technique montrant la moins bonne répétabilité / reproductibilité. Pour une analyse plus détaillée (et quantitative), les paramètres extraits de ces graphiques pour les différentes techniques d'intérêt sont résumés dans le **Tableau 4**.

	Concordance			**Répétabilité**		**Reproductibilité**	
	Équation linéaire	**Fidélité (ρ^2)**	**Justesse (C_b)**	**Biais [ms]**	**Coefficient de répétabilité [ms]**	**Biais [ms]**	**Coefficient de reproductibilité [ms]**
MESE - WO1st	y = 1,20x + 3,42	0,9990	0,8163	0,07	0,17	0,16	1,22
MESE - SEPG	y = 1,02x + 0,70	0,9978	0,9959	0,07	0,18	0,11	0,81
GRAPPATINI	y = 1,12x - 0,07	0,9984	0,9412	0,29	0,67	1,39	1,95
TSE radiale - SEPG	y = 1,10x - 0,09	0,9872	0,9587	0,19	0,58	2,62	3,61
SE-EPI	y = 1,01x + 0,17	0,9994	0,9995	0,26	0,69	0,28	2,47
T2-prep	y = 1,24x - 8,23	0,9849	0,8970	12,31	38,36		
DESS	y = 1,08x - 2,24	0,9504	0,9782	1,23	3,17	6,45	20,34

Tableau 4 : Synthèse des résultats obtenus sur fantôme pour les différentes techniques de quantification du temps de relaxation T2, issus des études de concordance, de répétabilité et de reproductibilité (temporelle).

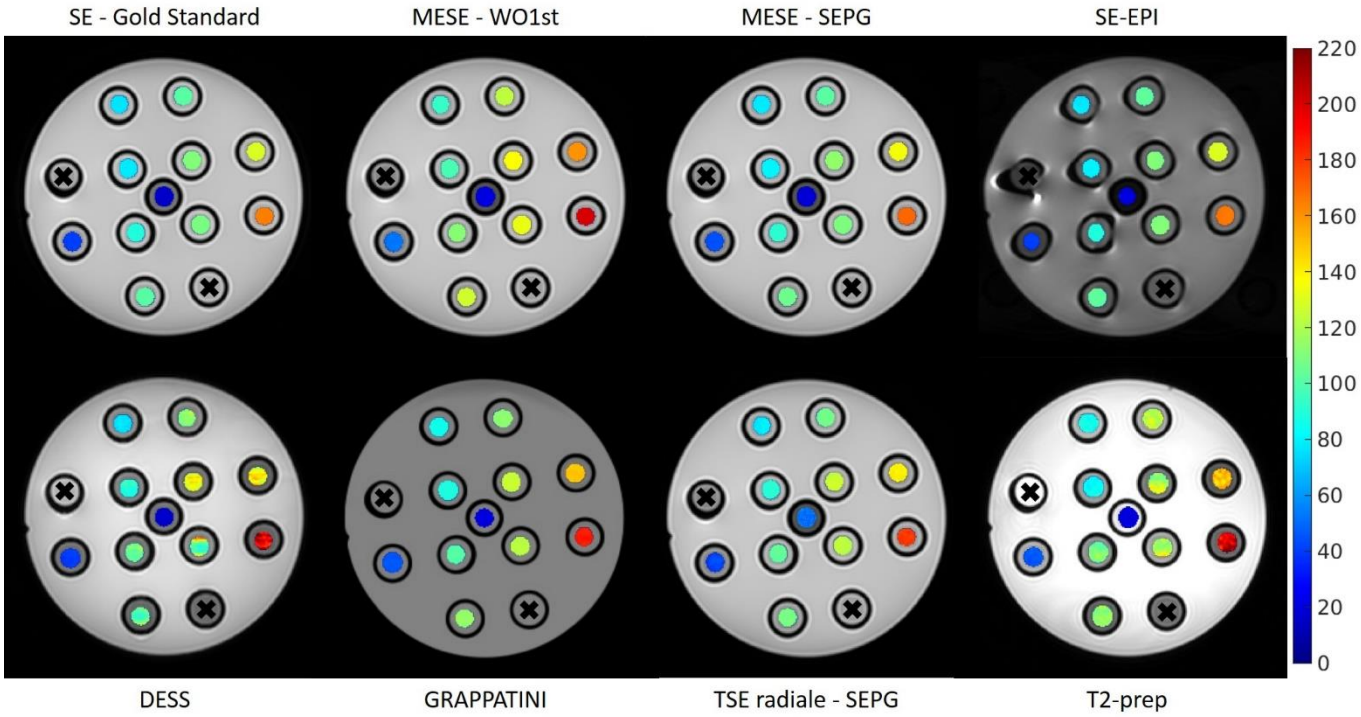


Figure 48 : Cartographies T2 obtenues sur le fantôme avec les différentes techniques sélectionnées. L'échelle utilisée pour représenter les valeurs de T2 va de 0 à 220ms. Les deux tubes écartés de l'analyse (tubes n°1 et 10) sont indiqués par une croix noire.

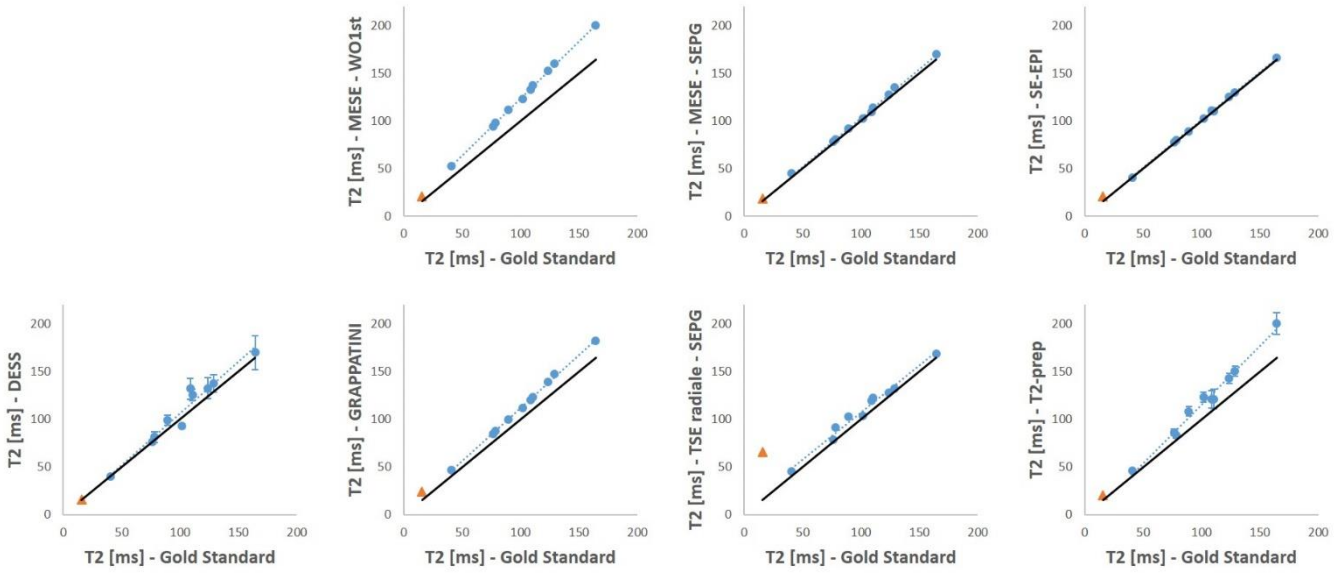


Figure 49 : Graphiques de concordance pour l'étude sur fantôme. La droite identité ($y = x$) est représentée par la ligne noire en trait plein. Les points correspondent à la valeur moyenne de T2 mesurée au sein de la ROI pour les différents tubes, et les barres d'erreur correspondent à l'écart-type au sein de la ROI. Les valeurs pour le tube central (tube présentant la plus petite valeur de T2 - triangle orange) apparaissent sur les graphiques pour les discussions à venir, mais ne sont pas considérées dans l'analyse.

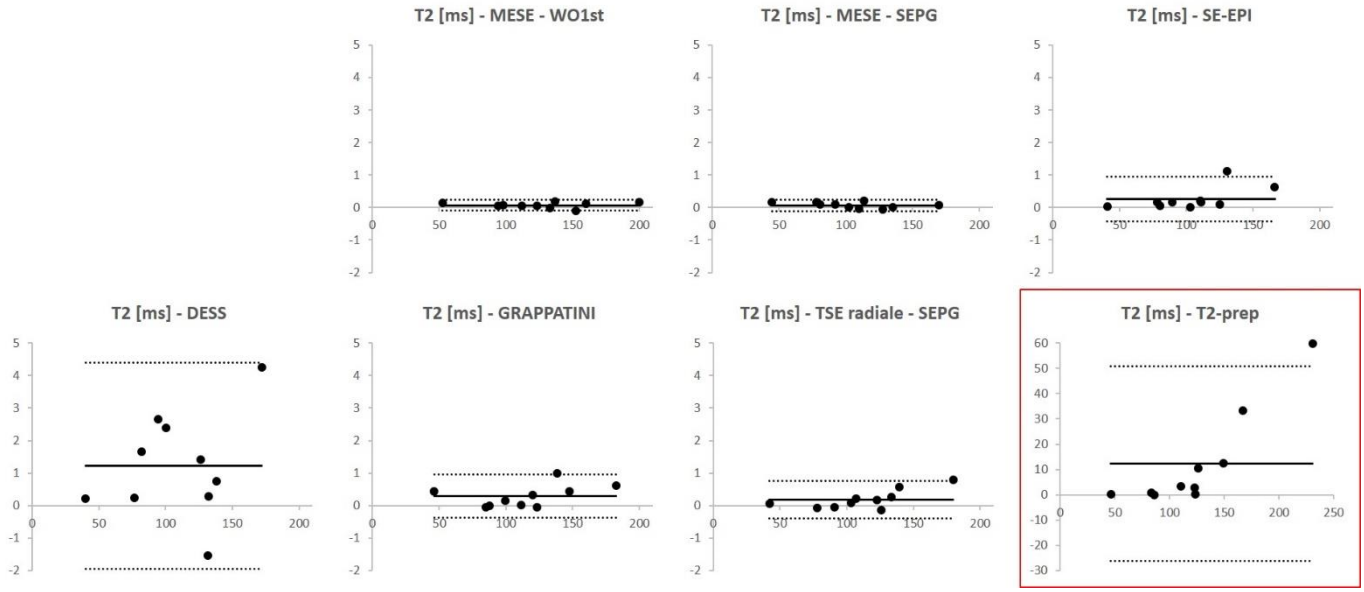


Figure 50 : Étude de répétabilité sur le fantôme par la méthode de Bland et Altman pour les différentes techniques d'intérêt. La moyenne des valeurs de T2 (en ms) obtenues pour les deux acquisitions (intra-session) est affichée en abscisse, et la différence des valeurs est affichée en ordonnée. Une plus grande échelle en ordonnée a été utilisée pour la technique T2-prep uniquement - encadré rouge.

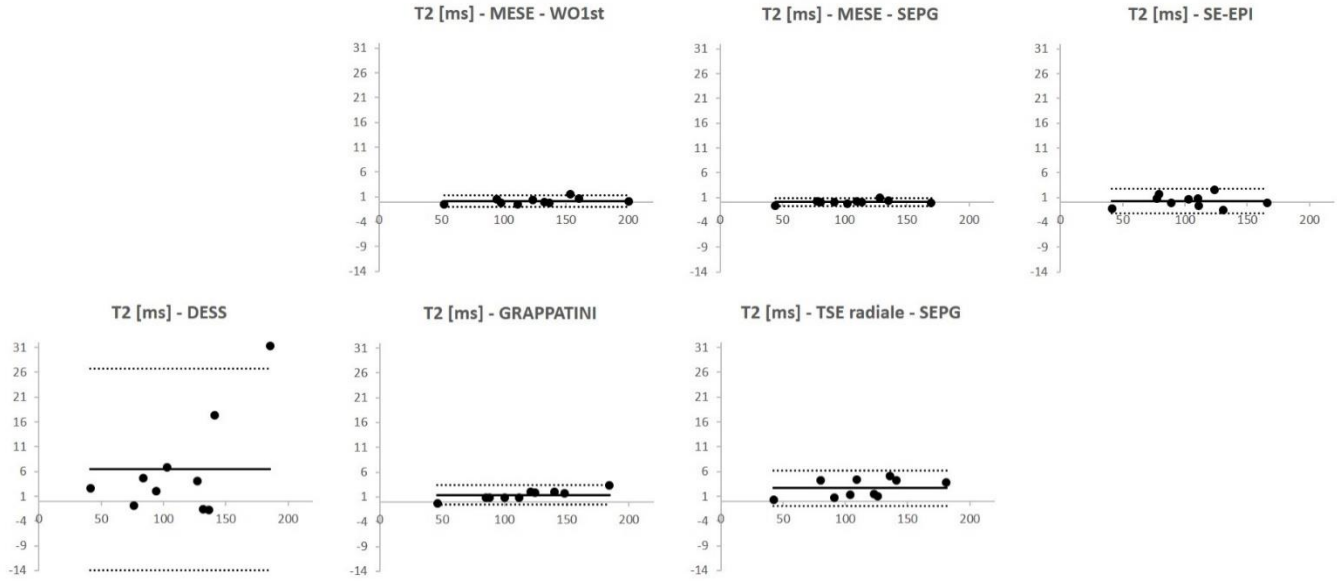


Figure 51 : Étude de reproductibilité (temporelle) sur le fantôme par la méthode de Bland et Altman pour les différentes techniques d'intérêt. La moyenne des valeurs de T2 (en ms) obtenues pour les deux sessions de mesure est affichée en abscisse, et la différence des valeurs est affichée en ordonnée. La technique T2-prep a été écartée de l'étude de reproductibilité car elle présentait déjà une très mauvaise répétabilité.

Étude *in vivo*

Les cartographies T2 *in vivo* obtenues chez un des volontaires avec les différentes techniques d'intérêt sont affichées en **Figure 52**. Une évaluation qualitative des cartographies T2 a montré une gestion des mouvements respiratoires satisfaisante pour les différentes stratégies d'acquisition. Les graphiques de concordance entre les techniques sélectionnées et la technique SE-EPI, considérée comme la technique de référence pour l'étude *in vivo* au regard des résultats obtenus sur le fantôme, sont présentés en **Figure 53**. L'analyse a été réalisée toutes ROIs (foie, rate et muscles dorsaux) incluses dans un premier temps. La plupart des techniques avaient tendance à surestimer les valeurs de T2 par rapport à la technique SE-EPI considérée comme référence, excepté la technique s'appuyant sur la séquence DESS qui avait plutôt tendance à les sous-estimer. Comme pour les expériences menées sur le fantôme, les techniques DESS et T2-prep présentaient les plus faibles fidélités de mesure par rapport à la technique de référence ($\rho^2 = 0{,}732$ pour T2-prep ; $\rho^2 = 0{,}811$ pour DESS ; $\rho^2 = 0{,}900$ pour GRAPPATINI ; $\rho^2 = 0{,}917$ pour TSE radiale - SEPG).

Dans un second temps, l'analyse a été menée en considérant l'interaction éventuelle entre les différentes techniques et les différents ROIs. Le test ANOVA à deux facteurs sur mesures répétées a montré une interaction significative (dans les 2 sens) entre les techniques et les ROIs sur la mesure de T2. Par conséquent, l'effet des ROIs sur la mesure de T2 a été analysé pour chacune des techniques. Les résultats de cette analyse statistique sont résumés en **Figure 54**. La comparaison paire à paire a montré que les valeurs de T2 mesurées avec la technique DESS n'étaient pas significativement différentes entre les différentes ROIs. Pour les techniques SE-EPI et T2-prep, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 ROIs dans les muscles dorsaux, comme on pouvait l'attendre, et entre le foie et les muscles dorsaux. Enfin, pour les techniques GRAPPATINI et TSE radiale - SEPG, il y avait des différences significatives entre tous les différents types d'organes sélectionnés (c'est-à-dire pour toutes les ROIs, sauf entre les 2 ROIs dans les muscles dorsaux).

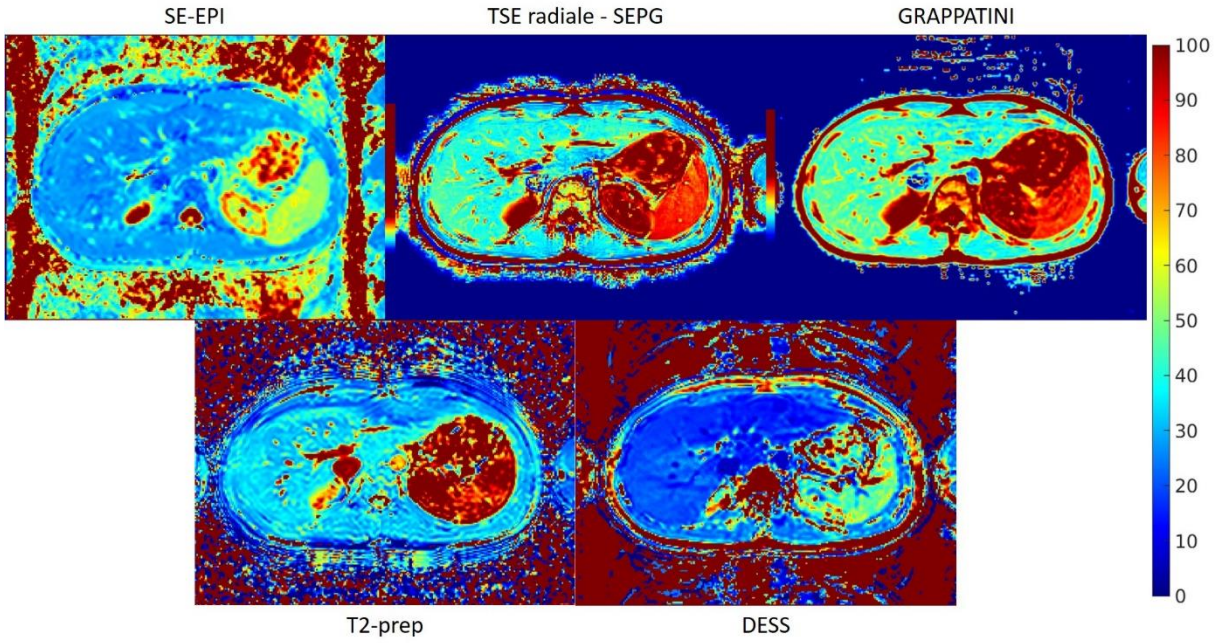


Figure 52 : Cartographies T2 in vivo obtenues chez un des volontaires avec les différentes techniques d'intérêt. L'échelle utilisée pour représenter les valeurs de T2 va de 0 à 100ms.

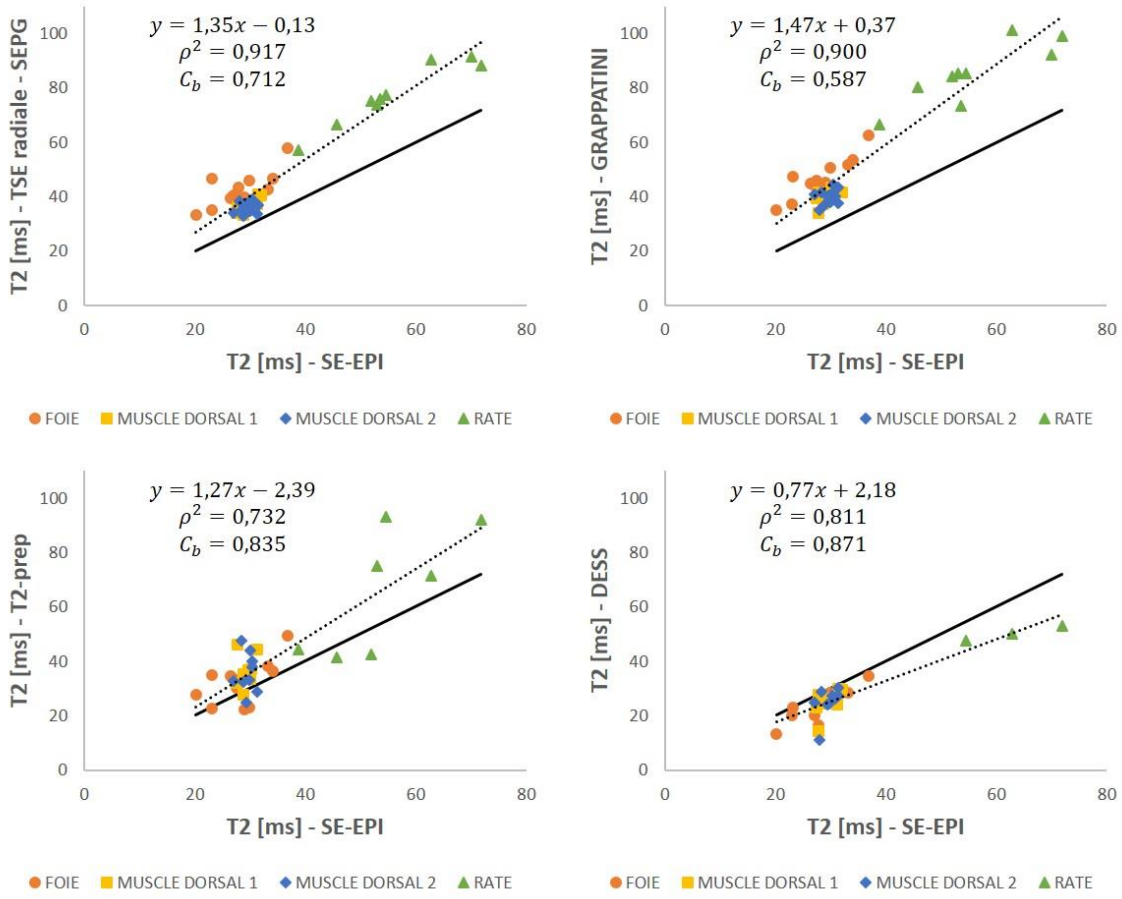


Figure 53 : Graphiques de concordance pour l'étude in vivo, toutes ROIs incluses. La technique SE-EPI a été considérée comme la technique de référence, à partir des résultats obtenus sur le fantôme. La droite identité ($y = x$) est représentée par la ligne noire en trait plein.

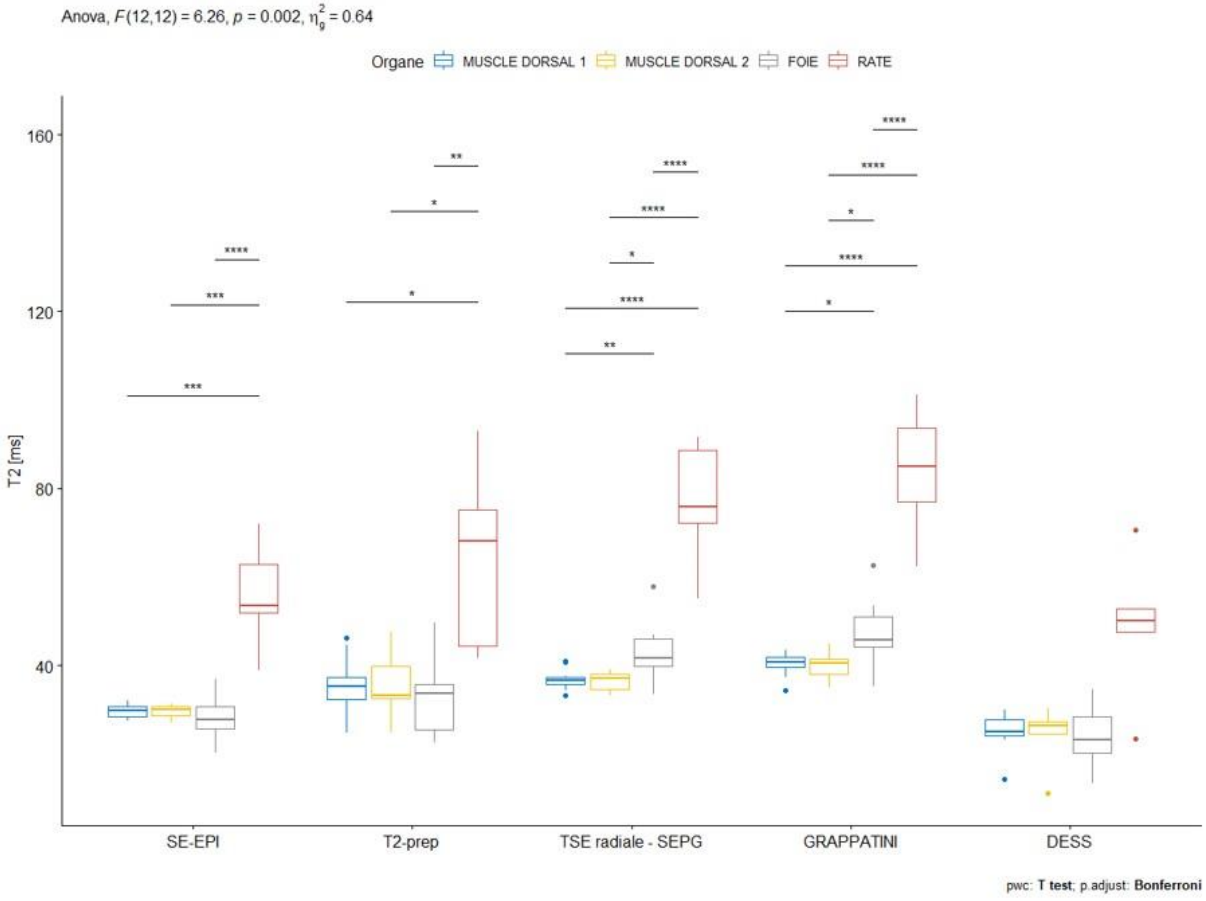


Figure 54 : Représentation sous forme de boîtes à moustache pour les mesures de T2 in vivo de l'analyse par techniques et par organes, avec un test ANOVA à deux facteurs sur mesures répétées. Pour les tests de comparaison paire à paire, les p-values ont été ajustées par la méthode de correction de Bonferroni.

