

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Valeur du T2* du foie en IRM : nouvelle méthode de mesure
employant un temps d'écho unique**

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2024 à 16h
au Pôle Recherche
par **Louis DUPIRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI

Madame le Docteur Mathilde VERMERSCH

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Corentin SELOMME

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

1,5T	<i>1,5 Tesla</i>
2D	<i>Two dimensions</i>
3T	<i>3 Tesla</i>
CT	<i>Computed Tomography / Scanner</i>
L/M ratio	<i>Liver to Muscle Ratio / Rapport Foie/Muscle</i>
LIC	<i>Liver Iron Concentration</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging / Imagerie par Résonance Magnétique</i>
R2* ; R2	<i>Transverse Relaxation Velocity / Vitesse de Relaxation Transversale</i>
ROI	<i>Region of Interests / Région d'Interêt</i>
SIR	<i>Signal Intensity Ratio / Rapport d'Intensité du Signal</i>
T2*	<i>Transverse Relaxation Time / Temps de Relaxation Transversale</i>
TE	<i>Echo Time / Temps d'écho</i>
TR	<i>Repetition Time / Temps de répétition</i>

Table des matières

Avertissement.....	2
Abréviations.....	3
Table des matières	4
Introduction Générale	5
a. Surcharge en fer	5
i. Augmentation de l'absorption duodénale.....	5
ii. Augmentation de l'apport en fer.....	6
b. Intérêt de la quantification de la surcharge hépatique en fer	6
c. Les bases physique de la quantification du fer en IRM	6
i. Propriétés paramagnétiques du fer.....	6
ii. Décroissance du signal en IRM.....	7
iii. T2* et R2*.....	8
iv. Relation entre la valeur du R2* et la concentration de fer dans l'organisme	8
d. Relaxométrie R2* et méthode SIR	8
i. Relaxométrie R2*	9
ii. Méthode SIR	9
e. Autres méthodes de quantification que l'IRM	10
f. La problématique de la surcharge importante en fer	11
g. Objectifs	11
English scientific article.....	13
Introduction	14
Materials and method	16
a. Population, data collection and MRI protocols	16
b. Measurements	17
c. Series n°1	18
d. Series n°2	20
e. Statistical method	22
f. Ethic	22
Results	23
a. Population characteristics	23
b. k coefficient.....	23
c. T2* value, R2* value and LIC calculated in the series n°2	24
i. Independent-sample t-tests.....	24
ii. Pearson correlation coefficient.....	25
Discussion	27
Discussion générale	30
Références	33

Introduction Générale

a. Surcharge en fer

Le fer est un atome essentiel dans le métabolisme du corps humain, notamment dans la production d'hémoglobuline.

L'excrétion quotidienne du fer n'est pas régulée par l'organisme (1 à 2 mg par jour) et se fait par le biais du système digestif, de la peau, de la desquamation des muqueuses et des menstruations chez la femme.

L'absorption du fer, en revanche, est régulée et assure ainsi l'homéostasie du système. Dans des conditions normales, l'absorption quotidienne compense les pertes.

En cas de surcharge en fer, cette capacité d'absorption est perturbée par deux mécanismes principaux.

i. Augmentation de l'absorption duodénale

Le premier mécanisme est une augmentation de l'absorption duodénale du fer. Sa cause la plus fréquente est la dérégulation du mécanisme de la rétroaction de l'hépcidine par une mutation C282Y du gène HFE, dans le cadre de l'hémochromatose, entraînant une absorption duodénale excessive et une augmentation de la saturation plasmatique de la transferrine (1–3).

Les organes affectés par ce mécanisme sont ceux qui possèdent le plus grand nombre de récepteurs de la transferrine, tels que le foie et le myocarde. La rate et la moelle osseuse sont relativement épargnées. Dans le foie, les hépatocytes sont touchés en premier, ce qui explique le risque de développer une hépatopathie chronique dans l'hémochromatose (4).

ii. Augmentation de l'apport en fer

Le second mécanisme est l'augmentation de l'apport en fer, que l'on retrouve le plus souvent chez les patients recevant des transfusions sanguines répétées.

Dans le foie, les hépatocytes sont relativement épargnés. En effet, ce sont les cellules de Kupffer qui sont touchées. Le risque de développer une hépatopathie chronique est donc plus faible que dans l'hémochromatose.

b. Interêt de la quantification de la surcharge hépatique en fer

La surcharge en fer est toxique pour le foie et peut conduire à une cirrhose, à une insuffisance hépatocellulaire et à terme, au développement d'un carcinome hépatocellulaire.

Dans la plupart des hépatopathies chroniques, l'étiologie principale n'est pas une surcharge en fer systémique (5). En revanche, de nombreuses études ont démontré que la présence d'une surcharge hépatique en fer est un facteur de mauvais pronostic (6–8). Il convient de noter que dans ces situations, la surcharge en fer est moins importante que chez les patients atteints d'hémochromatose.

Il a été démontré que la surcharge hépatique en fer est en corrélation avec la surcharge en fer de l'ensemble de l'organisme (9).

Une méthode fiable de quantification de cette surcharge est donc devenue essentielle pour la prise en charge de ces patients. Elle est également utile pour le dépistage des personnes à risque.

c. Les bases physique de la quantification du fer en IRM

i. Propriétés paramagnétiques du fer

L'atome de fer a des propriétés paramagnétiques. En effet lorsqu'il est soumis à un

champ magnétique B_0 , il crée une hétérogénéité qui augmente avec la quantité de fer.