II.2.3. Discussions

L'IRM quantitative de manière générale, et dans notre cas la quantification du temps de relaxation T2, suscite toujours de l'intérêt au sein de la communauté radiologique, même si elle est encore peu exploitée dans les examens IRM cliniques standards. Et pour cause, générer une cartographie T2 avec un temps d'acquisition raisonnable, avec une bonne gestion des mouvements respiratoires, et avec une technique de mesure fiable, reste un défi en soi, comme en témoignent les différentes stratégies qui émergent encore dans la littérature. Dans ces travaux, nous avons mené une étude comparative de différentes stratégies envisageables pour une utilisation en région abdomino-pelvienne, d'abord sur fantôme, puis sur volontaires sains, afin de mettre en avant la ou les stratégie(s) la ou les plus appropriée(s) pour la quantification du temps de relaxation T2 dans ce contexte.

Pour une utilisation clinique, il est souhaitable de privilégier les techniques ayant une bonne répétabilité / reproductibilité (temporelle), dans la perspective d'un suivi longitudinal et/ou de comparaisons inter-patient. En ce qui concerne la fidélité (ρ^2) et la justesse (C_b) de la mesure par rapport au *Gold Standard*, il semble préférable de favoriser une technique présentant une bonne fidélité plutôt qu'une bonne justesse. En effet, si la justesse de la mesure est faible due à un biais systématique, on pourra éventuellement apporter une correction, tandis qu'une mauvaise fidélité (mesures d'éloignant de part et d'autre de la droite de *fit* estimée) sera plus préjudiciable. Ayant dit cela, l'objectif de l'étude sur fantôme était de fournir des éléments concrets sur ces points, pour mettre en avant les techniques d'acquisition de cartographie T2 les plus adaptées à une utilisation clinique en région abdomino-pelvienne.

Le premier élément à soulever est que, pour les techniques s'appuyant sur une séquence de type spin écho multi-échos (MESE / TSE), il est important de garder à l'esprit que le signal est modulé par la contribution d'échos stimulés qui se propagent le long du train d'échos, rendant le modèle de décroissance mono-exponentielle moins adapté pour l'estimation du T2. Les résultats obtenus sur le fantôme ont effectivement montré que cette stratégie conduisait à une surestimation des valeurs de T2, qui s'intensifiait avec l'augmentation des valeurs de T2, même si le 1er écho était écarté du *fit* (MESE - WO1st). Cependant, la fidélité de la mesure avec cette technique par rapport au *Gold Standard* était excellente, faisant tout de même de cette stratégie d'acquisition un bon candidat. De plus, les résultats sur fantôme ont montré qu'il était possible d'améliorer la justesse de la mesure avec la séquence MESE en allant vers un modèle de fit SEPG.

Pour pousser les réflexions plus loin, GRAPPATINI est un bon exemple. Comme cette technique repose aussi sur une séquence MESE, la contribution d'échos stimulés au signal est également à prendre en compte. Pourtant, pour la reconstruction *model-based*, une décroissance mono-exponentielle a été considérée (voir **section II.1.3**). Nous pouvions nous attendre à une surestimation des valeurs de T2 avec la technique GRAPPATINI par rapport au *Gold Standard*, ce qui a effectivement été observé avec les résultats obtenus sur fantôme (voir **Figure 49**). Mais cette technique présente une très bonne fidélité de la mesure par rapport au *Gold Standard* ($\rho^2 = 0{,}9984$), et surtout, il est possible de faire l'acquisition dans un temps approprié pour une utilisation clinique et avec une bonne gestion des mouvements respiratoires (voir **Tableau 1**), ce qui n'était pas le cas avec la technique MESE - SEPG. La justesse de la mesure avec la technique GRAPPATINI pourrait être améliorée en intégrant un modèle avancé qui intègrerait la contribution des échos stimulés au signal lors de l'étape de reconstruction *model-based*, comme cela a été proposé dans [165].

Cependant, si des stratégies sont envisageables pour améliorer la justesse de la mesure T2 avec cette technique, elles rendent le *pipeline* de traitement plus compliqué, ce qui est aussi un élément important à prendre en compte lors du choix d'une technique. En particulier, concernant la solution envisagée pour améliorer la justesse de la mesure avec la technique GRAPPATINI, elle nécessiterait l'acquisition supplémentaire d'une cartographie B1, et présenterait des problèmes de stabilité lors de l'étape de reconstruction à partir des données sous-échantillonnées [165]. Pour pousser les réflexions plus loin à propos de la sobriété du *pipeline* de traitement, les techniques SE-EPI et T2-prep sont toutes les deux de bons candidats (surtout SE-EPI), mais elles requièrent une étape additionnelle de recalage non-rigide entre les images présentant différentes pondération T2 par rapport aux techniques GRAPPATINI, TSE radiale - SEPG, ou encore DESS.

La gamme des valeurs de T2 ciblées est un autre point majeur à considérer lors du choix de la technique de quantification du temps de relaxation T2. En effet, certaines des techniques sélectionnées dans ces travaux ont montré des difficultés lorsqu'il s'agissait de la mesure de petites valeurs de T2 (voir résultats pour le tube central). C'était le cas pour la technique s'appuyant sur la séquence SE-EPI, car il est difficile d'atteindre des petites valeurs de TE_{eff} au moment de l'ajustement des paramètres d'acquisition de cette séquence. A titre d'exemple, pour l'étude sur fantôme, même avec des gradients en mode « performance » et avec l'utilisation de GRAPPA pour réduire le nombre de lignes à acquérir dans l'espace-k, le TE_{eff} minimum que nous avons réussi à atteindre était $TE_{eff} = 33ms$.
Par conséquent, comme on peut l'observer sur la **Figure 55**, la qualité du *fit* (coefficient de détermination R^2) obtenue avec la technique SE-EPI pour le tube central (tube n°13, plus petite valeur de T2 du fantôme, estimée à 15ms avec la technique *Gold Standard*) n'est pas aussi bonne que pour les autres tubes correspondant à de plus grandes valeurs de T2, et n'est pas aussi bonne qu'avec les autres techniques pour le même tube. Néanmoins, même si la qualité du *fit* est moins bonne, la valeur de T2 estimée reste correcte (voir **Figure 49** pour SE-EPI). On peut supposer que pour des plus petites valeurs de T2, la technique SE-EPI commenceraient véritablement à montrer ses limites.

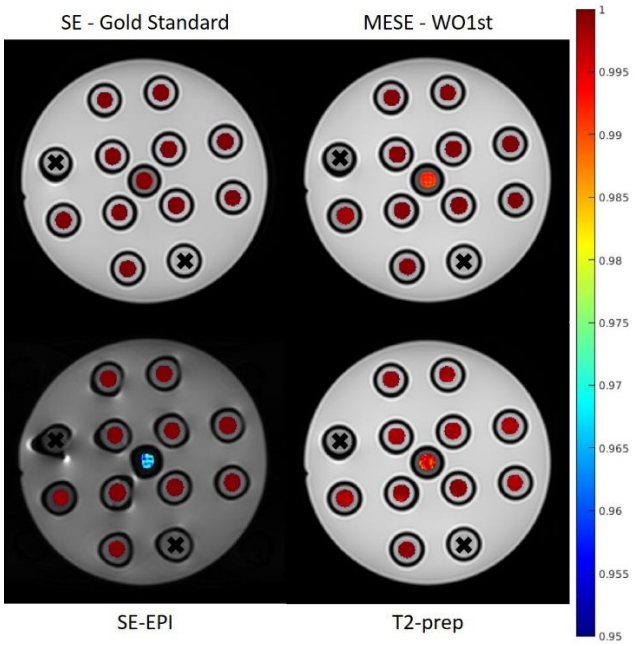


Figure 55 : Cartographies du R^2 (coefficient de détermination) obtenues sur le fantôme avec les différentes techniques sélectionnées. L'échelle utilisée pour représenter les valeurs de R^2 va de 0,95 à 1. Les deux tubes écartés de l'analyse (tubes n°1 et 10) sont indiqués par une croix noire.

La technique TSE radiale - SEPG a aussi montré des difficultés lorsqu'il s'agissait de la mesure de petites valeurs de T2, comme on peut le voir sur la **Figure 49** (triangle orange, correspondant à la valeur mesurée dans le tube central). Cela est certainement une répercussion de la reconstruction *Tiered Echo Sharing*, qui utilise la contribution des autres échos (correspondant à des TE plus longs) pour les étages se situant plus en périphérie de l'espace-k. Ici, on pourrait envisager d'autres stratégies de reconstruction pour la séquence TSE radiale que la reconstruction *Tiered Echo Sharing*, pour surmonter ce problème. En particulier, Huang et al. ont proposé la reconstruction REPCOM (*REconstruction of Principal COmponent coefficient Maps using compressed sensing*) [199], et plus tard la reconstruction CURLIE (*CUrve Reconstruction via principal component-based Linearization with Indirect Echo compensation*) [200], qui permettent de s'affranchir des effets liés au fait de mêler la contribution de différents TE lorsque l'on s'éloigne du centre de l'espace-k (reconstruction *Tiered Echo Sharing*).

Puis, l'étude *in vivo* a permis d'évaluer la gestion des mouvements respiratoires pour les différentes techniques sélectionnées. Les différentes stratégies (apnée pour DESS ; acquisition avec synchronisation respiratoire pour GRAPPATINI ; trajectoire d'acquisition radiale pour TSE radiale - SEPG ; respiration libre avec une étape additionnelle de recalage non-rigide entre les images présentant différentes pondération T2 pour SE-EPI et T2-prep) ont montré une gestion des mouvements respiratoires satisfaisante. Cependant, pour la technique GRAPPATINI, même si l'acquisition était synchronisée avec la respiration, il y avait tout de même une légère

répercussion de mouvements respiratoires résiduels, plus ou moins marquée en fonction des volontaires. Pour la technique TSE radiale - SEPG, il y avait des artéfacts de *streaking*, typiques lors de l'utilisation d'une trajectoire d'acquisition radiale, et visibles sur les cartographies T2 générées avec cette approche. Pour la technique s'appuyant sur la séquence DESS, elle était dépendante de la qualité de l'apnée effectuée lors de l'acquisition, et de la capacité du volontaire à reproduire une position d'apnée similaire entre l'acquisition avec la séquence DESS et l'acquisition de la cartographie T1, dont l'information était nécessaire pour générer la cartographie T2 avec cette technique. Enfin, pour la technique SE-EPI, il y avait parfois la présence d'artéfacts de *ghosting*, plus ou moins prononcés en fonction du volontaire.

Les résultats du test ANOVA à deux facteurs sur mesures répétées, suivi par une comparaison paire à paire entre les différentes ROIs pour chacune des techniques, ont montré que la technique DESS ne permettait pas une bonne distinction des différents organes (bien que les différentes ROIs aient été sélectionnées dans ce but, excepté pour les deux ROIs dans les muscles dorsaux). Pour les techniques SE-EPI et T2-prep, la différence entre les valeurs de T2 de la rate et des autres organes était significative, mais pas celle entre les valeurs de T2 du foie et des muscles dorsaux. Enfin, les techniques TSE radiale - SEPG et GRAPPATINI permettaient en plus la distinction entre le foie et les muscles dorsaux, faisant de ces deux dernières, les techniques les plus discriminatives parmi celles sélectionnées.

Cependant, ces résultats *in vivo* doivent être interprétés avec précaution, car même si les acquisitions sur les 12 volontaires ont été effectuées avec toutes les techniques sélectionnées, certaines ont présenté un *pipeline* de traitement moins stable que d'autres, rendant certaines données inexploitables et réduisant ainsi les effectifs à analyser. C'est en particulier le cas pour la technique s'appuyant sur la séquence DESS, d'autant plus pour les valeurs mesurées dans la rate qui étaient aberrantes pour plusieurs volontaires avec cette technique (voir discussions ci-dessus concernant la position d'apnée entre l'acquisition avec la séquence DESS et l'acquisition de la cartographie T1). Il s'agit certainement de la limite principale de cette étude *in vivo*. Néanmoins, comme l'objectif de ces travaux était de comparer différentes stratégies compatibles avec une utilisation clinique pour la quantification du T2 en région abdomino-pelvienne, la stabilité du *pipeline* pour générer la cartographie T2 dans son intégralité est aussi un élément important à prendre en compte dans cette étude comparative, pénalisant notamment la technique DESS.
Une autre limite est le petit effectif de cette étude *in vivo* (n = 12 volontaires), en particulier puisque les jeux de données n'étaient pas exploitables dans leur intégralité pour certaines techniques, comme c'était le cas notamment pour la technique DESS, mais aussi pour les techniques T2-prep et SE-EPI dans une moindre mesure.

Le choix de la technique de référence pour l'étude *in vivo* était également une question épineuse, puisqu'il n'y a pas de réel consensus sur la technique pouvant être considérée comme le *Gold Standard* pour la quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne, et que la technique SE - *Gold Standard* n'est pas applicable *in vivo* pour une utilisation clinique dans cette zone. Pour notre part, nous avons considéré la technique s'appuyant sur la séquence SE-EPI comme la technique de référence pour l'étude *in vivo*, à partir des résultats de l'expérience menée sur fantôme, puisqu'elle présentait une excellente fidélité et justesse de la mesure par rapport au *Gold Standard*. De plus, l'ordre de grandeur des valeurs de T2 mesurées avec cette technique pour les différentes ROIs de cette étude était en bon accord avec les valeurs reportées dans la littérature à 3T [159], [201].

II.2.4. Conclusion

En conclusion, pour réaliser la quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne, il paraît important de privilégier une technique présentant un temps d'acquisition compatible avec une utilisation clinique, avec une stratégie adaptée pour la gestion des mouvements respiratoires, avec une bonne répétabilité / reproductibilité (temporelle), et présentant une bonne fidélité de la mesure par rapport au *Gold Standard*. Dans cette étude, les techniques SE-EPI, TSE radiale - SEPG et GRAPPATINI apparaissent comme étant de bons candidats éventuels, bien qu'elles présentent leurs faiblesses respectives.

SE-EPI est assurément la technique la plus répandue et la plus largement disponible mais, même si elle a l'avantage de fournir des valeurs de T2 avec une bonne fidélité et justesse de la mesure par rapport au *Gold Standard*, elle requiert une étape additionnelle de recalage non-rigide entre les images présentant différentes pondérations T2 pour une utilisation *in vivo* en région abdomino-pelvienne. De plus, les images obtenues peuvent être corrompues par des artéfacts inhérents à l'utilisation du module de lecture EPI, éventuellement aggravés par les effets de mouvements respiratoires résiduels. Enfin, cette technique atteint ses limites lorsqu'il s'agit de mesurer des petites valeurs de T2, même si on a vu qu'en ajustant les paramètres d'acquisition de la séquence, il était possible d'atteindre des petites valeurs de TE_{eff}, rendant possible la mesure de petites valeurs de T2 (jusqu'à environ 15ms pour la valeur limite basse dans cette étude).

Finalement, les techniques GRAPPATINI et TSE radiale - SEPG offrent des alternatives intéressantes, avec une gestion des mouvements respiratoires satisfaisante et un temps d'acquisition avantageux pour une utilisation clinique. Cependant, les valeurs de T2 sont légèrement surestimées par rapport au *Gold Standard*, et cet effet s'intensifie avec les grandes valeurs de T2. GRAPPATINI semble plus sensible aux mouvements respiratoires résiduels, tandis que TSE radiale - SEPG présente des artéfacts de *streaking* inhérents à l'utilisation d'une trajectoire d'acquisition radiale, et atteint ses limites lorsqu'il s'agit de mesurer des petites valeurs de T2, très certainement du fait de l'utilisation de la reconstruction *Tiered Echo Sharing*.

PARTIE III : Imagerie du placenta par IRM dans le contexte des PAS

Chapitre 1 : Protocole clinique DIANE (Dépistage par IRM des anomalies d'adhésion placentaire)

Comme mentionné dans la **section I.1.3.2**, l'objectif principal des travaux de cette thèse consistait en la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM du placenta adapté au dépistage des PAS, et à son évaluation dans le cadre du protocole clinique DIANE mis en place avec l'aide du CIC-IT de Nancy (NCT04328532).

Le point de départ de cette étude est le suivant : comme on l'a vu précédemment (**section I.1.3.2**), l'apport de l'IRM avec des séquences anatomiques standards (pondérées T1 et/ou pondérées T2) en complément de l'échographie dans le contexte du dépistage des PAS semble encore limité [8]–[11]. On peut cependant émettre l'hypothèse que des techniques IRM plus avancées, délivrant des informations quantitatives et fonctionnelles sur le placenta, pourraient augmenter la performance diagnostique de l'IRM pour ces pathologies. En effet, il semble que les PAS résultent d'une combinaison de plusieurs facteurs, notamment un défaut local de décidue, associé à une invasion trophoblastique anormalement profonde, ainsi qu'une angiogenèse anormale et un remodelage vasculaire au niveau de la zone en regard de la cicatrice [48] (voir **section I.1.3.3**).

Dans ces travaux, nous nous sommes attelés notamment à la mise en place de la technique IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*) pour obtenir une information indirecte sur la perfusion placentaire, et à la mesure des temps de relaxation T2 et T2*, reflétant l'oxygénation placentaire. Dans un premier temps, nous allons donner quelques détails sur le protocole clinique DIANE et sur son déroulement.

III.1.1. Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)

La loi du 5 mars 2012 (dite loi Jardé) relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, distingue 3 catégories pour ce type de recherche [202] :

- RIPH de catégorie 1, qui correspond à une recherche comportant une intervention sur les personnes se prêtant à la recherche non dénuée de risques pour celles-ci. Elle ne peut être mise en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) et avis favorable d'un CPP (Comité de Protection des Personnes) ;

- RIPH de catégorie 2, qui correspond à une recherche interventionnelle à risques et contraintes minimes, qui peut comporter l'utilisation de produits de santé ou d'actes peu invasifs (imagerie non-invasive comme l'IRM par exemple) dans les conditions habituelles d'utilisation (« soins courants »). Elle ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP. L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise ;
- RIPH de catégorie 3, qui correspond à une recherche dite « non interventionnelle » ou « observationnelle », ne comportant aucun risque ni contrainte et pour laquelle tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Elle ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP. L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.

Pour notre part, le protocole DIANE correspond à un protocole de recherche interventionnelle de catégorie 1 (RIPH 1). En effet, même si l'IRM est considérée comme une technique d'imagerie non-invasive, son utilisation chez la femme enceinte ne fait pas partie des « soins courants », le suivi de grossesse étant réalisé habituellement par échographie, même dans le cas de facteurs de risque de PAS (placenta bas inséré ou couvrant, et présence d'une cicatrice utérine liée à un antécédent médical). **Les différences par rapport à une prise en charge habituelle pour la participante** sont les suivantes :

- Les femmes enceintes sont informées de la possibilité de participer à l'étude DIANE et sur le déroulement complet de la recherche lors d'une consultation de routine ou d'une hospitalisation (pour une grossesse entre 24 SA et 38 SA) à la Maternité du CHRU de Nancy par le médecin investigateur ou une sage-femme. Les critères de sélection et notamment l'absence de contre-indications à l'IRM seront vérifiés. Le questionnaire relatif aux contre-indications sera complété spécifiquement pour l'étude le jour de la réalisation de l'IRM par la participante ;
- Si la volontaire souhaite participer à l'étude, son consentement éclairé est recueilli. Si la participante souhaite bénéficier d'un délai de réflexion supplémentaire ou si la participante a uniquement été vue par une sage-femme, son consentement éclairé sera recueilli lors d'une visite ultérieure, ou le jour de l'IRM. Au préalable, la participante aura informé le médecin investigateur ou la sage-femme de son souhait de participer à l'étude. L'examen IRM peut alors être planifié
- Examen IRM à 3T avec la vessie pleine (Plateforme IRM, CHRU de Nancy) d'une durée maximale de 45 min ;
- Vérification par une sage-femme ou un gynécologue-obstétricien de la vitalité fœtale à la fin de l'examen IRM ;
- Réponse de la participante au questionnaire sur le ressenti de l'examen IRM (Annexe 1) ;
- Recueil du placenta à l'accouchement, et acheminement au laboratoire de Fœtopathologie et de Placentologie du CHRU de Nancy avec la feuille de transmission, où il sera analysé selon le protocole habituel du service ;

- Stockage de l'examen IRM pseudonymisé dans la base de données ArchiMed du CIC-IT de Nancy ;
- Recueil des données de suivi de grossesse, ainsi que des données concernant l'accouchement, l'enfant à la naissance et le placenta sur l'e-CRF (*electronic Case Report Form*, ou Cahier d'Observation électronique en français).

Pour DIANE, la soumission du dossier au CPP et à l'ANSM a été réalisée le 04/11/2019. L'autorisation de l'ANSM a été obtenue le 03/02/2020. L'avis favorable du CPP (CPP Ile de France II) a été obtenu le 12/06/2020.

III.1.2. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique prospective, c'est-à-dire que les différents éléments qui vont suivre ont été définis avant la réalisation des actes (l'IRM notamment), notamment la population étudiée avec les critères d'inclusion et de non-inclusion, ainsi que les différents paramètres IRM qui vont être étudiés. L'étude est monocentrique (réalisée au CHRU de Nancy) et l'investigatrice principale de l'étude est Dr. Charline BERTHOLDT, gynécologue-obstétricienne.

Population étudiée :
Les participantes à cette étude sont des femmes enceintes, présentant une grossesse évolutive entre 24 et 38 SA, avec facteurs de risque de PAS (placenta bas inséré ou couvrant découvert lors d'une échographie de routine et une cicatrice utérine liée à un antécédent médical). Pour déterminer le nombre nécessaire de personnes se prêtant à la recherche pour le protocole clinique DIANE, les réflexions suivantes ont été proposées par Gabriela HOSSU, méthodologiste du CIC-IT de Nancy.
Nous disposons de très peu de connaissances *a priori* sur les différences de valeurs attendues en situation de PAS par rapport à une grossesse physiologique pour les paramètres IRM quantitatifs d'intérêt à 3T (temps de relaxation T2 et T2* + fraction de perfusion f, coefficient de diffusion D et de pseudo-diffusion D* du modèle IVIM). Pour cette étude exploratoire, le choix est fait d'inclure 60 participantes, avec une répartition supposée de 20 cas avérés de PAS contre 40 cas contrôles. Cet effectif de recrutement est compatible avec le taux de PAS du service de Gynécologie-Obstétrique du CHRU de Nancy (60 cas de PAS confirmés sur les trois dernières années). L'effectif est augmenté de 10% afin de tenir compte des éventuelles exclusions de l'étude (données inexploitables notamment). Enfin, 5 participantes sont ajoutées à cet effectif pour l'ajustement du protocole d'acquisition IRM du placenta qu'on cherche à évaluer dans le cadre de ce protocole clinique.

Ainsi, 71 participantes seront incluses au total dans l'étude, les 5 premières inclusions étant dédiées à l'ajustement du protocole d'acquisition IRM du placenta. Les participantes seront réparties en deux groupes au moment de l'accouchement : les participantes présentant un PAS (groupe « Grossesses avec PAS ») et les participantes ne présentant pas de PAS (groupe « Grossesses contrôles - absence de PAS »). La présence de PAS sera définie après l'accouchement selon des critères cliniques standardisés, complétés éventuellement par des critères histologiques en cas d'hystérectomie (voir section I.1.3.2), détaillés dans la publication de Jauniaux et al. (recommandations de la FIGO) [46]. La période d'inclusion s'étendra sur 36 mois.

Critères d'inclusion :
- Participante présentant une grossesse évolutive entre 24 et 38 SA ;
- Participante dont l'âge est ≥ 18 ans ;
- Participante ayant prévu d'accoucher à la Maternité du CHRU de Nancy ;
- Participante affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime ;
- Participante ayant effectué l'examen médical préalable ;
- Participante ayant reçu l'information complète sur l'organisation de la recherche et ayant signé son consentement éclairé ;
- Participante présentant des facteurs de risque de PAS : **un placenta bas inséré ou couvrant découvert lors d'une échographie de routine** et **une cicatrice utérine (antécédent médical)**.

Critères de non-inclusion :
- Grossesse multiple ;
- Participante présentant au moins une contre-indication ou une restriction à la réalisation d'une IRM telle que décrite dans le protocole, conformément aux recommandations en vigueur ;
- Participante incapable de comprendre ou de suivre la procédure de l'étude ;
- Personne visée aux articles L. 1121-6 à L. 1121-8, L1122-2 et L. 1122-1-2 du code de la santé publique.

Déroulement de la recherche :
La recherche est constituée d'une phase interventionnelle d'une durée d'1h30 maximum (45min maximum pour la réalisation de l'IRM et 45min maximum pour la préparation avant l'examen et la vérification de la vitalité fœtale après l'IRM), suivie d'une phase non-interventionnelle d'une durée de 12 semaines maximum (collecte des données concernant l'accouchement, l'enfant à la naissance et le placenta). Le déroulement complet de la recherche est illustré de manière synthétique en **Figure 56**.

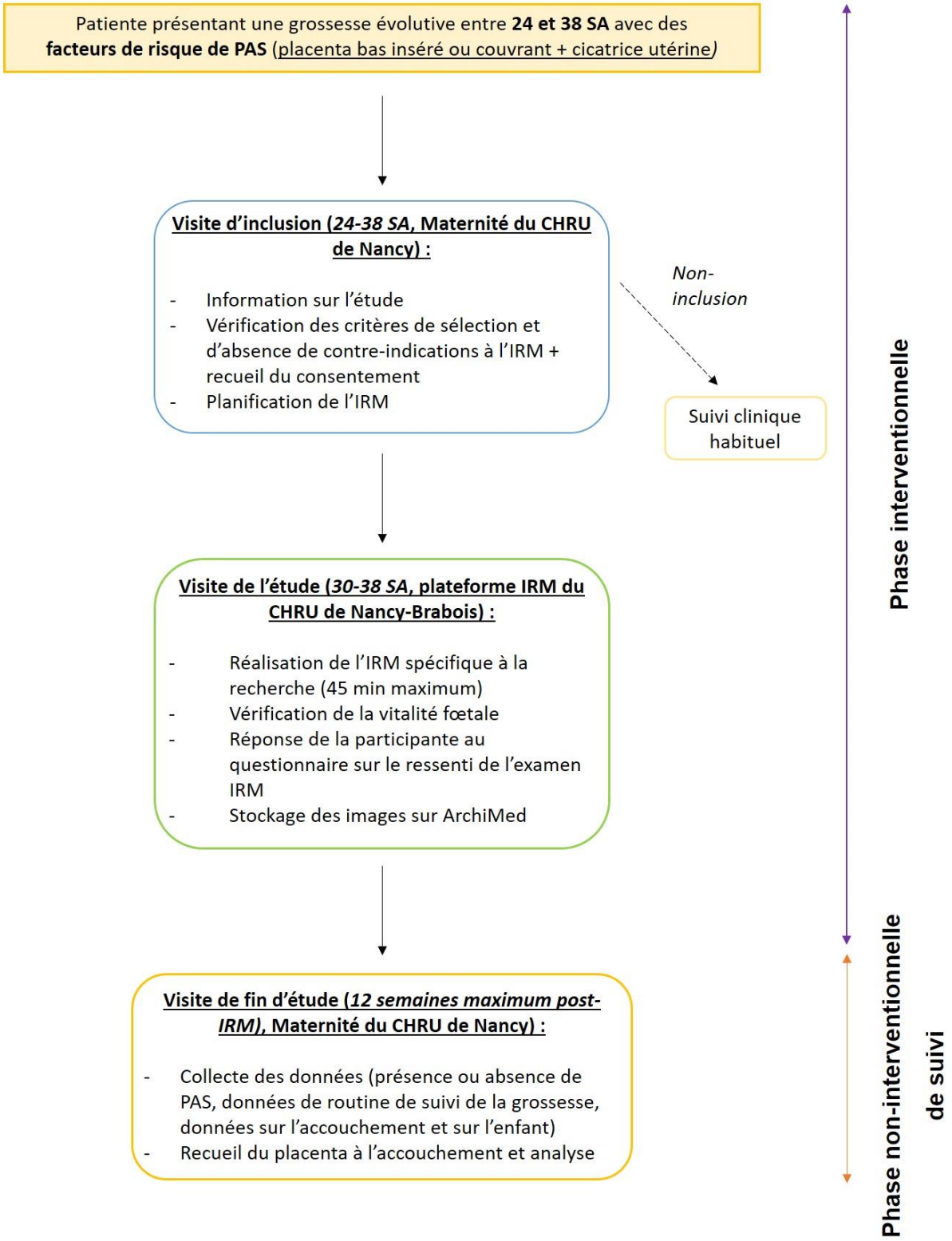


Figure 56 : Déroulement complet de la recherche, comportant une phase interventionnelle (réalisation de l'IRM notamment), suivie d'une phase non-interventionnelle (collecte des données concernant l'accouchement, l'enfant à la naissance et le placenta). A partir d'une figure extraite du protocole rédigé par le CIC-IT de Nancy.

III.1.3. Objectifs du protocole clinique DIANE

L'objectif principal du protocole clinique DIANE est le suivant : caractériser la performance diagnostique des techniques d'IRM quantitative sélectionnées (IVIM, cartographies T2 et T2*), utilisées comme marqueurs indirects de la perfusion / oxygénation placentaire sans injection de produit de contraste pour la détection des PAS chez des patientes présentant une grossesse évolutive entre 30 et 38 SA avec des facteurs de risque de PAS.

Les objectifs secondaires du protocole clinique DIANE sont les suivants :

1) Comparer les performances diagnostiques entre les différents paramètres IRM quantitatifs sélectionnés (temps de relaxation T2 et T2* + fraction de perfusion f, coefficient de diffusion D et de pseudo-diffusion D* du modèle IVIM) pour la détection des PAS ;
2) Caractériser les paramètres IRM quantitatifs sélectionnés (voir objectif secondaire n°1) dans les deux groupes de grossesses (absence ou présence de PAS définie à l'accouchement selon les recommandations de la FIGO) ;
3) Rechercher d'éventuelles associations entre les paramètres IRM quantitatifs sélectionnés (voir objectif secondaire n°1) et la fonction placentaire évaluée au cours de l'examen anatomopathologique du placenta ;
4) Évaluer les variabilités inter- et intra-opérateurs de la mesure du paramètre IRM quantitatif présentant la meilleure performance diagnostique pour la détection des PAS ;
5) Évaluer le ressenti de l'examen IRM (acceptabilité, tolérance) par les participantes (cf. questionnaire en Annexe 1).

Le protocole clinique DIANE a également été enregistré sur ClinicalTrials par le CIC-IT de Nancy [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328532]. Enfin, il a fait l'objet d'une communication scientifique lors du workshop « *In Utero MRI* » en janvier 2020 à Oxford, UK [https://inuteromri2020.wordpress.com/].

Chapitre 2 : Mise en place du protocole d'acquisition IRM du placenta

L'étude DIANE présentée dans le chapitre précédent repose sur la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM du placenta adapté au dépistage des PAS, avec notamment la mise en place des techniques IVIM et de cartographies des temps de relaxation T2 et T2*, utilisées comme marqueurs indirects de la perfusion et/ou l'oxygénation placentaire sans injection de produit de contraste. Ces points seront abordés dans les sections suivantes.

Mais dans un premier temps, il est important de souligner quelques spécificités du protocole d'acquisition liées au contexte d'IRM à 3T chez la femme enceinte présentant des facteurs de risque de PAS. Les points importants à aborder concernent notamment la position de la participante dans l'IRM, le temps passé dans cette position et l'orientation des plans de coupe pour l'imagerie du placenta.

III.2.1. Spécificités du protocole d'acquisition IRM chez la femme enceinte

1) La première spécificité à mentionner concerne le mode d'émission des RF. Travaillant à 3T chez la femme enceinte au 3ème trimestre (entre 30 et 38 SA), nous avons suivi les recommandations de *safety* présentées dans la **section I.2.1**, en menant les acquisitions IRM avec une émission RF en mode CP, avec un wbSAR limité à 2W/kg, et sans injection de produit de contraste.

2) La deuxième spécificité est liée au contexte de dépistage des PAS dans lequel s'inscrit l'étude DIANE (participantes avec facteurs de risque de PAS). Comme on l'a vu dans la **section I.1.3.2**, les formes les plus invasives de PAS (grade 3, appelé aussi *placenta percreta*) sont caractérisées par une invasion sur l'épaisseur entière du myomètre, avec un envahissement potentiel des tissus pelviens et organes environnants (en particulier la vessie). Même pour les autres formes (grades 1 et 2), il peut y avoir un amincissement considérable du myomètre, rendant sa visualisation difficile dans la zone en regard de la cicatrice utérine. Il est donc important dans ce contexte d'avoir une bonne visibilité / un bon contraste au niveau de l'interface placenta - myomètre - vessie. Pour aller dans ce sens, il est demandé aux participantes d'avoir la vessie pleine ou semi-pleine lors de l'examen IRM (une bouteille d'eau est remise à la participante si besoin).

3) Le troisième point à mentionner concerne la position de la participante dans l'IRM. En effet, il est souvent conseillé d'éviter la position allongée sur le dos (décubitus dorsal) en fin de grossesse, afin d'empêcher la compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide, car cela peut entraîner une diminution de la perfusion utéro-placentaire notamment.
Dans une étude récente de Couper et al. [203], il a été proposé d'utiliser la technique IRM appelée DECIDE (extension d'IVIM à 3 compartiments faisant la distinction entre sang fœtal et sang maternel, introduite dans la **section I.2.3.1**) afin d'évaluer la différence de perfusion utéro-placentaire entre la position décubitus dorsal (*supine*, en anglais) et la position décubitus latéral gauche (*left lateral decubitus*, en anglais). Dans cette étude menée chez 20 femmes présentant une grossesse physiologique entre 34 et 38 SA, des séquences IRM d'imagerie de flux par contraste de phase des artères iliaques internes (côté maternel) et de la veine ombilicale (côté fœtal) ont également été réalisées en complément de la technique DECIDE pour avoir une vision complète de la perfusion utéro-placentaire. Une synthèse schématique des résultats est présentée en **Figure 57**.

Les résultats issus de l'IRM par contraste de phase montrent une diminution significative du flux sanguin dans les artères iliaques internes gauche et droite dans la position décubitus dorsal par rapport à la position décubitus latéral gauche. Les résultats ne montrent pas de différence significative concernant le flux sanguin dans la veine ombilicale. Les résultats issus de la technique DECIDE montrent une diminution significative de l'indice de flux placentaire (qui correspond au produit du coefficient de diffusion D et de la saturation fœtale en oxygène FO_2) dans la position décubitus dorsal par rapport à la position décubitus latéral gauche. En résumé, pour une position en décubitus dorsal par rapport à une position en décubitus latéral gauche, une diminution significative de la perfusion utéro-placentaire a été observée dans cette étude, associée à une diminution du transfert d'oxygène à travers le placenta. D'autres études ont aussi montré que la position maternelle avait une influence sur les paramètres IRM mesurés, notamment pour le temps de relaxation T2* (qui reflète l'oxygénation placentaire) [204], [205]. Ainsi, la position des participantes dans l'IRM doit être la même entre les deux groupes de l'étude DIANE afin de pouvoir mener la comparaison sans être biaisé par les considérations précédentes.

Nous avons suivi les recommandations formulées pour la mesure du temps de relaxation T2* du placenta : les participantes seront en position décubitus latérale gauche (inclinaison de 10 à 20°) [143]. Cependant, le tunnel de l'IRM est assez étroit : le diamètre intérieur de l'IRM MAGNETOM Prisma (3T) est de 60cm, avec une dimension réduite dans la hauteur car il faut prendre en compte l'épaisseur de la table. Les participantes étant à un stade avancé de la grossesse au moment de l'examen (entre 30 et 38 SA) et selon leur ressenti, il n'était pas toujours possible pour la participante de s'installer dans cette position dans l'IRM.

Certaines participantes supportant bien la position décubitus dorsal préféraient s'installer de cette manière. La position de la participante sera systématiquement relevée et devra être prise en compte dans l'analyse.

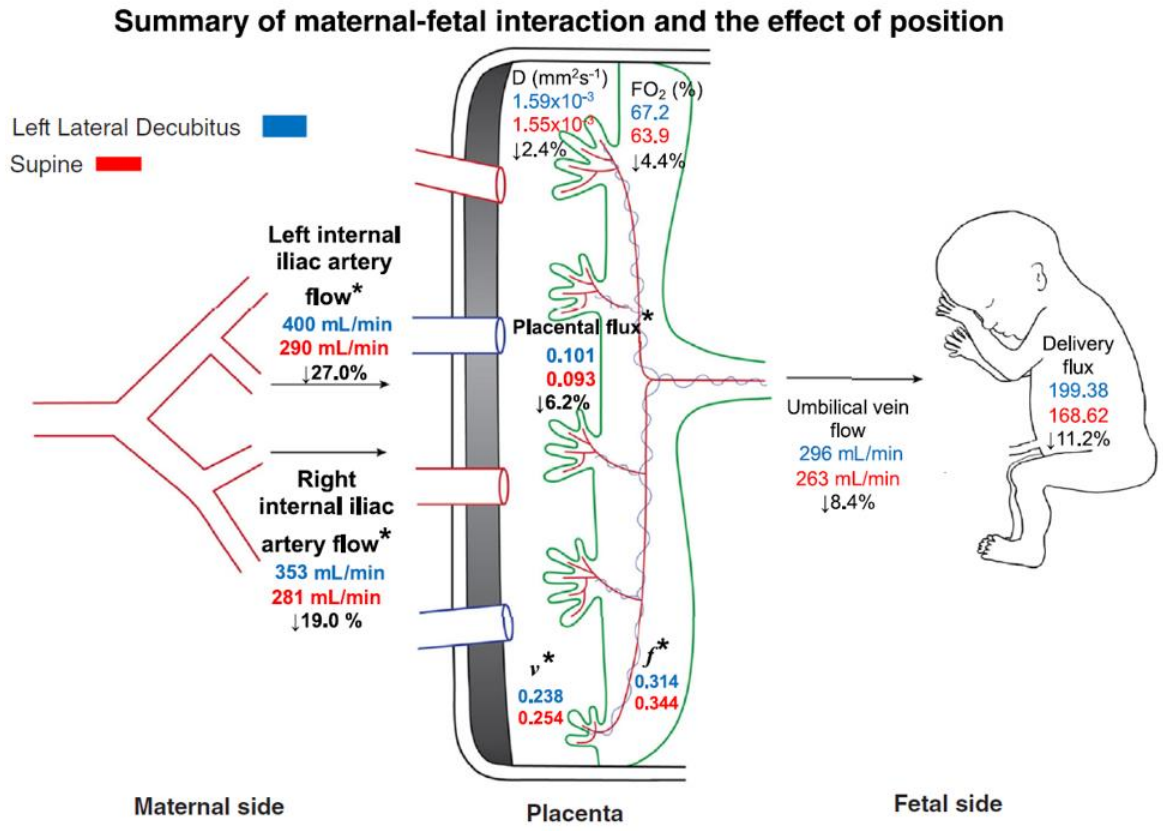


Figure 57 : Différence de la perfusion utéro-placentaire (mesurée par la technique DECIDE) et du flux sanguin dans les artères iliaques internes et dans la veine ombilicale (mesurée par IRM de contraste de phase) entre la position décubitus dorsal (en rouge) et la position décubitus latéral gauche (en bleu). Les paramètres pour lesquels une différence significative entre les 2 positions est observée sont affichés avec un astérisque. Les notations pour la technique DECIDE sont les mêmes que celles introduites dans la section I.2.3.1. Image issue de [203].

De plus, pour le confort de la participante (surtout lorsque la position décubitus dorsal est choisie), la durée dans cette position (et donc le temps d'acquisition IRM effectif) est limitée à 30 minutes au total, toujours d'après les recommandations formulées dans [143]. Pour respecter ce délai, nous proposons de découper le protocole d'acquisition de la manière suivante :

- Environ 10 minutes consacrées à l'imagerie anatomique du placenta (*localizer* + images pondérées T2 dans les 3 plans de coupe qui seront définis dans le paragraphe suivant), permettant de localiser le placenta ainsi que l'interface placenta - myomètre - vessie, et de définir une orientation d'acquisition qu'on fixera pour la suite de l'examen ;

- Environ 20 minutes consacrées à l'imagerie fonctionnelle du placenta (technique IVIM + cartographies T2, T2* et éventuellement T1), dans une orientation qui sera définie à partir des images anatomiques précédemment acquises (voir le détail en Annexe 2).

4) Le quatrième point à mentionner concerne l'orientation des plans de coupe. A la différence de l'IRM cérébrale, il est difficile de définir des plans de coupe de référence pour l'IRM du placenta car la localisation et la disposition de celui-ci dans l'utérus varie d'une grossesse à l'autre. Cependant, les participantes à l'étude DIANE présentent des facteurs de risque de PAS (placenta bas inséré ou couvrant + présence d'une cicatrice utérine liée à un antécédent médical, le plus souvent une césarienne lors d'une précédente grossesse). Dans ce contexte, le placenta sera bas inséré, en regard de la cicatrice utérine, et antérieur dans la majorité des cas. On peut alors envisager de définir des plans de coupe de référence, quitte à éventuellement les ajuster si la localisation et la disposition du placenta ne correspondent pas tout à fait à la description ci-dessus.Lors des 10 premières minutes du protocole consacrées à l'imagerie anatomique du placenta (séquence *single-shot TSE*, ou HASTE chez Siemens, pondération T2), nous proposons de faire l'acquisition des 3 plans de coupe suivant :

- Orientation axiale stricte (AX STRICT T2 HASTE) : orientation axiale dans le référentiel de l'IRM ;
- Orientation sagittale patiente (SAG PATIENTE T2 HASTE) : orientation sagittale dans le référentiel de la patiente (en fonction de sa position dans l'IRM), en prenant le rachis comme axe de symétrie ;
- Orientation oblique placenta (OBL PLACENTA T2 HASTE) : orientation oblique, perpendiculaire à l'interface placenta - myomètre - vessie. Cette orientation est choisie car, comme on l'a dit précédemment, il est important d'avoir une bonne visibilité et un bon contraste au niveau de cette interface dans le contexte de dépistage des PAS.

Dans la mesure du possible, on cherche à réaliser les acquisitions en couvrant l'intégralité du placenta jusqu'en haut de l'utérus, ainsi que la vessie. Pour une illustration de ces différentes orientations, on renvoie le lecteur à l'Annexe 2, qui correspond à la fiche technique à destination des manipulateurs radio, qui décrit le protocole d'acquisition IRM du placenta proposé dans son intégralité.

5) Le cinquième et dernier point à mentionner concerne la gestion des mouvements pendant l'examen IRM. Pour notre part, le placenta étant bas inséré ou couvrant (il s'agit d'un des critères d'inclusion), l'impact des mouvements respiratoires devraient être minimes, et les acquisitions en respiration libre seront privilégiées pour le confort de la participante. La qualité des images sera cependant vérifiée, et une acquisition en apnée de la cartographie T2* notamment pourra être envisagée, comme c'est le cas dans les études [135], [139], [140].

On vérifiera aussi la présence d'éventuels artéfacts liés à des mouvements fœtaux ou à des contractions passagères de l'utérus (contractions de Braxton-Hicks [206], survenant assez fréquemment pendant le 2ème et le 3ème trimestres de la grossesse). Plusieurs études ont d'ailleurs mis en avant que la survenue de contractions de Braxton-Hicks pendant l'examen IRM avait un impact sur les valeurs mesurées de T2* du placenta [204], [207]. Ainsi, la survenue de ce type de contractions pendant l'examen IRM devra aussi être relevée et prise en compte dans l'analyse.

Comme indiqué dans la **section III.1.2**, les 5 premières inclusions de l'étude DIANE étaient dédiées à l'ajustement du protocole d'acquisition IRM du placenta, notamment pour se familiariser avec les spécificités du protocole présentées ci-dessus (en particulier la définition des plans de coupe et la gestion du temps d'acquisition IRM effectif), mais aussi pour ajuster les paramètres d'acquisition des techniques d'IRM quantitatives sélectionnées et la gestion des mouvements pendant l'examen IRM. Ces considérations sont abordées dans les sections suivantes.

III.2.2. Cartographies T2 et T2* du placenta

Cartographie T2

A l'issue de l'étude menée sur fantôme et en région abdomino-pelvienne sur volontaires sains en dehors de la grossesse (voir PARTIE II), les techniques SE-EPI, TSE radiale - SEPG et GRAPPATINI sont ressorties comme de bons candidats pour la quantification du temps de relaxation T2 en région abdomino-pelvienne, avec un temps d'acquisition acceptable pour une utilisation clinique et avec une gestion satisfaisante des mouvements respiratoires.

Pour l'étude DIANE, nous avons opté pour l'utilisation de la technique TSE radiale - SEPG. Contrairement à la technique GRAPPATINI avec laquelle on obtient seulement les cartographies T_2 et S_0 (reconstruction *model-based*, sans repasser par le domaine image), il est possible de générer une image anatomique haute résolution (pondérée T2) à partir du jeu de données complet acquis avec la séquence TSE radiale. Il s'agit d'ailleurs de l'utilisation classique de cette séquence lorsque l'on ne fait pas appel à la reconstruction *Tiered Echo Sharing* et au modèle de *fit* SEPG pour générer la cartographie T2. Dans le contexte de dépistage des PAS, on a vu qu'un amincissement considérable du myomètre pouvait avoir lieu dans la zone *accreta*. Il est alors intéressant d'avoir cette image anatomique haute résolution obtenue à partir de la séquence TSE radiale, afin d'avoir une bonne visibilité au niveau de l'interface placenta - myomètre - vessie.

Cependant, on a vu que la technique TSE radiale - SEPG atteignait ses limites lorsqu'il s'agissait de mesurer des petites valeurs de T2, très certainement du fait de l'utilisation de la reconstruction *Tiered Echo Sharing*. Cette limite de la technique sélectionnée ne devrait pas être un problème majeur dans le cas du placenta, car les valeurs de T2 attendues *in vivo* à 3T (voir **section I.3.3),** même en fin de grossesse, sont suffisamment élevées. La présence d'artéfacts de *streaking* inhérents à l'utilisation de la trajectoire d'acquisition radiale pourra, quant à elle, être plus problématique, et on veillera à ce que ces artéfacts ne soient pas trop importants au niveau du placenta et à l'interface placenta - myomètre - vessie.

Les 5 premières inclusions de l'étude DIANE ont permis d'ajuster les paramètres d'acquisition IRM, et de les fixer pour le protocole clinique. Les principaux paramètres utilisés sont les suivants :

- $ETL = 18$, mais seules les images reconstruites correspondant aux 16 premiers TE sont utilisées pour le modèle de *fit* SEPG ;
- $\Delta TE = 8{,}96$ms ;
- $TR = 6000$ms, choisi afin de limiter les effets résiduels T1. L'ordre de grandeur des valeurs de T1 attendues dans le placenta à 3T au 3ème trimestre est d'environ 1600 - 1800ms [135] ;
- Acquisition de 396 rayons (*spokes*) pour une interpolation sur une matrice 256x256. Ordre d'acquisition pGA (*pseudo Golden Angle*, **voir section II.1.4**) ;
- Epaisseur de coupe = 5mm ;
- Acquisition en respiration libre ;
- Acquisition entrelacée 2D multi-coupes. Acquisition de 20 coupes afin de conserver un SAR raisonnable, pour un temps d'acquisition de 2min36s. On peut envisager de passer à 40 coupes en 2 concaténations si l'on souhaite une couverture complète du placenta. Le temps d'acquisition est alors doublé (5min12s) ;
- Reconstruction *Tiered Echo Sharing* ;
- Modèle de *fit* SEPG (voir **section II.1.2**).

Cartographie T2*

Pour l'acquisition de la cartographie T2* du placenta, nous nous sommes appuyés sur les recommandations formulées dans l'article de Sørensen et al. [143].
Les 5 premières inclusions de l'étude DIANE ont permis d'ajuster les paramètres d'acquisition IRM, et de les fixer pour le protocole clinique comme on va le décrire ci-après.

Le choix a été fait d'utiliser une séquence 2D MEGE (*Multi Echo Gradient Echo*, séquence FLASH multi-échos chez Siemens). La séquence FLASH correspond à une séquence écho de gradient à l'état d'équilibre avec destruction de l'aimantation transverse résiduelle par *RF spoiling* (comme pour la technique DESPOT1, introduite dans la **section II.1.7**), mais l'acquisition de plusieurs échos est réalisée au sein d'un même TR, d'où l'appellation « multi-échos » (même philosophie que la séquence MESE mais il s'agit d'échos de gradient cette fois-ci).

Deux stratégies d'acquisition pour la cartographie T2* ont été envisagées, une acquisition en respiration libre, et une acquisition en apnée si la qualité des images obtenues en respiration libre n'est pas satisfaisante (voir considérations abordées au point n°5 de la **section III.2.1**).
Les principaux paramètres d'acquisition utilisés sont les suivants :

- $FA = 10°$;
- $TR = 160$ms ;
- $TE = [5:5:50]$ms (10 échos avec un écart inter-échos de 5ms et un mode de lecture monopolaire). L'ordre de grandeur des valeurs de T2* attendues dans le placenta à 3T au 3ème trimestre pour une grossesse physiologique est d'environ 25 - 50ms [137] (corrélation négative du T2* avec l'âge gestationnel, voir **section I.3.3.1**) ;
- GRAPPA ($FA = 2$, avec 24 lignes d'auto-calibration) ;
- Epaisseur de coupe = 8mm ;
- Acquisition entrelacée 2D multi-coupes. En 1 concaténation (acquisition de 3 coupes), et pour $NEX = 1$, le temps d'acquisition est d'environ 12 secondes. On peut donc envisager de faire cette acquisition en 1 apnée. Si l'acquisition en respiration libre offre une qualité d'images satisfaisante, on peut envisager d'augmenter la couverture du placenta en faisant par exemple l'acquisition de 15 coupes (en 5 concaténations), et d'augmenter le SNR en répétant l'acquisition et en moyennant le signal ($NEX = 3$). Le temps d'acquisition est alors de 3 minutes pour la stratégie d'acquisition en respiration libre ;
- *Fit* mono-exponentiel, algorithme LM : $S_{\mathrm{n}} = S_0 . e^{-\frac{TE_n}{T_2^*}}$

III.2.3. Mise en place de la technique IVIM

En ce qui concerne la mise en place de la technique IVIM dans le protocole d'acquisition, deux questions principales ont été abordées :
1) Une question concernant la méthode de *fit* à utiliser ;
2) Une question concernant la direction d'application des gradients d'encodage de diffusion.

1) Méthode de *fit*

En repartant de l'équation (7) présentée dans la **section I.2.3.1** et en intégrant D_{blood} dans D^* pour le compartiment sanguin (contribution de la perfusion sanguine au signal), on obtient l'équation suivante :

$$S(b) = S_0\left[(1-f)e^{-bD} + fe^{-bD^*}\right] \quad (34)$$

Il est intéressant de mentionner que pour le modèle IVIM, le coefficient de pseudo-diffusion D^*, associé au compartiment de perfusion sanguine, est grand devant le coefficient de diffusion D, associé au compartiment de diffusion tissulaire : $D^* \gg D$ (typiquement, il y a un facteur 10 entre ces 2 paramètres [84]). Ainsi, la contribution du compartiment de perfusion sanguine devient négligeable devant la contribution du compartiment de diffusion tissulaire à partir d'une valeur seuil de *b-value*, nommée b_{seuil} [en s/mm²]. Ces considérations sont illustrées de manière schématique en **Figure 58**.

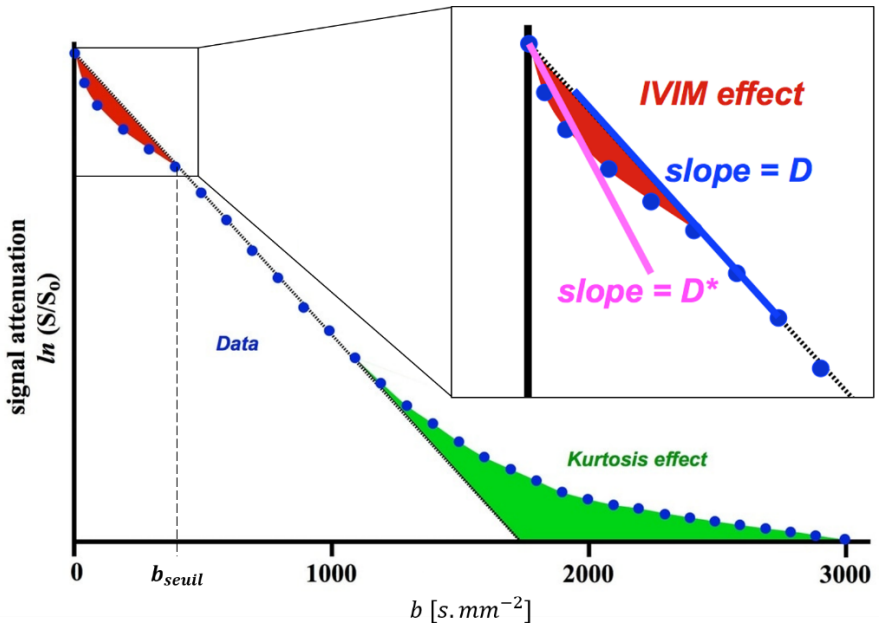


Figure 58 : Illustration schématique de la valeur b_{seuil} [en s/mm²] à partir de laquelle les effets liés à la perfusion deviennent négligeables. A partir d'images issue de [208].

A partir de cette hypothèse, une version simplifiée du modèle peut être proposée :

$$S(b) = S_0\Big((1-f)e^{-bD} + f\delta(b)\Big) \tag{35}$$

Avec δ la « fonction delta de Dirac ». Dit autrement, l'**équation** (35) équivaut à :

$$S(b) = \begin{cases} S_0 & b = 0 \\ S_0(1-f)e^{-bD} & b \geq b_{seuil} \end{cases} \tag{36}$$

Ainsi, pour $b \geq b_{seuil}$ et en introduisant le paramètre $S_0' = S_0(1-f)$, on peut obtenir les paramètre D et S_0' par régression linéaire :

$$ln\big(S(b)\big) = -D.b + ln(S_0') \tag{37}$$

Ensuite, à partir du signal S_0 mesuré pour b = 0 s/mm² et du paramètre S_0' obtenu à partir de l'**équation** (37), on peut calculer la fraction de perfusion :

$$f = \frac{S_0 - S_0'}{S_0} \tag{38}$$

Enfin, en utilisant les valeurs obtenues de D et f grâce aux équations (37) et (38) respectivement, on peut remonter au paramètre D^* en faisant le *fit* pour toutes les *b-values* d'après l'équation du modèle complet (34). On appelle cette méthode de *fit* l'approche « multi-étapes ».
La difficulté avec cette méthode repose dans la définition de la valeur b_{seuil} à partir de laquelle les effets liés à la perfusion sont supposés négligeables et qui est dépendante du tissu d'intérêt. Pour le lobe droit du foie, il a été montré qu'une valeur $b_{seuil} = 20\ s.mm^{-2}$ était optimale [209]. De manière plus générale, Wurnig et al. ont proposé un algorithme permettant de calculer la valeur optimale de b_{seuil} [209], permettant ainsi de s'affranchir du caractère organe-dépendant de cette méthode.

Une autre méthode consiste à faire un *fit* non-linéaire en une seule étape à partir du modèle complet à 3 paramètres (f, D et D^*) décrit par l'**équation** (34). On appelle cette méthode l'approche « *fit* non-linéaire à 3 paramètres ».

Afin de comparer ces deux approches et de déterminer celle qui sera retenue pour l'analyse finale, une étude de répétabilité (*test / re-test*) a été menée en région abdomino-pelvienne chez un volontaire sain en dehors de la grossesse, avec les paramètres d'acquisition suivants :

- Acquisition *single-shot* SE-EPI avec gradients d'encodage de diffusion ;
- Acquisition entrelacée 2D multi-coupes ;
- $TR = 5000$ms ;
- $TE = 59$ms ;
- GRAPPA ($FA = 2$, avec 42 lignes d'auto-calibration) ;
- 3 directions orthogonales d'application des gradients d'encodage de diffusion ;
- Les différentes *b-values* utilisées avec le nombre de NEX correspondant sont affichées dans le **Tableau 5**, et ont été choisies à partir de l'étude de Lemke et al. [210] ;
- Temps d'acquisition de 9min53s ;

b **[s/mm²]**	0	10	20	40	90	100	170	200
NEX	1	2	2	2	2	2	2	2

b **[s/mm²]**	210	240	390	530	620	750	970	1000
NEX	2	2	2	2	4	4	4	4

Tableau 5 : b-values utilisées avec le nombre de NEX correspondant. Pour chaque b-value et chaque NEX, l'acquisition est répétée 3 fois en faisant varier la direction d'encodage de diffusion (3 directions orthogonales), excepté pour b = 0 s/mm² qui correspond à l'acquisition sans application des gradients d'encodage de diffusion.

Entre les deux séries d'acquisition du protocole *test / re-test*, le volontaire est sorti de la machine pendant 5-10 minutes, puis installé de nouveau dans l'IRM.

En **Figure 59**, on peut voir la combinaison des images (moyenne géométrique) pour les 3 directions orthogonales d'application des gradients de diffusion (voir **équation** (6), **section I.2.3.1**), pour différentes b-values, excepté pour b = 0 s/mm² qui correspond à une seule acquisition sans application des gradients d'encodage de diffusion.

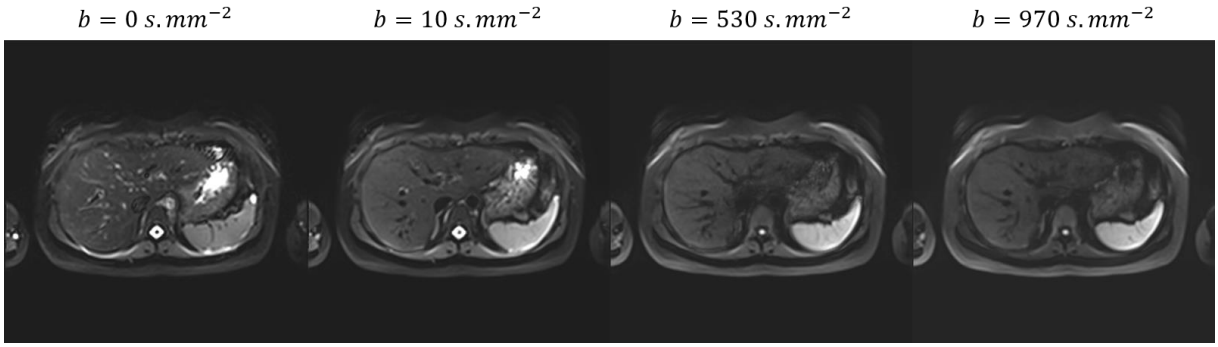


Figure 59 : Combinaison des images (moyenne géométrique) pour les 3 directions orthogonales d'application des gradients de diffusion, pour 4 b-values différentes.

Les données obtenues avec les paramètres d'acquisition présentés ci-dessus, ont été post-traitées avec la *toolbox MR Body Diffusion* de Siemens avec les 2 méthodes de *fit* introduites précédemment. En **Figure 60**, on peut voir les cartographies des paramètres D, f et D^* du modèle IVIM obtenues avec la méthode de *fit* « multi-étapes » sur la ligne du haut et avec la méthode de *fit* non-linéaire à 3 paramètres sur la ligne du bas.

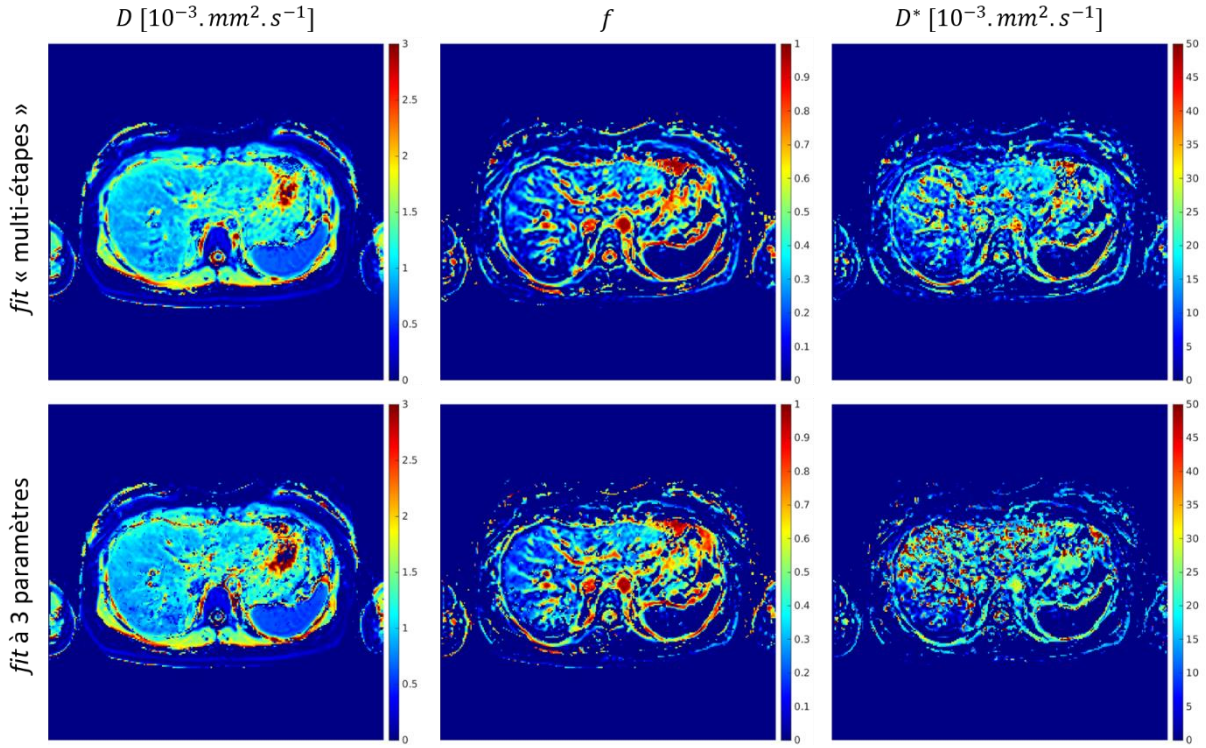


Figure 60 : Cartographies des paramètres D, f et D^* du modèle IVIM obtenues chez un volontaire sain en région abdomino-pelvienne avec la méthode de fit « multi-étapes » sur la ligne du haut et avec la méthode de fit non-linéaire à 3 paramètres sur la ligne du bas.

Les paramètres sont mesurés dans une ROI définie manuellement dans le foie en veillant à éviter les gros vaisseaux. La ROI est tracée à partir de l'image S_0, c'est-à-dire l'image obtenue sans application des gradients de diffusion (*b-value* nulle). Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 6**.

	$D\ [10^{-3}.mm^2.s^{-1}]$		f		$D^*\ [10^{-3}.mm^2.s^{-1}]$	
	test	*re-test*	*test*	*re-test*	*test*	*re-test*
Approche multi-étapes	$0{,}95 \pm 0{,}06$	$0{,}95 \pm 0{,}14$	$0{,}10 \pm 0{,}09$	$0{,}21 \pm 0{,}13$	$6{,}95 \pm 7{,}14$	$17{,}98 \pm 8{,}93$
***Fit* non-linéaire à 3 paramètres**	$0{,}94 \pm 0{,}09$	$0{,}93 \pm 0{,}19$	$0{,}09 \pm 0{,}11$	$0{,}23 \pm 0{,}13$	$7{,}71 \pm 12{,}90$	$29{,}66 \pm 25{,}96$

Tableau 6 : Valeurs des paramètres D, f et D^* mesurées dans la ROI (moyenne $\pm$ écart-type) positionnée dans le foie chez un volontaire sain pour une session de test / re-test. Comparaison des méthodes de fit « multi-étapes » et fit non-linéaire à 3 paramètres.

En inspectant visuellement les cartographies en **Figure 60**, et en regardant l'écart-type des valeurs dans la ROI pour les différents paramètres mesurés (**Tableau 6**), la méthode de *fit* « multi-étapes » apparaît comme étant plus robuste que la méthode de *fit* non-linéaire à 3 paramètres. Elle est aussi moins coûteuse en termes de temps de calcul. L'étude de *test / re-test* montre que la répétabilité des mesures entre les deux acquisitions n'est pas excellente pour les 2 approches de *fit*, notamment lorsqu'il s'agit des paramètres f et D^*. Cela peut être en partie dû au fait que la mesure ne soit pas réalisée tout à fait au même endroit entre les 2 acquisitions.

Pour la suite, on privilégiera l'approche de *fit* « multi-étapes ». Il serait intéressant également d'envisager des approches bayésiennes [211], [212]. Ces approches semblent effectivement prometteuses pour le modèle IVIM, notamment concernant le coefficient de pseudo-diffusion D^* dont la mesure est délicate. Elles présentent l'avantage de ne pas être contraintes par des paramètres définis par l'utilisateur, à la différence de l'approche « multi-étapes » avec la valeur b_{seuil} à définir.

2) Direction d'application des gradients d'encodage de diffusion

Comme souligné dans la **section I.2.3.1**, une solution pour s'affranchir de la dépendance de la mesure à la direction d'application des gradients de diffusion est de faire une acquisition sans application des gradients de diffusion (*b-value* nulle), et 3 acquisitions avec application respective des gradients de diffusion dans 3 directions orthogonales, par exemple les directions (Ox), (Oy) et (Oz), pour les différentes *b-value* d'intérêt. Cependant, cela conduit à des temps d'acquisition assez longs (près de 10 minutes pour l'exemple précédent en région abdomino-pelvienne chez un volontaire sain).

Une des approches envisageables pour réduire le temps d'acquisition consiste à faire une seule acquisition avec l'application simultanée des gradients d'encodage de diffusion dans les 3 directions orthogonales (Ox), (Oy) et (Oz), ce qui résulte en une direction d'encodage de diffusion dite « diagonale 3D » (diagonale d'un cube).
On passe alors d'un temps d'acquisition de 9min53s pour le mode d'encodage de diffusion « orthogonal » à un temps d'acquisition de 3min33s pour le mode d'encodage de diffusion « diagonale 3D ».

Lors de la même session de *test / re-test* menée chez un volontaire sain en dehors de la grossesse, la comparaison de ces deux stratégies d'acquisition a été réalisée. Les paramètres d'acquisition utilisés sont les mêmes que ceux mentionnés au-dessus pour l'étude des différents modèles de *fit*. Les résultats obtenus avec la méthode « multi-étapes » pour le mode d'encodage de diffusion « orthogonal » et pour le mode d'encodage de diffusion « diagonale 3D » sont présentés dans le **Tableau 7**.

	$\boldsymbol{D}$ $[\mathbf{10^{-3}}.\boldsymbol{mm^2}.\boldsymbol{s^{-1}}]$		$\boldsymbol{f}$		$\boldsymbol{D^*}$ $[\mathbf{10^{-3}}.\boldsymbol{mm^2}.\boldsymbol{s^{-1}}]$	
	test	*re-test*	*test*	*re-test*	*test*	*re-test*
Mode orthogonal	$0{,}95 \pm 0{,}06$	$0{,}95 \pm 0{,}14$	$0{,}10 \pm 0{,}09$	$0{,}21 \pm 0{,}13$	$6{,}95 \pm 7{,}14$	$17{,}98 \pm 8{,}93$
Mode diagonale 3D	$0{,}92 \pm 0{,}07$	$0{,}93 \pm 0{,}08$	$0{,}09 \pm 0{,}07$	$0{,}15 \pm 0{,}11$	$10{,}55 \pm 8{,}25$	$10{,}34 \pm 8{,}16$

Tableau 7 : Valeurs des paramètres D, f et D^* mesurées dans la ROI (moyenne $\pm$ écart-type) définie dans le foie chez un volontaire sain lors de la session de test / re-test. Comparaison du mode d'encodage de diffusion « orthogonal » et du mode d'encodage de diffusion « diagonale 3D », pour la méthode de fit « multi-étapes ».

D'après les résultats résumés dans le **Tableau 7**, le mode d'encodage de diffusion pour la technique IVIM a une influence sur les valeurs mesurées, notamment pour les paramètres f et D^*. En effet, même si les gradients d'encodage de diffusion sont appliqués simultanément dans 3 directions orthogonales (mode d'encodage de diffusion « diagonale 3D »), cela résulte malgré tout en un encodage unidirectionnel dont l'information issue du post-traitement est différente de l'information obtenue à partir d'un jeu de données multidirectionnel.

Pour la suite, on privilégiera donc le mode d'encodage de diffusion « orthogonal » (3 directions orthogonales d'application des gradients d'encodage de diffusion), même si le temps d'acquisition est plus long. En effet, dans le cas de l'IRM du placenta, la position de la mère n'est pas toujours la même dans l'IRM et la position du placenta n'est pas toujours la même dans l'utérus. Ainsi, l'application des gradients de diffusion dans 3 directions

orthogonales est d'autant plus nécessaire ici pour s'affranchir de la dépendance de la mesure à la direction d'encodage de diffusion.

Pour la technique IVIM appliquée au placenta dans le protocole clinique DIANE, nous avons finalement fixer les paramètres d'acquisition de la manière suivante :

- Acquisition *single-shot* SE-EPI avec gradients d'encodage de diffusion ;
- Acquisition entrelacée 2D multi-coupes ;
- $TR = 6000$ms ;
- $TE = 60$ms ;
- GRAPPA ($FA = 2$, avec 42 lignes d'auto-calibration) ;
- 3 directions orthogonales d'application des gradients d'encodage de diffusion ;
- Les différentes b-values utilisées avec le nombre de NEX correspondant sont affichées dans le **Tableau 8**. Elles ont été choisies à partir de recommandations générales sur l'optimisation de la distribution des *b-values* pour la technique IVIM, formulées en [210], et à partir de l'étude de Siauve et al. [93] ;
- Temps d'acquisition de 6min29s ;
- Méthode de *fit* « multi-étapes » présentée au début de la **section III.2.3**.

***b* [s/mm²]**	0	15	45	80	115	205	245	345	470	700	1000
NEX	1	1	1	1	1	2	2	2	2	4	4

Tableau 8 : b-values utilisées pour la technique IVIM appliquée au placenta avec le nombre de NEX correspondant. Pour chaque b-value et chaque NEX, l'acquisition est répétée 3 fois en faisant varier la direction d'encodage de diffusion (3 directions orthogonales), excepté pour b = 0 s/mm² qui correspond à l'acquisition sans application des gradients d'encodage de diffusion.

Chapitre 3 : Résultats préliminaires de l'étude DIANE

Rappelons quelques éléments chronologiques concernant le protocole clinique DIANE : la soumission du dossier au CPP et à l'ANSM a été réalisée le 04/11/2019, l'autorisation de l'ANSM a été obtenue le 03/02/2020, et l'avis favorable du CPP (CPP Ile de France II) a été obtenu le 12/06/2020. Il s'agit là d'un délai de traitement particulièrement long, qui s'explique en partie du fait de la crise sanitaire qui démarra début 2020.

Après cela, la mise en place de l'étude a pu avoir lieu (le 22/06/2020), et l'examen IRM pour la première participante s'est déroulé le 08/01/2021. Là encore le délai entre la mise en place et la première inclusion est une conséquence directe du contexte sanitaire. Actuellement (octobre 2021), les 5 premières inclusions dédiées à l'ajustement du protocole d'acquisition IRM ont eu lieu et ont permis de fixer le protocole d'acquisition IRM du placenta (voir Chapitre 2), dont on cherche à évaluer la performance diagnostique pour le dépistage des PAS dans le cadre du protocole clinique DIANE. En plus de ces 5 premières inclusions, 6 volontaires ont participé à l'étude DIANE. Cependant, comme on l'a vu dans la **section III.1.2**, l'inclusion dans l'étude de 71 participantes au total a été prévue par la méthodologiste du CIC-IT de Nancy. Ainsi, il n'est pas envisageable de mener une analyse avancée sur les données actuellement acquises. C'est pourquoi nous nous limiterons dans ce dernier chapitre à présenter un jeu de données obtenu chez une participante. L'objectif est de s'assurer de la qualité des images et des cartographies obtenues, et que les ordres de grandeurs des différents paramètres d'intérêt sont en accord avec la littérature.

Tout d'abord, on peut voir en **Figure 61** une image anatomique (pondérée T2) obtenue avec la séquence HASTE chez une participante, avec une orientation « sagittale patiente » (voir **section III.2.1**). On y voit le fœtus, le placenta et la vessie notamment.
La qualité de l'image est satisfaisante : il n'y a pas d'artéfacts liés aux mouvements maternels ou fœtaux, et l'interface placenta – myomètre – vessie est visible. Cependant, puisqu'on utilise des antennes de surface pour la réception (antennes abdomen - 18 canaux et rachis - 32 canaux), on remarque une baisse de SNR au centre de la coupe. Dans notre cas, puisque les participantes à l'étude DIANE présentent des facteurs de risque de PAS (voir **section III.2.1**), le placenta sera bas inséré et antérieur dans la majorité des cas (et donc assez proche de l'antenne de surface), ce qui minimise l'impact de ce phénomène.
L'orientation « sagittale patiente » a été conservée pour la seconde partie du protocole d'acquisition consacrée aux techniques d'IRM quantitative (IVIM, cartographies T2 et T2*).

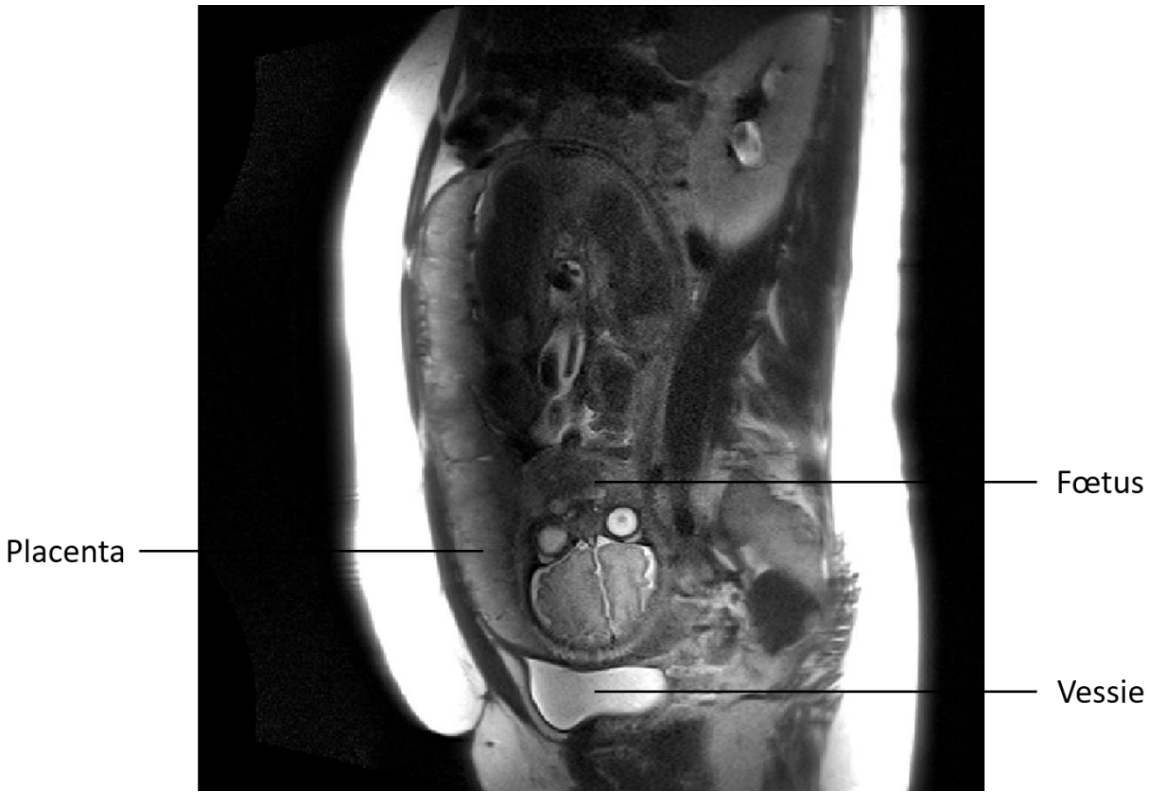


Figure 61 : Image anatomique (pondérée T2) obtenue avec la séquence HASTE dans une orientation « sagittale patiente ». On peut voir le fœtus, le placenta et la vessie notamment.

En **Figure 62**, on peut voir les cartographies des temps de relaxation T2 et T2*. Les valeurs mesurées de T2 (respectivement T2*) sont superposées sur une image brute pondérée T2 (respectivement T2*) ayant servi à générer les cartographies. L'image brute pondérée T2 correspond à l'image obtenue à partir du jeu de données complet acquis avec la séquence TSE radiale. L'image brute pondérée T2* correspond au 3ème TE de la séquence MEGE, qui offre un assez bon contraste. Une ROI couvrant le placenta est définie manuellement sur la coupe d'intérêt pour la mesure des temps de relaxation T2 et T2*. Les valeurs obtenues ($T_2 = 111{,}43 \pm 20{,}54\ ms$ et $T_2^* = 28{,}25 \pm 57{,}95\ ms$) apparaissent dans le **Tableau 9**. Les ordres de grandeur sont en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature pour des mesures *in vivo* à 3T en fin de grossesse ([137], [142] pour T2* et [146], [148] pour T2, mais les études ont essentiellement été menées à 1,5T). Néanmoins, les valeurs de T2 obtenues semblent un peu élevées pour une fin de grossesse. Cela peut être dû à la méthode de mesure utilisée (technique TSE radiale - SEPG). On remarque une grande hétérogénéité des valeurs sur la ROI couvrant le placenta, qui reflète la nature hétérogène du placenta (versant fœtal et versant maternel entre autres), d'où l'importance de générer des cartographies, notamment dans le contexte de dépistage des PAS où la fonction placentaire n'est peut-être altérée que de manière locale.

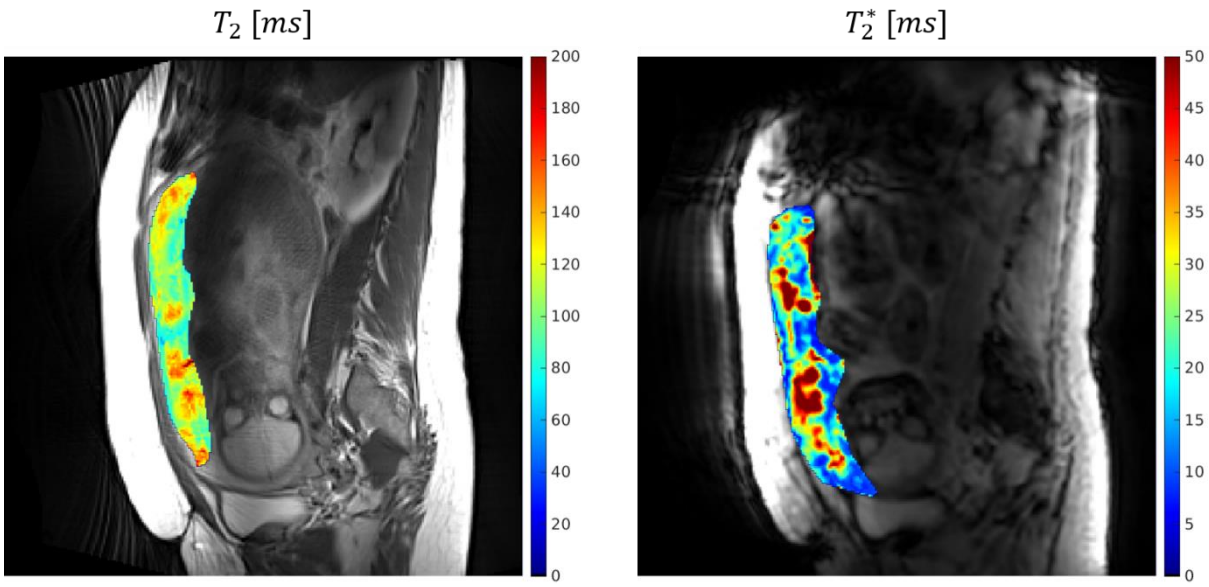


Figure 62 : Cartographies des temps de relaxation T2 et T2. Les valeurs mesurées de T2 (respectivement T2*) dans une ROI couvrant le placenta sont superposées sur une image brute pondérée T2 (respectivement T2*).*

Enfin, on peut voir en **Figure 63** les cartographies des paramètres D, f et D^* du modèle IVIM. Les valeurs de ces paramètres sont superposées sur l'image S_0, qui correspond à l'acquisition sans application des gradients d'encodage de diffusion (b = 0 s/mm²). De nouveau, une ROI couvrant le placenta est définie manuellement sur la coupe d'intérêt. Les valeurs obtenues ($D = 1{,}63 \pm 0{,}42.10^{-3}\ mm^2.s^{-1}$, $f = 0{,}22 \pm 0{,}13$ et $D^* = 18{,}74 \pm 20{,}69.10^{-3}\ mm^2.s^{-1}$) apparaissent également dans le **Tableau 9**. Les ordres de grandeur sont en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature [96], [98].

$\boldsymbol{T_2}$ $[\boldsymbol{ms}]$	$\boldsymbol{T_2^*}$ $[\boldsymbol{ms}]$	$\boldsymbol{D}$ $[\boldsymbol{10^{-3}.mm^2.s^{-1}}]$	$\boldsymbol{f}$	$\boldsymbol{D^*}$ $[\boldsymbol{10^{-3}.mm^2.s^{-1}}]$
$111{,}43 \pm 20{,}54$	$28{,}25 \pm 57{,}95$	$1{,}63 \pm 0{,}42$	$0{,}22 \pm 0{,}13$	$18{,}74 \pm 20{,}69$

Tableau 9 : Valeurs des paramètres d'intérêt (moyenne $\pm$ écart-type) mesurées dans la ROI couvrant le placenta, définie sur les figures précédentes.

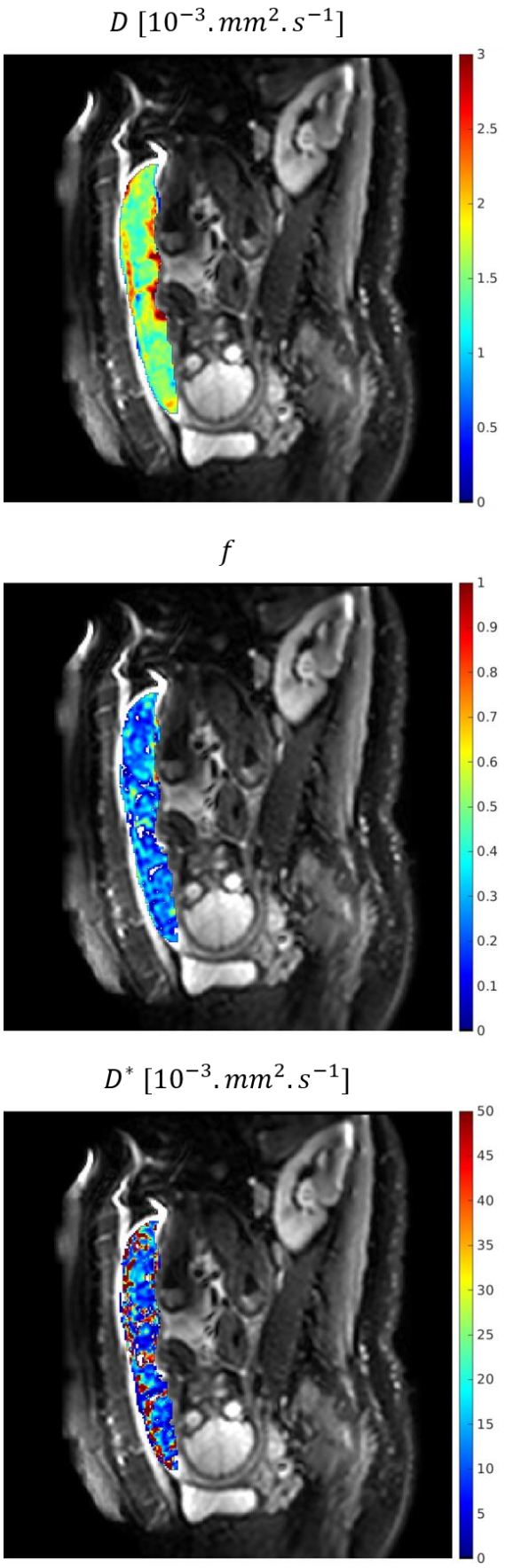


Figure 63 : Cartographies des paramètres D, f et D^* du modèle IVIM. Les valeurs mesurées de ces paramètres dans une ROI couvrant le placenta sont superposées sur l'image S_0 (b = 0 s/mm²).

Pour résumé, comme annoncé en début de ce chapitre, il n'est pas envisageable de mener une analyse avancée sur les données actuellement acquises. En effet, il y a eu un retard au démarrage du protocole, s'expliquant en partie du fait de la crise sanitaire qui démarra début 2020. Ainsi, nous avons à disposition seulement les jeux de données des 6 premières participantes, en dehors des jeux de données incomplets pour les 5 premières participantes dont l'objectif était l'ajustement des paramètres du protocole d'acquisition IRM. Il n'est donc pas envisageable de mener une comparaison des valeurs des différents paramètres IRM entre le groupe « Grossesses avec PAS » et le groupe « Grossesses contrôles - absence de PAS » sur les données actuellement acquises.

Néanmoins, rappelons que l'objectif principal de la thèse était la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM du placenta adapté au dépistage des PAS, et c'est bien ce qui a été présenté ici. On peut quand même soulever plusieurs limites du protocole d'acquisition IRM proposé. Tout d'abord, il y avait la présence d'artéfacts de mouvements pour quelques participantes, rendant les jeux de données difficilement exploitables dans certains cas. Il y a aussi un SNR réduit au centre des coupes, lié à l'utilisation d'antennes de surface pour la réception, mais qui n'est pas forcément critique dans notre cas puisque les participantes présentent des facteurs de risque de PAS correspondant à un placenta bas inséré et antérieur dans la majorité des cas. On peut aussi mentionner que l'émission des RF en mode CP à 3T, permettant d'éviter des distributions spatiales de SAR non favorables pour le fœtus, implique une moins bonne homogénéité du champ B_1^+. Il faudra veiller aussi à prendre en compte dans l'analyse la position de la participante dans l'IRM, ainsi que la survenue éventuelle de contractions de Braxton-Hicks pendant l'examen IRM. Enfin, nous n'avons pas abordé ici la question de la suppression de graisse dans les images. Sur les images anatomiques notamment, cela serait intéressant d'utiliser une technique de suppression de graisse afin d'avoir une meilleure dynamique de signal au sein de l'image, et donc un meilleur rendu visuel.

Ces résultats préliminaires obtenus chez une participante de l'étude DIANE sont encourageants concernant le bon déroulé du protocole clinique. Les données acquises sont majoritairement exploitables sur les 6 premiers jeux de données obtenus pour le moment. Les acquisitions sont réalisées dans le temps imparti (temps d'acquisition IRM effectif limité à 30 minutes) et dans de bonnes conditions de *safety* IRM pour les participantes. Le protocole d'acquisition IRM du placenta proposé devrait ainsi permettre de répondre aux objectifs du protocole définis dans la **section III.1.3.** C'est sur ces résultats préliminaires que s'achève ce chapitre et cette thèse.

Conclusions et perspectives

Tout d'abord, rappelons le point de départ de ces travaux. Dans une démarche d'harmonisation des pratiques en matière de dépistage des PAS ou troubles du spectre du placenta accreta, l'IS-PAS (*International Society for Placenta Accreta Spectrum*) a proposé une définition de critères échographiques standards [4], ainsi que de critères IRM standards relatifs aux PAS, reposant sur des images anatomiques [5]. Néanmoins, l'amélioration de la performance diagnostique de l'IRM pour le dépistage de ces pathologies de la grossesse est nécessaire au regard des enjeux pour la mère mais aussi pour le bébé. L'apport de l'IRM en complément de l'échographie est encore au cœur des discussions et fait débat, les deux modalités d'imagerie présentant des performances diagnostiques voisines [8]–[10].

Deux grands axes de recherche ont alors émergé dans la perspective d'améliorer la performance diagnostique de l'IRM pour le dépistage des PAS. Le premier axe repose sur la radiomique (en anglais, *radiomics*) [213]–[215], qui consiste en l'extraction d'un grand nombre de paramètres ou *features*, qui ne sont pas forcément visibles à l'œil nu et qui pourraient apporter une information supplémentaire, éventuellement décisive dans le diagnostic. Ces *features* sont extraits à partir d'images IRM anatomiques classiques (pondération T2 et T1), comme celles mentionnées ci-dessus. L'ajout des *features* les plus pertinents aux critères IRM visuels proposés par l'IS-PAS conduirait potentiellement à une amélioration de la performance diagnostique de l'IRM pour le dépistage des PAS. Le deuxième axe repose sur l'IRM quantitative, et en particulier sur des techniques pouvant délivrer des marqueurs plus ou moins directs de la perfusion et/ou l'oxygénation placentaire, sans recourir à l'injection de produit de contraste (non recommandée pendant la grossesse). Ce deuxième axe de recherche (IRM quantitative) est assez bien développé pour d'autres pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires telles que le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) et la Pré-éclampsie (PE). Il commence à émerger pour le dépistage des PAS, en particulier avec des premières applications de la technique IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*) au placenta [96]–[98].

Les travaux de cette thèse s'inscrivent dans le deuxième axe de recherche mentionné. Ils avaient pour objectif principal la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM du placenta approprié dans le contexte de dépistage des PAS, afin que sa performance diagnostique puisse être évaluée dans le cadre du protocole clinique DIANE, mis en place par le CIC-IT de Nancy.

Le projet de recherche a alors été découpé en plusieurs étapes pour répondre à cet objectif.

La première étape, abordée à la fin de la partie I dans la **section I.3.3.2**, a été l'analyse de données précliniques, obtenues chez la lapine gestante dans le cadre du protocole IMPALA, mis en place par le CIC-IT de Nancy. Cette étude préliminaire a permis de mettre en avant que la diminution du temps de relaxation T2* du placenta avec l'âge gestationnel serait liée à une diminution à la fois du temps de relaxation T2 et du temps de relaxation T2', correspondant à des modifications structurelles du placenta (reflétées par le T2), ainsi que des modifications d'oxygénation placentaire (reflétées plutôt par le T2') se produisant pendant une grossesse physiologique. Ainsi, la mesure des temps de relaxation T2 et T2' du placenta plutôt que du temps de relaxation T2* uniquement pourrait s'avérer intéressante pour dissocier ces deux effets. Un autre axe de recherche qui n'a pas pu être véritablement développé pendant la thèse pourrait alors s'articuler autour du développement d'une technique IRM permettant la quantification simultanée des temps de relaxation T2 / T2* / T2' du placenta *in vivo*. On reviendra sur ce point dans le paragraphe concernant les perspectives envisageables suite aux travaux de recherche menés pendant ce doctorat. Cette étude préliminaire présentait des limites, notamment le petit effectif (n = 5 placentas), et le suivi sur seulement deux âges gestationnels différents (AG = 21 jours et AG = 28 jours). Ces résultats ont besoin d'être confirmés avec une étude de plus grande envergure, ce qui peut constituer une autre perspective de travail. Enfin, ces données préliminaires ont permis de soulever des questions concernant la technique de mesure du temps de relaxation T2 car les images acquises avec la séquence MESE (*Multi Echo Spin Echo*) étaient fortement corrompues par des artéfacts de mouvements respiratoires. De plus, la technique de mesure du T2 utilisée dans ces premiers travaux reposait sur l'acquisition d'images avec la séquence MESE et sur un modèle de *fit* de décroissance mono-exponentielle, ce qui conduisait à des valeurs de T2 surestimées.

La deuxième étape, qui constitue la PARTIE II de cette thèse, a pour point de départ les questions soulevées par l'étude précédente sur la mesure du T2. En effet, d'importantes disparités concernant les valeurs de T2 obtenues existent en fonction de la technique de mesure utilisée [159], et cela peut s'avérer particulièrement marqué pour une application en région abdomino-pelvienne. Cette deuxième étape a alors consisté en une étude sur fantôme et une étude sur volontaires sains hors grossesse (protocole clinique METHODO du CIC-IT de Nancy), ayant pour but la comparaison de différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne pour une utilisation clinique. Les différentes techniques incorporées à l'étude ont été sélectionnées selon deux considérations principales : un temps d'acquisition acceptable pour une utilisation clinique et une gestion correcte des mouvements respiratoires. Parmi les techniques sélectionnées dans cette étude comparative, les techniques SE-EPI, TSE radiale - SEPG et GRAPPATINI sont apparues comme de bons candidats éventuels pour une utilisation dans le protocole d'acquisition IRM du placenta proposé dans le contexte de dépistage des PAS, qui sera abordé dans la troisième étape.

D'autres techniques de mesure du T2 auraient pu être intégrées à l'étude comparative. Là aussi on reviendra sur ce point dans le paragraphe concernant les perspectives suites à ces travaux.

La troisième étape, abordée dans la PARTIE II de cette thèse, a été la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM pour l'imagerie du placenta dédié au contexte des PAS, qui s'inscrit dans le deuxième grand axe de recherche (IRM quantitative) mentionné au début de cette section de conclusion. Tout d'abord, il a été question des spécificités du protocole d'acquisition liées au contexte d'IRM à 3T chez la femme enceinte présentant des facteurs de risque de PAS, avec notamment les considérations spécifiques suivantes :

- considérations de *safety* IRM ;
- position de la participante dans l'IRM et son influence sur les marqueurs indirects de perfusion / oxygénation placentaire qu'on cherche à mesurer ;
- temps d'acquisition effectif limité à 30min ;
- orientation des plans de coupe ;
- mouvements maternels et fœtaux pendant l'examen.

Le protocole d'acquisition IRM du placenta proposé repose sur la technique IVIM et sur les cartographies des temps de relaxation T2 et T2*, utilisées comme marqueurs indirects de la fonction placentaire sans injection de produit de contraste. Ici aussi des développements peuvent être envisagés pour améliorer le protocole d'acquisition IRM proposé, et cela constitue d'autres perspectives de travail qui vont être abordées dans le dernier paragraphe.

En conclusion, ces travaux de thèse ont permis la mise en place d'un protocole d'acquisition IRM pour l'imagerie du placenta dédié au contexte des PAS, avec l'acquisition des premières images IRM du placenta au sein du laboratoire IADI. Ce protocole d'acquisition a commencé à être évalué sur les premières participantes de l'étude DIANE. Les résultats préliminaires obtenus chez les six premières participantes sont encourageants concernant le bon déroulé du protocole clinique. Les données acquises sont majoritairement exploitables. Les acquisitions sont réalisées dans le temps imparti (temps d'acquisition IRM effectif limité à 30 minutes) et dans de bonnes conditions de *safety* IRM pour les participantes. Le protocole d'acquisition IRM du placenta proposé devrait ainsi permettre de répondre aux objectifs du protocole clinique DIANE.

Reprenons désormais les différentes perspectives envisageables suite aux travaux de recherche présentés dans cette thèse, qui ont été abordées au fil des paragraphes précédents. A la suite de ces travaux, il serait intéressant de développer au laboratoire les axes de recherche suivant.

Tout d'abord, on pourrait envisager de développer l'axe de recherche sur la radiomique, à partir des images anatomiques obtenues avec la séquence HASTE (pondération T2) dans le protocole d'acquisition proposé. On pourrait également envisager de faire de la super-résolution [216], [217] à partir des images anatomiques obtenues dans les 3 orientations décrites dans le manuscrit, afin d'« augmenter » la résolution spatiale de la zone d'intérêt (notamment l'interface placenta - myomètre - vessie). Cependant, cela pourrait s'avérer difficile car les 3 plans de coupe ne sont pas tout à fait orthogonaux.

On pourrait également envisager le développement de techniques IRM permettant la quantification simultanée des temps de relaxation T2 / T2* / T2' du placenta *in vivo*. Des travaux préliminaires à ce sujet ont démarré pendant la thèse mais n'ont pas pu être véritablement développé. Les approches reposant sur les séquences de type GESFIDE (*Gradient Echo Sampling of FID and Echo*) [150], [151], ou GESSE (*Gradient Echo Sampling of the Spin Echo*) [152], [153], ont retenu notre attention. Nous nous sommes également intéressés à un type de séquence IRM appelé MPME (*Multi-Pathway Multi-Echo*) [155]–[157], brièvement abordé dans ce manuscrit de thèse, avec quelques premiers essais sur fantôme non présentés ici. Enfin, il pourrait être intéressant de s'orienter vers des techniques de MRF (*Magnetic Resonance Fingerptinting*) [218], [219], puisque des travaux ont montré la possibilité de faire une mesure simultanée des temps de relaxation T1, T2 et T2* avec ces approches [220], avec des premiers essais en région abdomino-pelvienne sur le foie [221]. Dans un premier temps, il faudra déjà envisager de générer les cartographies du temps de relaxation T2' du placenta pour les premières participantes du protocole DIANE en ajoutant une étape de recalage entre les séries d'images correspondant aux cartographies T2 et T2*.

D'autres techniques de mesure du T2 présentant un temps d'acquisition acceptable pour une utilisation clinique et une gestion correcte des mouvements respiratoires pourraient être ajoutées à l'étude comparative de la PARTIE II. Une stratégie d'acquisition reposant sur la séquence TGSE (*Turbo Gradient Spin Echo*, chez Siemens, parfois appelée aussi GRASE - *Gradient and Spin Echo*) [222], associée à un modèle de *fit* SEPG, pourrait être très intéressante à évaluer. En effet, la séquence TGSE consiste en une combinaison de la séquence MESE (*Multi Echo Spin Echo*) avec des modules de lecture EPI (*Echo Planar Imaging*) assez courts pour enregistrer les différents échos générés. La séquence TGSE combinant le module de lecture EPI avec les impulsions de refocalisation successives de la séquence MESE, cela conduit à une diminution du temps d'acquisition par rapport à la séquence MESE seule, et les effets liés aux inhomogénéités de champ sont réduits par rapport à la séquence SE-EPI seule.

Enfin, des développements supplémentaires peuvent être envisagés pour améliorer le protocole d'acquisition IRM proposé pour le dépistage des PAS, notamment pour la technique IVIM. Concernant la méthode de *fit*, il serait intéressant d'envisager des approches bayésiennes [211], [212], comme on l'a brièvement abordé dans le manuscrit. En effet, ces approches semblent particulièrement prometteuses pour le modèle IVIM, et présentent l'avantage de ne pas être contraintes par des paramètres définis par l'utilisateur, à la différence de l'approche de *fit* « multi-étapes » nécessitant de déterminer la valeur b_{seuil} à partir de laquelle on considère que la contribution du compartiment de perfusion sanguine devient négligeable devant la contribution du compartiment de diffusion tissulaire.

On pourrait aussi envisager des extensions du modèle IVIM plus adaptées au placenta, comme c'est le cas du modèle DECIDE, brièvement abordé dans ce manuscrit, qui distingue notamment le compartiment sanguin fœtal (circulation rapide dans les villosités) et le compartiment sanguin maternel (circulation lente dans la chambre intervilleuse) [87], [88].

De plus, il serait intéressant de mettre en place un *monitoring* des contractions de Braxton-Hicks, puisque plusieurs études ont mis en avant que leur survenue pendant l'examen IRM avait un impact sur les valeurs mesurées de T2* du placenta notamment [204], [207]. On pourrait envisager d'enregistrer l'activité électrique utérine avec un EHG (Électrohystérogramme) [223], [224] et, avec un traitement du signal adapté, extraire le signal utile en s'affranchissant des artéfacts liés à l'enregistrement dans l'environnement IRM.

Enfin, on pourrait envisager l'utilisation d'antennes de réception flexibles pour être au plus proche du placenta qu'on cherche à imager, afin d'optimiser la qualité des images obtenues [225].

Annexe 1 : Questionnaire sur le ressenti de l'examen IRM

Questionnaire IRM (acceptabilité)

Avant l'examen, comment évalueriez-vous :

1) Votre connaissance sur le **but** de l'examen : ☐ Précise ☐ Vague ☐ Inexistante

2) Votre connaissance sur le **déroulement** de l'examen : ☐ Précise ☐ Vague ☐ Inexistante

3) Votre sentiment concernant la sécurité de votre bébé au cours de l'examen :

   ☐ Serein, l'examen est sans danger pour le bébé
   ☐ Inquiet, crainte pour la sécurité du bébé
   ☐ Anxieux, malgré les informations rassurantes

4) Le niveau d'information reçu sur l'examen : ☐ Suffisant ☐ Insuffisant ☐ Inexistant

5) Votre compréhension de l'information reçue : ☐ Suffisante ☐ Insuffisante

Questionnaire IRM (tolérance)

1) Quelle est votre appréciation générale de l'examen : ☐ Agréable ☐ Tolérable ☐ Désagréable

2) Durant l'examen, avez-vous été gênée par :

La position durant l'examen	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……
L'impossibilité de bouger	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……
Des sensations d'échauffement	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……
Des vibrations	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……
L'étroitesse de l'appareil	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……
Des stimulations périphériques nerveuses	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……
Le bruit	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……
Les consignes sur la respiration	☐ NON	☐ OUI, préciser : ……

3) Avez-vous ressenti de l'anxiété durant cet examen : ☐ NON ☐ OUI

Si oui, quels moyens avez-vous mis en place pour maitriser votre anxiété :

Auto-apaisement	☐ NON	☐ OUI
Diminution spontanée de l'anxiété durant l'examen	☐ NON	☐ OUI
Distraction	☐ NON	☐ OUI
Présence d'un proche	☐ NON	☐ OUI
Méthode alternative à la médication (hypnose, etc.)	☐ NON	☐ OUI, précisez : ……

4) Quelles sont vos suggestions pour améliorer la réalisation de l'examen :

Pas de suggestion	☐ NON	☐ OUI
Raccourcir la durée de l'examen	☐ NON	☐ OUI
Réduire les sensations d'échauffement	☐ NON	☐ OUI
Réduire le bruit	☐ NON	☐ OUI
Avoir une position plus confortable	☐ NON	☐ OUI
Avoir un proche présent	☐ NON	☐ OUI
Être mieux informée avant l'examen	☐ NON	☐ OUI

5) Durant l'examen, votre bébé a-t-il bougé : ☐ Pas du tout ☐ Un peu ☐ Beaucoup

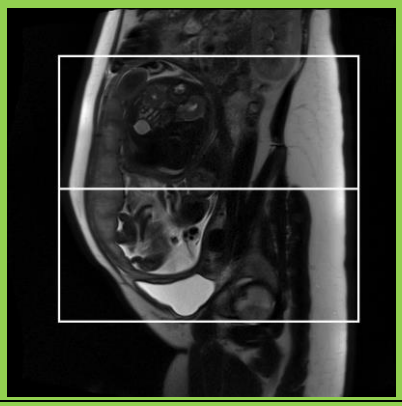
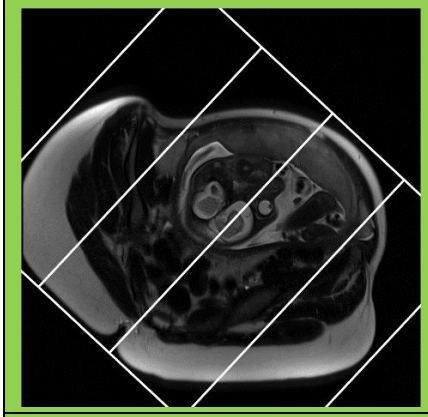
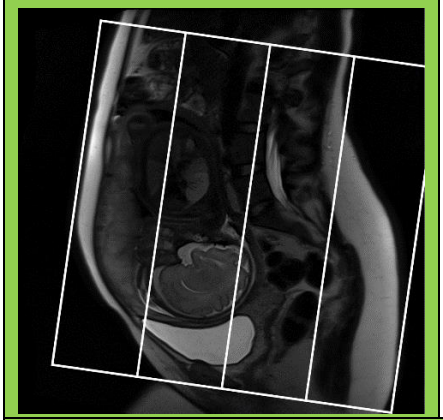
6) Que pensez-vous de l'évaluation du rythme fœtal après l'IRM :

☐ Rassurant
☐ Inquiétant
☐ Inutile

Annexe 2 : Fiche technique – protocole d'acquisition IRM du placenta

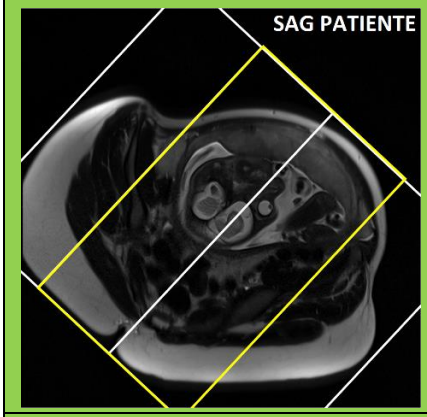
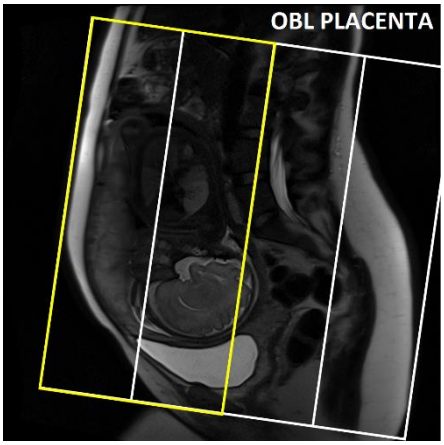
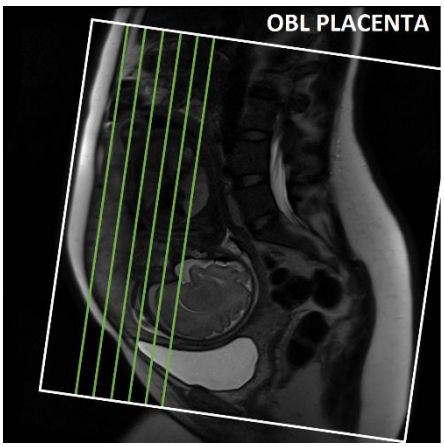
2018-112	DIANE (PRISMA)

Description	Dépistage par Irm des Anomalies d'adhésioN placentairE (DIANE) Patientes présentant des facteurs de risques de PAS (*Placenta Accreta Spectrum disorders*) Etude morphologique et fonctionnelle **Centre :** 01
Accueil patient	**Site pour accueil et compte rendu** : Brabois Adultes **Médecins :** pas de radiologue référent, mettre **J. FELBLINGER** Nom et Prénom du patient avec sa vraie date de naissance – doit faire des étiquettes **Accueil :** 9626 + **secrétaire recherche CIC-IT** **Cotation :** Protocole DIANE
Installation patient	La participante doit avoir la **vessie pleine** pour l'examen. Si ce n'est pas le cas, remettre une bouteille d'eau à la participante. **Pas d'injection** **Position Patient** : Tête en premier, bras le long du corps, position décubitus latéral gauche. Pour le confort de la participante, limiter la durée dans cette position à **30 minutes**. Noter la position de la patiente dans le « document source IRM DIANE ». **Antenne :** Body 18 canaux en réception. ATTENTION, il faudra passer en **mode CP (Circular Polarization)** pour l'antenne d'émission. **Protocole :** CICIT → OBSTETRIQUE → DIANE → Placenta_AAP (version la plus récente)

CICIT / OBSTETRIQUE / DIANE / Placenta_AAP	
LOCA RESPI LIBRE	Repérage 3 plans, en respiration libre permettant de couvrir l'ensemble de la zone à explorer
AX STRICT T2 HASTE TA : 1min20 	Séquence anatomique (pondérée T2 sans FATSAT) en **axial strict** (**orientation transversale**), couvrant l'intégralité du placenta jusqu'en haut de l'utérus + la vessie. Paramètres ajustables : Nbre coupes = 40 (**à ajuster** en fonction du SAR et de la couverture souhaitée) FOV = 40cm x 40cm (**à ajuster**) Veiller à conserver : Epaisseur de coupe = 5mm (avec écart inter-coupe de 20% / 1mm) Résolution *in-plane* native ≤ 1mm x 1mm **Acquisition en respiration libre**
SAG PATIENTE T2 HASTE TA : 1min10 	Séquence anatomique (pondérée T2 sans FATSAT) en **sagittal dans le référentiel de la patiente** (rachis comme axe de symétrie), couvrant l'intégralité du placenta jusqu'en haut de l'utérus + la vessie. Clic-droit → perpendiculaire à l'AX STRICT. Paramètres ajustables : Nbre coupes = 40 (**à ajuster** en fonction du SAR et de la couverture souhaitée) FOV = 40cm x 40cm (**à ajuster**) Veiller à conserver : Epaisseur de coupe = 5mm (avec écart inter-coupe de 20% / 1mm) Résolution *in-plane* native ≤ 1mm x 1mm **Acquisition en respiration libre**
OBL PLACENTA T2 HASTE TA : 1min40 	Séquence anatomique (pondérée T2 sans FATSAT). **Coupe oblique**, perpendiculaire à l'interface vessie/placenta dans la mesure du possible. Clic-droit → perpendiculaire à la SAG PATIENTE. Paramètres ajustables : Nbre coupes = 40 (**à ajuster** en fonction du SAR et de la couverture souhaitée) FOV = 40cm x 40cm (**à ajuster**) Veiller à conserver : Epaisseur de coupe = 5mm (avec écart inter-coupe de 20% / 1mm) Résolution *in-plane* native ≤ 1mm x 1mm **Acquisition en respiration libre**

A partir de l'examen des séquences HASTE, choisir (et fixer) l'orientation qui sera utilisée pour les séquences quantitatives (cartographies) :

- Orientations **sagittale** et oblique (dans un second temps, si on a assez de temps)
- Pour les séquences ne permettant pas une couverture complète du placenta (e.g. TSE Radial), se placer au niveau du bas ventre, en regard de la cicatrice de césarienne (sagittales centrées/rachis et obliques antérieures, cf. schémas ci-dessous).

IVIM TA : 3min	Copier position de la séquence HASTE choisie (i.e. SAG PATIENTE + OBL PLACENTA si on a assez de temps). Séquence SE-EPI avec gradients de diffusion. Au moins 11 b-values. **Acquisition en respiration libre.**
TSE radiale, T2 MAP TA : 3min 	Copier position de la séquence HASTE choisie (i.e. SAG PATIENTE + OBL PLACENTA si on a assez de temps). Couverture limitée pour ne pas dépasser le SAR, se placer au niveau du bas ventre, en regard de la cicatrice de césarienne. Orientations sagittale centrée/rachis et oblique antérieure. **Acquisition en respiration libre.** 
GRE multi TE, T2* MAP **TA : 20s** 	**ATTENTION, passer en mode CP manuellement.** Copier position de la séquence HASTE choisie (i.e. SAG PATIENTE + OBL PLACENTA si on a assez de temps). Orientations sagittale centrée/rachis et oblique antérieure (**6 coupes**). **Acquisition en apnée ?** 
T1 MAP (avec B1 MAP) **TA : 20s + 10s (B1 MAP)**	**ATTENTION, passer en mode CP manuellement.** Copier position de la séquence HASTE choisie (i.e. SAG PATIENTE + OBL PLACENTA si on a assez de temps). **Acquisition en apnée ?**
FACULTATIF (?)	
DESS multi TE, T2*/T2/T2' MAP **TA : 20s**	**ATTENTION, passer en mode CP manuellement.** Copier position de la séquence HASTE choisie. Acquisition en apnée ?
SE-EPI, T2 MAP **TA : 25s * N_TE**	Copier position de la séquence HASTE choisie. Acquisitions multiples en faisant varier le TE (acquisitions liées entre elles). **Acquisition en respiration libre**

FIN EXAMEN	Envoi des images sur **ARCHIMED et dans le PACS.**

Références

[1] G. Kayem et H. Keita, « Prise en charge des placenta praevia et accreta », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 43, nº 10, p. 1142-1160, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jgyn.2014.10.007.

[2] E. Jauniaux, F. Chantraine, R. M. Silver, J. Langhoff-Roos, et for the FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel, « FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 140, nº 3, p. 265-273, mars 2018, doi: 10.1002/ijgo.12407.

[3] M. Morlando *et al.*, « Maternal and neonatal outcomes in planned versus emergency cesarean delivery for placenta accreta spectrum: A multinational database study », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 100, nº S1, p. 41-49, mars 2021, doi: 10.1111/aogs.14120.

[4] S. L. Collins *et al.*, « Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP): Editorial », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 47, nº 3, p. 271-275, mars 2016, doi: 10.1002/uog.14952.

[5] O. Morel *et al.*, « A proposal for standardized magnetic resonance imaging (MRI) descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) – From the International Society for AIP », *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 100, nº 6, p. 319-325, juin 2019, doi: 10.1016/j.diii.2019.02.004.

[6] L. Thurn *et al.*, « Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries », *BJOG: Int J Obstet Gy*, vol. 123, nº 8, p. 1348-1355, juill. 2016, doi: 10.1111/1471-0528.13547.

[7] J. L. Bailit *et al.*, « Morbidly Adherent Placenta Treatments and Outcomes », *Obstetrics & Gynecology*, vol. 125, nº 3, p. 683-689, mars 2015, doi: 10.1097/AOG.0000000000000680.

[8] X. Meng, L. Xie, et W. Song, « Comparing the Diagnostic Value of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Placenta Accreta: A Systematic Review and Meta-analysis », *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 39, nº 11, p. 1958-1965, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.05.017.

[9] P. Balcacer, J. Pahade, M. Spektor, L. Staib, J. A. Copel, et S. McCarthy, « Magnetic Resonance Imaging and Sonography in the Diagnosis of Placental Invasion », *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 35, nº 7, p. 1445-1456, juill. 2016, doi: 10.7863/ultra.15.07040.

[10] F. D'Antonio, C. Iacovella, J. Palacios-Jaraquemada, C. H. Bruno, L. Manzoli, et A. Bhide, « Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 44, nº 1, p. 8-16, juill. 2014, doi: 10.1002/uog.13327.

[11] B. D. Einerson, C. E. Rodriguez, A. M. Kennedy, P. J. Woodward, M. A. Donnelly, et R. M. Silver, « Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 218, n° 6, p. 618.e1-618.e7, juin 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.013.

[12] A. M. Carter, « Animal Models of Human Placentation – A Review », *Placenta*, vol. 28, p. S41-S47, avr. 2007, doi: 10.1016/j.placenta.2006.11.002.

[13] « UE Obstétrique - UNF3S ». http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/1.html (consulté le oct. 07, 2021).

[14] « Cours Embryologie - Médecine Sorbonne Université ». http://www.chups.jussieu.fr/polys/embryo/illus/POLY.Chp.6.2.html (consulté le oct. 07, 2021).

[15] A. M. Carter, « Regulation of maternal placental blood flow », *Placenta*, vol. 20, p. 271-291, janv. 1999, doi: 10.1016/S0143-4004(99)80021-6.

[16] N. Melamed *et al.*, « FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 152, n° S1, p. 3-57, mars 2021, doi: 10.1002/ijgo.13522.

[17] C. C. Lees *et al.*, « ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 56, n° 2, p. 298-312, août 2020, doi: 10.1002/uog.22134.

[18] A. A. Baschat, « Planning management and delivery of the growth-restricted fetus », *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 49, p. 53-65, mai 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009.

[19] C. Vayssière *et al.*, « Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians », *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 193, p. 10-18, oct. 2015, doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.

[20] « Retard de croissance intra-utérin : recommandations pour la pratique clinique – Texte court », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 42, n° 8, p. 1018-1025, déc. 2013, doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.023.

[21] « Recommandation RCIU - Réseau Périnatal Lorrain ». https://www.reseauperinatallorrain.fr/recommandations-rpl/ant%C3%A9natal/ (consulté le oct. 07, 2021).

[22] M. Massoud, M. Duyme, M. Fontanges, et D. Combourieu, « Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège français d'échographie fœtale (CFEF) », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 45, n° 1, p. 80-85, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jgyn.2015.01.006.

[23] M. Albouy-Llaty *et al.*, « Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements: results of the EDEN mother-child cohort », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 38, n° 6, p. 673-680, déc. 2011, doi: 10.1002/uog.9006.

[24] J. Gardosi, A. Chang, B. Kalyan, D. Sahota, et E. M. Symonds, « Customised antenatal growth charts », *The Lancet*, vol. 339, n° 8788, p. 283-287, févr. 1992, doi: 10.1016/0140-6736(92)91342-6.

[25] J. Gardosi, M. Mongelli, M. Wilcox, et A. Chang, « An adjustable fetal weight standard: Fetal weight variation », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 6, n° 3, p. 168-174, sept. 1995, doi: 10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x.

[26] M. W. Pang, T. N. Leung, D. S. Sahota, T. K. Lau, et A. M. Z. Chang, « Customizing fetal biometric charts », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 22, n° 3, p. 271-276, sept. 2003, doi: 10.1002/uog.196.

[27] A. Lerebours, R. Callec, E. Lauria, et O. Morel, « L'utilisation des courbes de poids personnalisées en anténatal améliore-t-elle le diagnostic des fœtus petits pour l'âge gestationnel à haut risque de morbidité néonatale ? », *La Revue Sage-Femme*, vol. 16, n° 4, p. 250-255, sept. 2017, doi: 10.1016/j.sagf.2017.07.004.

[28] A. Ego, « Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin », *La Revue Sage-Femme*, vol. 13, n° 2, p. 129-150, avr. 2014, doi: 10.1016/j.sagf.2014.03.004.

[29] F. P. Hadlock, R. B. Harrist, R. S. Sharman, R. L. Deter, et S. K. Park, « Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 151, n° 3, p. 333-337, févr. 1985, doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.

[30] N. J. Dudley, « A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight: Ultrasound EFW review », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 25, n° 1, p. 80-89, janv. 2005, doi: 10.1002/uog.1751.

[31] B. Deloison, A.-E. Millischer, et L.-J. Salomon, « IRM placentaire : physiologie et pathologie », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 41, n° 6, p. 394-403, juin 2013, doi: 10.1016/j.gyobfe.2013.04.004.

[32] « Dossier INSERM, Pré-éclampsie ». https://www.inserm.fr/dossier/pre-eclampsie/ (consulté le oct. 07, 2021).

[33] M. A. Brown *et al.*, « Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice », *Hypertension*, vol. 72, n° 1, p. 24-43, juill. 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.

[34] L. C. Poon *et al.*, « The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and

prevention », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 145, n° S1, p. 1-33, mai 2019, doi: 10.1002/ijgo.12802.

[35] L. C. Chappell, C. A. Cluver, J. Kingdom, et S. Tong, « Pre-eclampsia », *The Lancet*, p. S0140673620323357, mai 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.

[36] G. J. Burton et E. Jauniaux, « What is the placenta? », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 213, n° 4, p. S6.e1-S6.e4, oct. 2015, doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.050.

[37] G. J. Burton, A. W. Woods, E. Jauniaux, et J. C. P. Kingdom, « Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy », *Placenta*, vol. 30, n° 6, p. 473-482, juin 2009, doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009.

[38] A. Moffett-King, « Natural killer cells and pregnancy », *Nat Rev Immunol*, vol. 2, n° 9, p. 656-663, sept. 2002, doi: 10.1038/nri886.

[39] P. Kaufmann, T. M. Mayhew, et D. S. Charnock-Jones, « Aspects of Human Fetoplacental Vasculogenesis and Angiogenesis. II. Changes During Normal Pregnancy », *Placenta*, vol. 25, n° 2-3, p. 114-126, févr. 2004, doi: 10.1016/j.placenta.2003.10.009.

[40] « Cours d'embryologie en ligne, Universités de Fribourg, Lausanne et Berne. Module 10 - membranes foetales et placenta ». http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/planmodpl01.html (consulté le oct. 07, 2021).

[41] B. Fitzgerald, J. Kingdom, et S. Keating, « Distal villous hypoplasia », *Diagnostic Histopathology*, vol. 18, n° 5, p. 195-200, mai 2012, doi: 10.1016/j.mpdhp.2012.02.005.

[42] A. Mukherjee *et al.*, « The Placental Distal Villous Hypoplasia Pattern: Interobserver Agreement and Automated Fractal Dimension as an Objective Metric », *Pediatr Dev Pathol*, vol. 19, n° 1, p. 31-36, janv. 2016, doi: 10.2350/15-03-1619-OA.1.

[43] A. Sørensen *et al.*, « Placental oxygen transport estimated by the hyperoxic placental BOLD MRI response », *Physiol Rep*, vol. 3, n° 10, p. e12582, oct. 2015, doi: 10.14814/phy2.12582.

[44] J.-P. Schaaps *et al.*, « Shunting the intervillous space: New concepts in human uteroplacental vascularization », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, n° 1, p. 323-332, janv. 2005, doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.066.

[45] « FIGO, classification des troubles du spectre du placenta accreta ». https://www.figo.org/fr/news/classification-des-troubles-du-spectre-du-placenta-accreta (consulté le oct. 07, 2021).

[46] E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J. Langhoff-Roos, K. A. Fox, S. Collins, et FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel, « FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 146, n° 1, p. 20-24, juill. 2019, doi: 10.1002/ijgo.12761.

[47] H. Kapoor, M. Hanaoka, A. Dawkins, et A. Khurana, « Review of MRI imaging for placenta accreta spectrum: Pathophysiologic insights, imaging signs, and recent developments », *Placenta*, vol. 104, p. 31-39, janv. 2021, doi: 10.1016/j.placenta.2020.11.004.

[48] E. Jauniaux, S. Collins, et G. J. Burton, « Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 218, n° 1, p. 75-87, janv. 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.

[49] M. Morlando et S. Collins, « Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies », *IJWH*, vol. Volume 12, p. 1033-1045, nov. 2020, doi: 10.2147/IJWH.S224191.

[50] T. Hannon, B. A. Innes, G. E. Lash, J. N. Bulmer, et S. C. Robson, « Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta – An immunohistochemical study », *Placenta*, vol. 33, n° 12, p. 998-1004, déc. 2012, doi: 10.1016/j.placenta.2012.09.004.

[51] B. M. Mervak, E. Altun, K. A. McGinty, W. B. Hyslop, R. C. Semelka, et L. M. Burke, « MRI in pregnancy: Indications and practical considerations: MRI in Pregnancy », *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 49, n° 3, p. 621-631, mars 2019, doi: 10.1002/jmri.26317.

[52] Expert Panel on MR Safety: *et al.*, « ACR guidance document on MR safe practices: 2013 », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 37, n° 3, p. 501-530, mars 2013, doi: 10.1002/jmri.24011.

[53] « CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. IRM - Grossesse et allaitement ». https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=744 (consulté le oct. 07, 2021).

[54] J. G. Ray, M. J. Vermeulen, A. Bharatha, W. J. Montanera, et A. L. Park, « Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes », *JAMA*, vol. 316, n° 9, p. 952, sept. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.12126.

[55] M. Bouyssi-Kobar, A. J. du Plessis, R. L. Robertson, et C. Limperopoulos, « Fetal magnetic resonance imaging: exposure times and functional outcomes at preschool age », *Pediatr Radiol*, vol. 45, n° 12, p. 1823-1830, nov. 2015, doi: 10.1007/s00247-015-3408-7.

[56] P. D. Griffiths *et al.*, « Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study », *The Lancet*, vol. 389, n° 10068, p. 538-546, févr. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31723-8.

[57] ACR Committee on MR Safety: *et al.*, « ACR guidance document on MR safe practices: Updates and critical information 2019 », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 51, n° 2, p. 331-338, févr. 2020, doi: 10.1002/jmri.26880.

[58] N. Tirada, D. Dreizin, N. J. Khati, E. A. Akin, et R. K. Zeman, « Imaging Pregnant and Lactating Patients », *RadioGraphics*, vol. 35, n° 6, p. 1751-1765, oct. 2015, doi: 10.1148/rg.2015150031.

[59] « UCSF - University of California, San Francisco. Guidelines for the use of CT and MRI during pregnancy and lactation ». https://radiology.ucsf.edu/patient-care/patient-safety/ct-mri-pregnancy (consulté le oct. 07, 2021).

[60] D. Bulas et A. Egloff, « Benefits and risks of MRI in pregnancy », *Seminars in Perinatology*, vol. 37, n° 5, p. 301-304, oct. 2013, doi: 10.1053/j.semperi.2013.06.005.

[61] P. Glover, J. Hykin, P. Gowland, J. Wright, I. Johnson, et P. Mansfield, « An assessment of the intrauterine sound intensity level during obstetric echo-planar magnetic resonance imaging », *BJR*, vol. 68, n° 814, p. 1090-1094, oct. 1995, doi: 10.1259/0007-1285-68-814-1090.

[62] K. J. Gerhardt et R. M. Abrams, « Fetal Exposures to Sound and Vibroacoustic Stimulation », *J Perinatol*, vol. 20, n° S1, p. S21-S30, déc. 2000, doi: 10.1038/sj.jp.7200446.

[63] M. J. McJury, « Acoustic Noise and Magnetic Resonance Imaging : A Narrative/Descriptive Review », *J Magn Reson Imaging*, p. jmri.27525, févr. 2021, doi: 10.1002/jmri.27525.

[64] C. Jaimes *et al.*, « Does 3-T fetal MRI induce adverse acoustic effects in the neonate? A preliminary study comparing postnatal auditory test performance of fetuses scanned at 1.5 and 3 T », *Pediatr Radiol*, vol. 49, n° 1, p. 37-45, janv. 2019, doi: 10.1007/s00247-018-4261-2.

[65] M. McJury et F. G. Shellock, « Auditory Noise Associated With MR Procedures: A Review », p. 9.

[66] « IEC - International Electrotechnical Commission ». https://www.iec.ch/homepage (consulté le oct. 07, 2021).

[67] « Guidelines for Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (100 kHz to 300 GHz) », *Health Physics*, vol. 118, n° 5, p. 483-524, mai 2020, doi: 10.1097/HP.0000000000001210.

[68] « Questions and Answers in MRI. RF transmit coils ». http://mriquestions.com/rf-transmit-coils.html (consulté le oct. 07, 2021).

[69] « Questions and Answers in MRI. Circular Polarization ». http://mriquestions.com/lp-vs-cp-quadrature.html (consulté le oct. 07, 2021).

[70] M. Murbach *et al.*, « Pregnant women models analyzed for RF exposure and temperature increase in 3TRF shimmed birdcages: Impact of RF Shimming on MRI Exposure of Pregnant Women », *Magn. Reson. Med.*, vol. 77, n° 5, p. 2048-2056, mai 2017, doi: 10.1002/mrm.26268.

[71] E. Abaci Turk *et al.*, « Individual variation in simulated fetal SAR assessed in multiple body models », *Magn Reson Med*, p. mrm.28006, oct. 2019, doi: 10.1002/mrm.28006.

[72] F. Yetisir *et al.*, « Safety and imaging performance of two-channel RF shimming for fetal MRI at 3T », *Magn Reson Med*, p. mrm.28895, juill. 2021, doi: 10.1002/mrm.28895.

[73] G. B. Chavhan, P. S. Babyn, B. G. Jankharia, H.-L. M. Cheng, et M. M. Shroff, « Steady-State MR Imaging Sequences: Physics, Classification, and Clinical Applications », *RadioGraphics*, vol. 28, nº 4, p. 1147-1160, juill. 2008, doi: 10.1148/rg.284075031.

[74] P. Lefebvre (Soulet), « Elastographie par Résonance Magnétique : Nouvelle méthode d'acquisition fondée sur le contrôle optimal et comparaison de l'ERM avec une technique de rhéologie haute-fréquence », PhD Thesis, 2017. [En ligne]. Disponible sur: http://www.theses.fr/2017LYSEI116/document

[75] G. Yves, H. Aline, G. Pierre, et V. Q. Lam, « Physics of magnetic resonance imaging: from spin to pixel », *J. Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 43, nº 21, p. 213001, juin 2010, doi: 10.1088/0022-3727/43/21/213001.

[76] P. Mukherjee, J. I. Berman, S. W. Chung, C. P. Hess, et R. G. Henry, « Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings », *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 29, nº 4, p. 632-641, avr. 2008, doi: 10.3174/ajnr.A1051.

[77] K. Yamada, K. Sakai, K. Akazawa, S. Yuen, et T. Nishimura, « MR Tractography: A Review of Its Clinical Applications », *MRMS*, vol. 8, nº 4, p. 165-174, 2009, doi: 10.2463/mrms.8.165.

[78] D. Le Bihan, « Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI », *Nat Rev Neurosci*, vol. 4, nº 6, p. 469-480, juin 2003, doi: 10.1038/nrn1119.

[79] E. O. Stejskal et J. E. Tanner, « Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient », *The Journal of Chemical Physics*, vol. 42, nº 1, p. 288-292, janv. 1965, doi: 10.1063/1.1695690.

[80] « Questions and Answers in MRI. What is the b-value ? » http://mriquestions.com/what-is-the-b-value.html (consulté le oct. 07, 2021).

[81] M. A. BERNSTEIN, K. F. KING, et X. J. ZHOU, « CHAPTER 9 - MOTION-SENSITIZING GRADIENTS », in *Handbook of MRI Pulse Sequences*, M. A. BERNSTEIN, K. F. KING, et X. J. ZHOU, Éd. Burlington: Academic Press, 2004, p. 274-291. doi: https://doi.org/10.1016/B978-012092861-3/50014-5.

[82] « Questions and Answers in MRI. Trace DWI and ADC map ». http://mriquestions.com/trace-vs-adc-map.html (consulté le oct. 07, 2021).

[83] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, M. L. Aubin, J. Vignaud, et M. Laval-Jeantet, « Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. », *Radiology*, vol. 168, nº 2, p. 497-505, août 1988, doi: 10.1148/radiology.168.2.3393671.

[84] D. Le Bihan, « What can we see with IVIM MRI? », *NeuroImage*, vol. 187, p. 56-67, févr. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.062.

[85] C. Funck, F. B. Laun, et A. Wetscherek, « Characterization of the diffusion coefficient of blood », *Magn. Reson. Med.*, vol. 79, n° 5, p. 2752-2758, mai 2018, doi: 10.1002/mrm.26919.

[86] P. J. Slator *et al.*, « Placenta microstructure and microcirculation imaging with diffusion MRI: Placenta Microstructure and Microcirculation Imaging », *Magn. Reson. Med.*, vol. 80, n° 2, p. 756-766, août 2018, doi: 10.1002/mrm.27036.

[87] A. Melbourne *et al.*, « Separating fetal and maternal placenta circulations using multiparametric MRI », *Magn. Reson. Med*, vol. 81, n° 1, p. 350-361, janv. 2019, doi: 10.1002/mrm.27406.

[88] R. Aughwane *et al.*, « Magnetic resonance imaging measurement of placental perfusion and oxygen saturation in early-onset fetal growth restriction », *BJOG: Int J Obstet Gy*, vol. 128, n° 2, p. 337-345, janv. 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16387.

[89] R. J. Moore *et al.*, « In vivo intravoxel incoherent motion measurements in the human placenta using echo-planar imaging at 0.5 T », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 43, n° 2, p. 295-302, févr. 2000, doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(200002)43:2<295::AID-MRM18>3.0.CO;2-2.

[90] R. J. Moore *et al.*, « In utero Perfusing Fraction Maps in Normal and Growth Restricted Pregnancy Measured Using IVIM Echo-Planar MRI », *Placenta*, vol. 21, n° 7, p. 726-732, sept. 2000, doi: 10.1053/plac.2000.0567.

[91] I. Derwig *et al.*, « Association of placental perfusion, as assessed by magnetic resonance imaging and uterine artery Doppler ultrasound, and its relationship to pregnancy outcome », *Placenta*, vol. 34, n° 10, p. 885-891, oct. 2013, doi: 10.1016/j.placenta.2013.07.006.

[92] S. Sohlberg *et al.*, « Magnetic resonance imaging-estimated placental perfusion in fetal growth assessment: MRI-estimated placental perfusion », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 46, n° 6, p. 700-705, déc. 2015, doi: 10.1002/uog.14786.

[93] N. Siauve *et al.*, « Assessment of human placental perfusion by intravoxel incoherent motion MR imaging », *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 32, n° 2, p. 293-300, janv. 2019, doi: 10.1080/14767058.2017.1378334.

[94] R. J. Moore *et al.*, « Spiral artery blood volume in normal pregnancies and those compromised by pre-eclampsia », *NMR in Biomedicine*, vol. 21, n° 4, p. 376-380, mai 2008, doi: 10.1002/nbm.1199.

[95] S. Sohlberg, A. Mulic-Lutvica, P. Lindgren, F. Ortiz-Nieto, A.-K. Wikström, et J. Wikström, « Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study », *Placenta*, vol. 35, n° 3, p. 202-206, mars 2014, doi: 10.1016/j.placenta.2014.01.008.

[96] Y. Bao, Y. Pang, Z. Sun, Q. Li, D. Tang, et L. Xia, « Functional diagnosis of placenta accreta by intravoxel incoherent motion model diffusion-weighted imaging », *Eur Radiol*, vol. 31, n° 2, p. 740-748, févr. 2021, doi: 10.1007/s00330-020-07200-1.

[97] R. L. León *et al.*, « Intravoxel incoherent motion MR imaging analysis for diagnosis of placenta accrete spectrum disorders: A pilot feasibility study », *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 80, p. 26-32, juill. 2021, doi: 10.1016/j.mri.2021.03.007.

[98] T. Lu, H. Pu, K. Li, J. Mei, M. Huang, et S. Wang, « Can introvoxel incoherent motion MRI be used to differentiate patients with placenta accreta spectrum disorders? », *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 19, n° 1, p. 531, déc. 2019, doi: 10.1186/s12884-019-2676-x.

[99] G. Yan *et al.*, « Diffusion MRI Based Myometrium Tractography for Detection of Placenta Accreta Spectrum Disorder », *J Magn Reson Imaging*, p. jmri.27794, juin 2021, doi: 10.1002/jmri.27794.

[100] E. L. Barbier, L. Lamalle, et M. Décorps, « Methodology of brain perfusion imaging: Methodology of Brain Perfusion Imaging », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 13, n° 4, p. 496-520, avr. 2001, doi: 10.1002/jmri.1073.

[101] X. Golay, J. Hendrikse, et T. C. C. Lim, « Perfusion Imaging Using Arterial Spin Labeling »:, *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, vol. 15, n° 1, p. 10-27, févr. 2004, doi: 10.1097/00002142-200402000-00003.

[102] E. C. Wong, « An introduction to ASL labeling techniques: Introduction to ASL », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 40, n° 1, p. 1-10, juill. 2014, doi: 10.1002/jmri.24565.

[103] E. C. Wong, M. Cronin, W.-C. Wu, B. Inglis, L. R. Frank, et T. T. Liu, « Velocity-selective arterial spin labeling », *Magn. Reson. Med.*, vol. 55, n° 6, p. 1334-1341, juin 2006, doi: 10.1002/mrm.20906.

[104] E. C. Wong, « Quantifying CBF with pulsed ASL: Technical and pulse sequence factors », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 22, n° 6, p. 727-731, déc. 2005, doi: 10.1002/jmri.20459.

[105] A. A. Harteveld *et al.*, « Systematic evaluation of velocity-selective arterial spin labeling settings for placental perfusion measurement », *Magn Reson Med*, vol. 84, n° 4, p. 1828-1843, oct. 2020, doi: 10.1002/mrm.28240.

[106] L. R. Frank, K. Lu, et E. C. Wong, « Perfusion Tensor Imaging: Perfusion Tensor Imaging », *Magn. Reson. Med.*, vol. 60, n° 6, p. 1284-1291, déc. 2008, doi: 10.1002/mrm.21806.

[107] R. B. Buxton, L. R. Frank, E. C. Wong, B. Siewert, S. Warach, et R. R. Edelman, « A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling », *Magn. Reson. Med.*, vol. 40, n° 3, p. 383-396, sept. 1998, doi: 10.1002/mrm.1910400308.

[108] J.-C. Ferré, E. Bannier, H. Raoult, G. Mineur, B. Carsin-Nicol, et J.-Y. Gauvrit, « Perfusion par arterial spin labeling (ASL) : technique et mise en œuvre clinique », *Journal de*

Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, vol. 94, n° 12, p. 1208-1221, déc. 2013, doi: 10.1016/j.jradio.2013.04.010.

[109] D. C. Alsop *et al.*, « Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia: Recommended Implementation of ASL for Clinical Applications », *Magn. Reson. Med.*, vol. 73, n° 1, p. 102-116, janv. 2015, doi: 10.1002/mrm.25197.

[110] P. A. Gowland *et al.*, « In vivo perfusion measurements in the human placenta using echo planar imaging at 0.5 T », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 40, n° 3, p. 467-473, sept. 1998, doi: 10.1002/mrm.1910400318.

[111] S. T. Francis, K. R. Duncan, R. J. Moore, P. N. Baker, I. R. Johnson, et P. A. Gowland, « Non-invasive mapping of placental perfusion », *The Lancet*, vol. 351, n° 9113, p. 1397-1399, mai 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(97)07089-X.

[112] X. Shao *et al.*, « Measuring human placental blood flow with multidelay 3D GRASE pseudocontinuous arterial spin labeling at 3T: Measuring Human PBF With 3D pCASL », *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 47, n° 6, p. 1667-1676, juin 2018, doi: 10.1002/jmri.25893.

[113] D. Liu *et al.*, « Human Placenta Blood Flow During Early Gestation With Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling MRI », *J Magn Reson Imaging*, p. jmri.26944, nov. 2019, doi: 10.1002/jmri.26944.

[114] Z. Zun et C. Limperopoulos, « Placental perfusion imaging using velocity-selective arterial spin labeling », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 80, n° 3, p. 1036-1047, sept. 2018, doi: 10.1002/mrm.27100.

[115] J. Hutter *et al.*, « Perfusion and apparent oxygenation in the human placenta (PERFOX) », *Magn Reson Med*, p. mrm.27950, août 2019, doi: 10.1002/mrm.27950.

[116] S. Ogawa, T.-M. Lee, A. S. Nayak, et P. Glynn, « Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 14, n° 1, p. 68-78, avr. 1990, doi: 10.1002/mrm.1910140108.

[117] E. A. DeYoe, P. Bandettini, J. Neitz, D. Miller, et P. Winans, « Functional magnetic resonance imaging (FMRI) of the human brain », *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 54, n° 2, p. 171-187, oct. 1994, doi: 10.1016/0165-0270(94)90191-0.

[118] J. C. Gore, « Principles and practice of functional MRI of the human brain », *J. Clin. Invest.*, vol. 112, n° 1, p. 4-9, juill. 2003, doi: 10.1172/JCI200319010.

[119] S. Evangelisti *et al.*, « Brain functional MRI responses to blue light stimulation in Leber's hereditary optic neuropathy », *Biochemical Pharmacology*, p. 114488, févr. 2021, doi: 10.1016/j.bcp.2021.114488.

[120] J. Barcroft et M. Camis, « The dissociation curve of blood », *The Journal of Physiology*, vol. 39, n° 2, p. 118-142, août 1909, doi: 10.1113/jphysiol.1909.sp001330.

[121] R. K. Dash et J. B. Bassingthwaighte, « Blood HbO2 and HbCO2 Dissociation Curves at Varied O2, CO2, pH, 2,3-DPG and Temperature Levels », *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 32, n° 12, p. 1676-1693, déc. 2004, doi: 10.1007/s10439-004-7821-6.

[122] G. A. Nye *et al.*, « Human placental oxygenation in late gestation: experimental and theoretical approaches: Human placental oxygenation: experimental and theoretical approaches », *J Physiol*, vol. 596, n° 23, p. 5523-5534, déc. 2018, doi: 10.1113/JP275633.

[123] T. Christen *et al.*, « Is T2* Enough to Assess Oxygenation? Quantitative Blood Oxygen Level–Dependent Analysis in Brain Tumor », *Radiology*, vol. 262, n° 2, p. 495-502, févr. 2012, doi: 10.1148/radiol.11110518.

[124] T. Christen *et al.*, « Quantitative MR estimates of blood oxygenation based on T2*: A numerical study of the impact of model assumptions », *Magn. Reson. Med.*, vol. 67, n° 5, p. 1458-1468, mai 2012, doi: 10.1002/mrm.23094.

[125] D. A. Yablonskiy et E. M. Haacke, « Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: The static dephasing regime », *Magn. Reson. Med.*, vol. 32, n° 6, p. 749-763, déc. 1994, doi: 10.1002/mrm.1910320610.

[126] X. He et D. A. Yablonskiy, « Quantitative BOLD: Mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: Default state », *Magn. Reson. Med.*, vol. 57, n° 1, p. 115-126, janv. 2007, doi: 10.1002/mrm.21108.

[127] D. A. Yablonskiy, A. L. Sukstanskii, et X. He, « Blood oxygenation level-dependent (BOLD)-based techniques for the quantification of brain hemodynamic and metabolic properties - theoretical models and experimental approaches: CEREBRAL HEMODYNAMICS AND METABOLISM », *NMR in Biomedicine*, vol. 26, n° 8, p. 963-986, août 2013, doi: 10.1002/nbm.2839.

[128] T. Christen *et al.*, « Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qBOLD) approach to map local blood oxygen saturation », *NMR Biomed.*, p. n/a-n/a, 2010, doi: 10.1002/nbm.1603.

[129] T. Christen, H. Schmiedeskamp, M. Straka, R. Bammer, et G. Zaharchuk, « Measuring brain oxygenation in humans using a multiparametric quantitative blood oxygenation level dependent MRI approach », *Magnetic Resonance Medicine*, vol. 68, n° 3, p. 905-911, sept. 2012, doi: 10.1002/mrm.23283.

[130] T. Christen, D. S. Bolar, et G. Zaharchuk, « Imaging Brain Oxygenation with MRI Using Blood Oxygenation Approaches: Methods, Validation, and Clinical Applications », *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 34, n° 6, p. 1113-1123, juin 2013, doi: 10.3174/ajnr.A3070.

[131] K. Wengler *et al.*, « Mapping hepatic blood oxygenation by quantitative BOLD (qBOLD) MRI », *Magn Reson Med*, vol. 81, n° 5, p. 3272-3282, mai 2019, doi: 10.1002/mrm.27642.

[132] A. Sørensen, D. Peters, E. Fründ, G. Lingman, O. Christiansen, et N. Uldbjerg, « Changes in human placental oxygenation during maternal hyperoxia estimated by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging (BOLD MRI): Changes in placental oxygenation estimated by BOLD MRI », *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 42, n° 3, p. 310-314, sept. 2013, doi: 10.1002/uog.12395.

[133] A. Sørensen *et al.*, « Placental oxygen transport estimated by the hyperoxic placental BOLD MRI response », *Physiological Reports*, vol. 3, n° 10, p. e12582, oct. 2015, doi: 10.14814/phy2.12582.

[134] I. Huen *et al.*, « R_1 and R_2* changes in the human placenta in response to maternal oxygen challenge: R_1 and R_2* Changes in the Human Placenta », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 70, n° 5, p. 1427-1433, nov. 2013, doi: 10.1002/mrm.24581.

[135] E. Ingram, D. Morris, J. Naish, J. Myers, et E. Johnstone, « MR Imaging Measurements of Altered Placental Oxygenation in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction », *Radiology*, vol. 285, n° 3, p. 953-960, déc. 2017, doi: 10.1148/radiol.2017162385.

[136] M. Sinding *et al.*, « Placental baseline conditions modulate the hyperoxic BOLD-MRI response », *Placenta*, vol. 61, p. 17-23, janv. 2018, doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.002.

[137] J. Hutter *et al.*, « T2* relaxometry to characterize normal placental development over gestation in-vivo at 3T », *Wellcome Open Res*, vol. 4, p. 166, nov. 2019, doi: 10.12688/wellcomeopenres.15451.1.

[138] T. Armstrong *et al.*, « 3D R2* mapping of the placenta during early gestation using free-breathing multiecho stack-of-radial MRI at 3T: Free-Breathing Radial Placental R2* Mapping », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 49, n° 1, p. 291-303, janv. 2019, doi: 10.1002/jmri.26203.

[139] M. Sinding *et al.*, « Placental magnetic resonance imaging T2* measurements in normal pregnancies and in those complicated by fetal growth restriction: Placental T2* assessment of FGR », *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 47, n° 6, p. 748-754, juin 2016, doi: 10.1002/uog.14917.

[140] M. Sinding *et al.*, « Prediction of low birth weight: Comparison of placental T2* estimated by MRI and uterine artery pulsatility index », *Placenta*, vol. 49, p. 48-54, janv. 2017, doi: 10.1016/j.placenta.2016.11.009.

[141] J. Hutter *et al.*, « Multi-modal functional MRI to explore placental function over gestation », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 81, n° 2, p. 1191-1204, févr. 2019, doi: 10.1002/mrm.27447.

[142] A. E. P. Ho *et al.*, « T2* Placental Magnetic Resonance Imaging in Preterm Preeclampsia: An Observational Cohort Study », *Hypertension*, vol. 75, n° 6, p. 1523-1531, juin 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14701.

[143] A. Sørensen, J. Hutter, M. Seed, P. E. Grant, et P. Gowland, « T2*-weighted placental MRI: basic research tool or emerging clinical test for placental dysfunction? », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 55, nº 3, p. 293-302, mars 2020, doi: 10.1002/uog.20855.

[144] G. H. van de Maat, H. de Leeuw, P. R. Seevinck, M. A. A. J. van den Bosch, J. F. W. Nijsen, et C. J. G. Bakker, « Simultaneous R_2*, R_2, and R_2' quantification by combining S_0 estimation of the free induction decay with a single spin echo: A single acquisition method for R_2 insensitive quantification of holmium-166-loaded microspheres: Simultaneous R_2*, R_2, and R_2' Quantification by SOFIDSE », *Magn. Reson. Med.*, vol. 73, nº 1, p. 273-283, janv. 2015, doi: 10.1002/mrm.25138.

[145] P. A. Gowland *et al.*, « In Vivo Relaxation Time Measurements in the Human Placenta Using Echo Planar Imaging at 0.5 T », *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 16, nº 3, p. 241-247, avr. 1998, doi: 10.1016/S0730-725X(97)00308-1.

[146] C. Wright *et al.*, « Magnetic resonance imaging relaxation time measurements of the placenta at 1.5T », *Placenta*, vol. 32, nº 12, p. 1010-1015, déc. 2011, doi: 10.1016/j.placenta.2011.07.008.

[147] U. Krishnamurthy *et al.*, « Quantitative T2 Changes and Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Murine Pregnancy », *Gynecol Obstet Invest*, vol. 78, nº 1, p. 33-40, 2014, doi: 10.1159/000362552.

[148] K. B. Anderson *et al.*, « Placental transverse relaxation time (T2) estimated by MRI: Normal values and the correlation with birthweight », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 100, nº 5, p. 934-940, mai 2021, doi: 10.1111/aogs.14057.

[149] A. Myronenko et X. Song, « Intensity-Based Image Registration by Minimizing Residual Complexity », *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, vol. 29, nº 11, p. 10, 2010.

[150] J. Ma et F. W. Wehrli, « Method for Image-Based Measurement of the Reversible and Irreversible Contribution to the Transverse-Relaxation Rate », *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, vol. 111, nº 1, p. 61-69, avr. 1996, doi: 10.1006/jmrb.1996.0060.

[151] N. Jin, Y. Guo, Z. Zhang, L. Zhang, G. Lu, et A. C. Larson, « GESFIDE-PROPELLER Approach for Simultaneous R2 and R2* Measurements in the Abdomen », *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 31, nº 10, p. 1760-1765, déc. 2013, doi: 10.1016/j.mri.2013.08.003.

[152] D. A. Yablonskiy et E. M. Haacke, « An MRI method for measuringT2 in the presence of static and RF magnetic field Inhomogeneities », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 37, nº 6, p. 872-876, juin 1997, doi: 10.1002/mrm.1910370611.

[153] E. F. Cox et P. A. Gowland, « Simultaneous quantification of T2 and T'2 using a combined gradient echo-spin echo sequence at ultrahigh field », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 64, nº 5, p. 1440-1445, nov. 2010, doi: 10.1002/mrm.22522.

[154] L. A. Stables, R. P. Kennan, et J. C. Gore, « Asymmetric spin-echo imaging of magnetically inhomogeneous systems: Theory, experiment, and numerical studies », *Magn. Reson. Med.*, vol. 40, nº 3, p. 432-442, sept. 1998, doi: 10.1002/mrm.1910400314.

[155] C.-C. Cheng *et al.*, « Dual-pathway multi-echo sequence for simultaneous frequency and T 2 mapping », *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 265, p. 177-187, avr. 2016, doi: 10.1016/j.jmr.2016.01.019.

[156] C.-C. Cheng, F. Preiswerk, W. S. Hoge, T.-H. Kuo, et B. Madore, « Multipathway multi-echo (MPME) imaging: all main MR parameters mapped based on a single 3D scan », *Magn. Reson. Med*, vol. 81, n° 3, p. 1699-1713, mars 2019, doi: 10.1002/mrm.27525.

[157] C. Cheng, F. Preiswerk, et B. Madore, « Multi-pathway multi-echo acquisition and neural contrast translation to generate a variety of quantitative and qualitative image contrasts », *Magn Reson Med*, vol. 83, n° 6, p. 2310-2321, juin 2020, doi: 10.1002/mrm.28077.

[158] W. Ni, T. Christen, Z. Zun, et G. Zaharchuk, « Comparison of R2' measurement methods in the normal brain at 3 tesla: Comparison of R2' Measurement Methods in Brain at 3T », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 73, n° 3, p. 1228-1236, mars 2015, doi: 10.1002/mrm.25232.

[159] J. Z. Bojorquez, S. Bricq, C. Acquitter, F. Brunotte, P. M. Walker, et A. Lalande, « What are normal relaxation times of tissues at 3 T? », *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 35, p. 69-80, janv. 2017, doi: 10.1016/j.mri.2016.08.021.

[160] R. M. Heule, « Rapid magnetic resonance tissue relaxometry in the steady state », 2015, doi: 10.5451/UNIBAS-006450342.

[161] R. M. Lebel et A. H. Wilman, « Transverse relaxometry with stimulated echo compensation », *Magn. Reson. Med.*, vol. 64, n° 4, p. 1005-1014, juin 2010, doi: 10.1002/mrm.22487.

[162] M. Weigel, « Extended phase graphs: Dephasing, RF pulses, and echoes - pure and simple: Extended Phase Graphs », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 41, n° 2, p. 266-295, févr. 2015, doi: 10.1002/jmri.24619.

[163] R. M. Lebel, « StimFit: A Toolbox for Robust T2 Mapping with Stimulated Echo Compensation », présenté à ISMRM 20th annual meeting, Melbourne, Australia, 2012. Consulté le: oct. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://archive.ismrm.org/2012/2558.html

[164] T. J. Sumpf, M. Uecker, S. Boretius, et J. Frahm, « Model-based nonlinear inverse reconstruction for T2 mapping using highly undersampled spin-echo MRI », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 34, n° 2, p. 420-428, août 2011, doi: 10.1002/jmri.22634.

[165] T. J. Sumpf, A. Petrovic, M. Uecker, F. Knoll, et J. Frahm, « Fast T2 Mapping With Improved Accuracy Using Undersampled Spin-Echo MRI and Model-Based Reconstructions With a Generating Function », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 33, n° 12, p. 2213-2222, déc. 2014, doi: 10.1109/TMI.2014.2333370.

[166] M. A. Griswold *et al.*, « Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA) », *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 47, n° 6, p. 1202-1210, juin 2002, doi: 10.1002/mrm.10171.

[167] T. Hilbert *et al.*, « Accelerated T_2 mapping combining parallel MRI and model-based reconstruction: GRAPPATINI: Accelerated T_2 Mapping », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 48, n° 2, p. 359-368, août 2018, doi: 10.1002/jmri.25972.

[168] R. W. Brown, Éd., *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*, 2. ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2014.

[169] R. J. Theilmann, A. F. Gmitro, M. I. Altbach, et T. P. Trouard, « View-ordering in radial fast spin-echo imaging », *Magn. Reson. Med.*, vol. 51, n° 4, p. 768-774, avr. 2004, doi: 10.1002/mrm.20031.

[170] Y. Natsuaki *et al.*, « Flexible and Efficient 2D Radial TSE T2 Mapping with Tiered Echo Sharing and with "Pseudo" Golden Angle Ratio Reordering », présenté à ISMRM 25th annual meeting, Honolulu, HI, USA, 2017. [En ligne]. Disponible sur: https://archive.ismrm.org/2017/0369.html

[171] M. I. Altbach *et al.*, « Radial fast spin-echo method for T2-weighted imaging and T2 mapping of the liver », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 16, n° 2, p. 179-189, août 2002, doi: 10.1002/jmri.10142.

[172] M. B. Keerthivasan *et al.*, « An efficient 3D stack-of-stars turbo spin echo pulse sequence for simultaneous T2-weighted imaging and T2 mapping », *Magn Reson Med*, vol. 82, n° 1, p. 326-341, juill. 2019, doi: 10.1002/mrm.27737.

[173] M. B. Keerthivasan, A. Bilgin, et M. I. Altbach, « Quantitative T2 Estimation Using Radial Turbo Spin Echo Imaging », *arXiv:1911.04017 [physics]*, nov. 2019, Consulté le: sept. 03, 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://arxiv.org/abs/1911.04017

[174] M. I. Altbach, A. Bilgin, Z. Li, E. W. Clarkson, T. P. Trouard, et A. F. Gmitro, « Processing of radial fast spin-echo data for obtaining T2 estimates from a single k-space data set », *Magn. Reson. Med.*, vol. 54, n° 3, p. 549-559, sept. 2005, doi: 10.1002/mrm.20611.

[175] R. Nezafat, M. Stuber, R. Ouwerkerk, A. M. Gharib, M. Y. Desai, et R. I. Pettigrew, « B1-insensitiveT2 preparation for improved coronary magnetic resonance angiography at 3 T », *Magn. Reson. Med.*, vol. 55, n° 4, p. 858-864, avr. 2006, doi: 10.1002/mrm.20835.

[176] R. Freeman, S. P. Kempsell, et M. H. Levitt, « Radiofrequency pulse sequences which compensate their own imperfections », *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 213, n° 2, p. 247-273, déc. 2011, doi: 10.1016/j.jmr.2011.08.032.

[177] D. Weidlich *et al.*, « T_2 mapping with magnetization-prepared 3D TSE based on a modified BIR-4 T_2 preparation », *NMR in Biomedicine*, vol. 30, n° 11, p. e3773, nov. 2017, doi: 10.1002/nbm.3773.

[178] G. Tannœs, « Adiabatic pulses », *NMR IN BIOMEDICINE*, vol. 10, p. 12, 1997.

[179] A. E. Rodríguez-Soto, O. Abdulmalik, M. C. Langham, N. Schwartz, H. Lee, et F. W. Wehrli, « T_2 -prepared balanced steady-state free precession (bSSFP) for quantifying whole-blood oxygen saturation at 1.5T », *Magn. Reson. Med*, vol. 79, n° 4, p. 1893-1900, avr. 2018, doi: 10.1002/mrm.26835.

[180] B. Hargreaves, « Rapid gradient-echo imaging », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 36, n° 6, p. 1300-1313, déc. 2012, doi: 10.1002/jmri.23742.

[181] M. Markl et J. Leupold, « Gradient echo imaging », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 35, n° 6, p. 1274-1289, juin 2012, doi: 10.1002/jmri.23638.

[182] S. C. L. Deoni, B. K. Rutt, et T. M. Peters, « Rapid combinedT1 andT2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state », *Magn. Reson. Med.*, vol. 49, n° 3, p. 515-526, mars 2003, doi: 10.1002/mrm.10407.

[183] S. C. L. Deoni, T. M. Peters, et B. K. Rutt, « High-resolutionT1 andT2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2 », *Magn. Reson. Med.*, vol. 53, n° 1, p. 237-241, janv. 2005, doi: 10.1002/mrm.20314.

[184] S. C. L. Deoni, « High-resolution T1 mapping of the brain at 3T with driven equilibrium single pulse observation of T1 with high-speed incorporation of RF field inhomogeneities (DESPOT1-HIFI) », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 26, n° 4, p. 1106-1111, oct. 2007, doi: 10.1002/jmri.21130.

[185] G. Liberman, Y. Louzoun, et D. Ben Bashat, « T_1 Mapping using variable flip angle SPGR data with flip angle correction: T1 Mapping Using VFA-SPGR », *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 40, n° 1, p. 171-180, juill. 2014, doi: 10.1002/jmri.24373.

[186] J. E. Kim, H. O. Kim, K. Bae, D. S. Choi, et D. Nickel, « T1 mapping for liver function evaluation in gadoxetic acid–enhanced MR imaging: comparison of look-locker inversion recovery and B1 inhomogeneity–corrected variable flip angle method », *Eur Radiol*, vol. 29, n° 7, p. 3584-3594, juill. 2019, doi: 10.1007/s00330-018-5947-4.

[187] B. Madore, L. P. Panych, C.-S. Mei, J. Yuan, et R. Chu, « Multipathway sequences for MR thermometry », *Magn. Reson. Med.*, vol. 66, n° 3, p. 658-668, sept. 2011, doi: 10.1002/mrm.22844.

[188] P. A. Ciris, C.-C. Cheng, C.-S. Mei, L. P. Panych, et B. Madore, « Dual-Pathway sequences for MR thermometry: When and where to use them: Optimizing Dual-Pathway sequences for temperature imaging », *Magn. Reson. Med.*, vol. 77, n° 3, p. 1193-1200, mars 2017, doi: 10.1002/mrm.26177.

[189] R. Heule, C. Ganter, et O. Bieri, « Rapid estimation of cartilage T_2 with reduced T_1 sensitivity using double echo steady state imaging: Rapid Estimation of Cartilage T_2 with Reduced T_1 Sensitivity Using DESS », *Magn. Reson. Med.*, vol. 71, n° 3, p. 1137-1143, mars 2014, doi: 10.1002/mrm.24748.

[190] R. Heule, C. Ganter, et O. Bieri, « Triple echo steady-state (TESS) relaxometry: TESS Relaxometry », *Magn. Reson. Med.*, vol. 71, n° 1, p. 230-237, janv. 2014, doi: 10.1002/mrm.24659.

[191] W. Hänicke et H. U. Vogel, « An analytical solution for the SSFP signal in MRI: Solution for the SSFP Signal in MRI », *Magn. Reson. Med.*, vol. 49, n° 4, p. 771-775, avr. 2003, doi: 10.1002/mrm.10410.

[192] G. H. Welsch *et al.*, « Rapid estimation of cartilage T2 based on double echo at steady state (DESS) with 3 Tesla », *Magn. Reson. Med.*, vol. 62, n° 2, p. 544-549, août 2009, doi: 10.1002/mrm.22036.

[193] A. Hagiwara, S. Fujita, Y. Ohno, et S. Aoki, « Variability and Standardization of Quantitative Imaging: Monoparametric to Multiparametric Quantification, Radiomics, and Artificial Intelligence », *Invest Radiol*, vol. 55, n° 9, p. 601-616, sept. 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000666.

[194] B. B. Avants, N. J. Tustison, M. Stauffer, G. Song, B. Wu, et J. C. Gee, « The Insight ToolKit image registration framework », *Front. Neuroinform.*, vol. 8, avr. 2014, doi: 10.3389/fninf.2014.00044.

[195] « ANTs, Github ». http://stnava.github.io/ANTs/ (consulté le oct. 07, 2021).

[196] B. Avants, C. Epstein, M. Grossman, et J. Gee, « Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain », *Medical Image Analysis*, vol. 12, n° 1, p. 26-41, févr. 2008, doi: 10.1016/j.media.2007.06.004.

[197] L. I.-K. Lin, « A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility », *Biometrics*, vol. 45, n° 1, p. 255, mars 1989, doi: 10.2307/2532051.

[198] J. M. Bland et D. G. Altman, « Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement », *Lancet*, vol. 1, n° 8476, p. 307-310, févr. 1986.

[199] C. Huang, C. G. Graff, E. W. Clarkson, A. Bilgin, et M. I. Altbach, « T2 mapping from highly undersampled data by reconstruction of principal component coefficient maps using compressed sensing », *Magn. Reson. Med.*, vol. 67, n° 5, p. 1355-1366, mai 2012, doi: 10.1002/mrm.23128.

[200] C. Huang, A. Bilgin, T. Barr, et M. I. Altbach, « T_2 relaxometry with indirect echo compensation from highly undersampled data: T_2 Relaxometry from Highly Undersampled Data with Indirect Echo Compensation », *Magn. Reson. Med.*, vol. 70, n° 4, p. 1026-1037, oct. 2013, doi: 10.1002/mrm.24540.

[201] C. M. J. de Bazelaire, G. D. Duhamel, N. M. Rofsky, et D. C. Alsop, « MR Imaging Relaxation Times of Abdominal and Pelvic Tissues Measured in Vivo at 3.0 T: Preliminary Results », *Radiology*, vol. 230, n° 3, p. 652-659, mars 2004, doi: 10.1148/radiol.2303021331.

[202] « Recherches impliquant la personne humaine - Ministère des solidarités et de la santé ». https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/ (consulté le oct. 11, 2021).

[203] S. Couper *et al.*, « The effects of maternal position, in late gestation pregnancy, on placental blood flow and oxygenation: an MRI study », *J Physiol*, vol. 599, n° 6, p. 1901-1915, mars 2021, doi: 10.1113/JP280569.

[204] E. Abaci Turk *et al.*, « Placental MRI: Effect of maternal position and uterine contractions on placental BOLD MRI measurements », *Placenta*, vol. 95, p. 69-77, juin 2020, doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.008.

[205] E. A. Turk *et al.*, « Placental MRI: Effect of maternal position, breath hold and oxygen state on placental T2* measurements », présenté à ISMRM Virtual Conference & Exhibition, 2020. Consulté le: oct. 12, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://archive.ismrm.org/2020/0581.html

[206] P. M. Dunn, « John Braxton Hicks (1823-97) and painless uterine contractions », *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, vol. 81, n° 2, p. F157-F158, sept. 1999, doi: 10.1136/fn.81.2.F157.

[207] M. Sinding, D. A. Peters, J. B. Frøkjær, O. B. Christiansen, N. Uldbjerg, et A. Sørensen, « Reduced placental oxygenation during subclinical uterine contractions as assessed by BOLD MRI », *Placenta*, vol. 39, p. 16-20, mars 2016, doi: 10.1016/j.placenta.2015.12.018.

[208] « Questions and Answers in MRI. IVIM ». http://mriquestions.com/ivim.html (consulté le oct. 07, 2021).

[209] M. C. Wurnig *et al.*, « Systematic analysis of the intravoxel incoherent motion threshold separating perfusion and diffusion effects: Proposal of a standardized algorithm: Proposal of a Standardized Algorithm for IVIM Analysis », *Magn. Reson. Med.*, vol. 74, n° 5, p. 1414-1422, nov. 2015, doi: 10.1002/mrm.25506.

[210] A. Lemke, B. Stieltjes, L. R. Schad, et F. B. Laun, « Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging », *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 29, n° 6, p. 766-776, juill. 2011, doi: 10.1016/j.mri.2011.03.004.

[211] M. R. Orton, D. J. Collins, D.-M. Koh, et M. O. Leach, « Improved intravoxel incoherent motion analysis of diffusion weighted imaging by data driven Bayesian modeling: Improved IVIM Analysis with Bayesian Modelling », *Magn. Reson. Med.*, vol. 71, n° 1, p. 411-420, janv. 2014, doi: 10.1002/mrm.24649.

[212] S. Barbieri, O. F. Donati, J. M. Froehlich, et H. C. Thoeny, « Impact of the calculation algorithm on biexponential fitting of diffusion-weighted MRI in upper abdominal organs: Impact of the Calculation Algorithm on IVIM Parameters in Upper Abdominal Organs », *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, n° 5, p. 2175-2184, mai 2016, doi: 10.1002/mrm.25765.

[213] E. Chen *et al.*, « Texture analysis of placental MRI: can it aid in the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum? », *Abdom Radiol*, vol. 44, nº 9, p. 3175-3184, sept. 2019, doi: 10.1007/s00261-019-02104-1.

[214] Q. N. Do *et al.*, « MRI of the Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Radiomics Analysis Correlates With Surgical and Pathological Outcome », *J Magn Reson Imaging*, p. jmri.26883, août 2019, doi: 10.1002/jmri.26883.

[215] Q. Wu *et al.*, « Radiomics analysis of placenta on T2WI facilitates prediction of postpartum haemorrhage: A multicentre study », *EBioMedicine*, p. S2352396419307510, nov. 2019, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.010.

[216] E. Van Reeth, I. W. K. Tham, C. H. Tan, et C. L. Poh, « Super-resolution in magnetic resonance imaging: A review », *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, vol. 40A, nº 6, p. 306-325, nov. 2012, doi: 10.1002/cmr.a.21249.

[217] A. Bustin *et al.*, « Isotropic Reconstruction of MR Images Using 3D Patch-Based Self-Similarity Learning », *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 37, nº 8, p. 1932-1942, août 2018, doi: 10.1109/TMI.2018.2807451.

[218] D. Ma *et al.*, « Magnetic resonance fingerprinting », *Nature*, vol. 495, nº 7440, p. 187-192, mars 2013, doi: 10.1038/nature11971.

[219] A. Panda *et al.*, « Magnetic resonance fingerprinting – An overview », *Current Opinion in Biomedical Engineering*, vol. 3, p. 56-66, sept. 2017, doi: 10.1016/j.cobme.2017.11.001.

[220] M. Khajehim, T. Christen, et J. J. Chen, « Magnetic Resonance Fingerprinting with Combined Gradient- and Spin-echo Echo-planar Imaging: Simultaneous Estimation of T1, T2 and T2* with integrated-B1 Correction », Biophysics, preprint, avr. 2019. doi: 10.1101/604546.

[221] O. Jaubert *et al.*, « Multi-parametric liver tissue characterization using MR fingerprinting: Simultaneous T_1, T_2, T_2*, and fat fraction mapping », *Magn Reson Med*, p. mrm.28311, mai 2020, doi: 10.1002/mrm.28311.

[222] D. A. Feinberg et K. Oshio, « GRASE (gradient- and spin-echo) MR imaging: a new fast clinical imaging technique », *Radiology*, vol. 181, nº 2, p. 597-602, nov. 1991, doi: 10.1148/radiology.181.2.1924811.

[223] A. Alexandersson, T. Steingrimsdottir, J. Terrien, C. Marque, et B. Karlsson, « The Icelandic 16-electrode electrohysterogram database », *Sci Data*, vol. 2, nº 1, p. 150017, déc. 2015, doi: 10.1038/sdata.2015.17.

[224] P. Gao *et al.*, « Comparison of electrohysterogram signal measured by surface electrodes with different designs: A computational study with dipole band and abdomen models », *Sci Rep*, vol. 7, nº 1, p. 17282, déc. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-17109-3.

[225] L. Nohava *et al.*, « Flexible Multi-Turn Multi-Gap Coaxial RF Coils: Design Concept and Implementation for Magnetic Resonance Imaging at 3 and 7 Tesla », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 40, n° 4, p. 1267-1278, avr. 2021, doi: 10.1109/TMI.2021.3051390.

Étude de la fonction placentaire chez la femme par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

Les pathologies de la grossesse liées à des dysfonctions placentaires telles que le Retard de Croissance Intra-Utérin et la Pré-éclampsie, ou encore les troubles du spectre du placenta Accreta (PAS) sont associées à d'importantes morbi-mortalité fœtales et maternelles. Pour le dépistage de ces pathologies, l'échographie 2D a atteint ses limites avec une sensibilité et une spécificité basses. L'IRM, quant à elle, permet de fournir des informations morphologiques et fonctionnelles variées avec une bonne résolution spatiale, ce qui en fait un outil de choix pour l'exploration de la fonction placentaire. De plus, cet examen est non invasif et peut être réalisé en cours de grossesse sans injection de produit de contraste, et à l'exclusion du premier trimestre par principe de précaution. L'objectif est alors d'étudier des paramètres qui se révéleraient pertinents pour le dépistage de ces pathologies, obtenus par différentes techniques IRM non-injectées, permettant de mieux caractériser et quantifier la fonction placentaire. En particulier, il semble judicieux dans ce contexte clinique d'utiliser des techniques délivrant une information (idéalement quantitative) sur la perfusion placentaire et/ou l'oxygénation placentaire. Dans ces travaux, nous nous sommes notamment intéressés à la technique IVIM (*Intra-Voxel Incoherent Motion*) pour obtenir une information sur la perfusion placentaire, et à la mesure des temps de relaxation T2 et T2* qui sont le reflet de l'oxygénation placentaire, avec l'objectif d'établir un protocole d'acquisition IRM approprié dans le contexte du dépistage des PAS, et de l'évaluer dans le cadre du protocole clinique DIANE (Dépistage par Irm des Anomalies d'adhésioN placEntaire) mis en place avec le CIC-IT de Nancy. Dans un premier temps, des données précliniques obtenues chez la lapine gestante ont été analysées afin de mettre en avant l'intérêt d'une mesure des temps de relaxation T2 et T2* dans le placenta. Une étude a ensuite été menée sur fantôme et sur volontaires sains en dehors de la grossesse, afin de comparer différentes stratégies de quantification du T2 en région abdomino-pelvienne compatibles avec une utilisation clinique. Enfin, un protocole d'acquisition IRM pour l'imagerie du placenta dédié au contexte des PAS a été mis en place, et a commencé à être évalué sur les premières volontaires du protocole clinique DIANE.

MOTS-CLÉS: IRM placentaire; IRM quantitative; Perfusion placentaire; Oxygénation placentaire; Dépistage; Pathologies de la grossesse

MRI (Magnetic Resonance Imaging) of the human placental function

Pathologies of pregnancy associated with placental dysfunctions such as Intra-Uterine Growth Restriction and Pre-Eclampsia, or also Placenta Accreta Spectrum (PAS) disorders are responsible of an important morbidity-mortality of the mother and/or the fetus. 2D ultrasound has reached its limits for the detection of these pathologies, with a low sensitivity and specificity. Regarding MRI, it provides various morphological and functional information with a high spatial resolution, making it a very promising technique to explore placental function. Furthermore, MRI is non-invasive and can be performed during pregnancy without injection of contrast agent, and excluding the first trimester according to precautionary principle. The aim is to study potentially relevant parameters for the screening of these pathologies, obtained by different non-injected MRI techniques, to better characterize and quantify placental function. In this clinical context, techniques providing quantitative information on placental perfusion and/or oxygenation are of particular interest. In this research work, we focus on the technique IVIM (Intra-Voxel Incoherent Motion) to obtain an information on placental perfusion, and on the measurement of relaxation times T2 and T2* which are the reflect of placental oxygenation, with the purpose to propose an appropriate MRI acquisition protocol in the context of screening of PAS disorders, and to assess it within the clinical protocol DIANE (MRI screening of Placenta Accreta Spectrum disorders) established with the CIC-IT, Nancy. As a first step, preclinical data obtained on pregnant rabbits have been analyzed to underline the interest of T2 and T2* measurement in the placenta. Then, a study on phantom and on non-pregnant healthy volunteers have been conducted, in order to compare different T2 quantification strategies in the abdominal-pelvic region for clinical use. Finally, an MRI acquisition protocol for placenta imaging dedicated to PAS disorders has been established, and has been optimized on the first volunteers of the clinical protocol DIANE.

KEYWORDS: Placental MRI; Quantitative MRI; Placental perfusion; Placental oxygenation; Screening; Pathologies of pregnancy