Le concept de quantification du fer en imagerie par résonance magnétique (IRM) est basé sur cette propriété physique et correspond donc à une quantification indirecte.

ii. Décroissance du signal en IRM

Les protons d'hydrogène soumis à un champ magnétique B_0 présentent un vecteur d'aimantation parallèle à B_0 . Lorsqu'une impulsion par radiofréquence est appliquée, ce vecteur est incliné jusqu'à 90 degrés. Lorsque l'impulsion s'arrête, le proton retourne à son état fondamental, suivant une décroissance sinusoïdale. Le signal est la norme de ce vecteur d'aimantation et peut être mesuré à tout moment.

La présence de fer accélère le déphasage des spins. Il est donc nécessaire d'effectuer une séquence contenant plusieurs temps d'écho (TE) afin de pouvoir mesurer le signal au cours de cette décroissance.

Sur l'**image 1** et l'**image 2**, on peut observer la diminution du signal hépatique au cours du temps sur une séquence multi-écho. Plus le temps d'écho est long, plus le signal hépatique est faible.

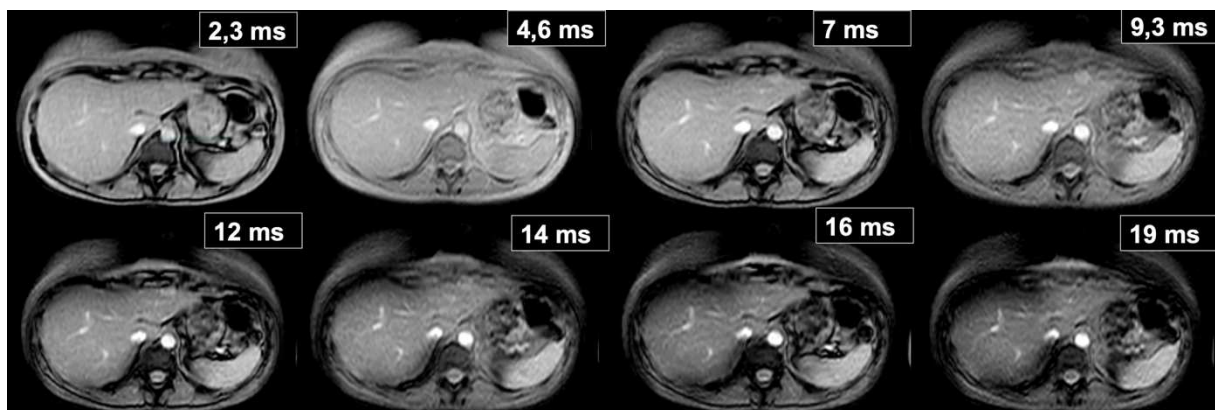


Image 1 : Coupes d'IRM représentant la chute du signal d'un foie sain en fonction du TE (temps d'écho) en ms

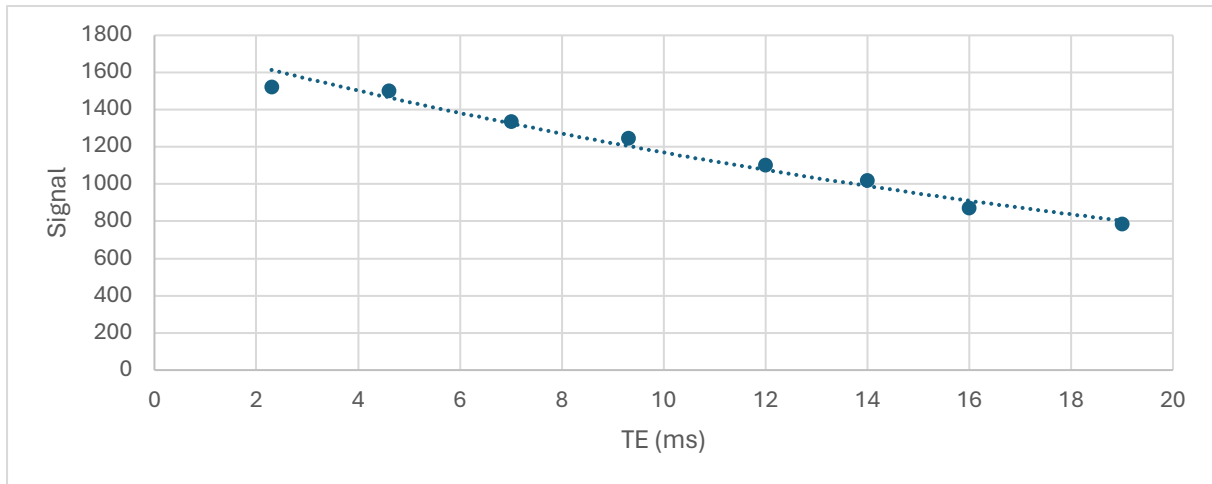


Image 2 : Décroissance du signal d'un foie sain en fonction du TE (temps d'écho) en ms

iii. $T2^*$ et $R2^*$

La constante du temps de relaxation transversale ($T2^*$) pour les séquences en écho de gradient est définie comme le temps où l'aimantation transversale a atteint 37% de l'aimantation initiale.

La vitesse de relaxation transversale ($R2^*$) est une vitesse mesurée par la formule :

$$R2^* = \frac{1}{T2^*}$$

iv. Relation entre la valeur du $R2^*$ et la concentration de fer dans l'organisme

De nombreuses études in vitro et in vivo ont démontré une relation linéaire entre $R2^*$ et la concentration de fer dans l'organisme (10).

La valeur $R2^*$ dépend de l'intensité du champ magnétique, et il a été montré que le rapport entre la valeur $R2^*$ à 1,5 Tesla (1,5T) et à 3 Tesla (3T) est de 2 (11).

d. Relaxométrie $R2^*$ et méthode SIR

Dans la plupart des cas pour le foie, les effets du fer sur l'amplitude du signal sont

mesurés à l'aide de la relaxométrie $R2^*$ ou de la méthode du rapport d'intensité du signal (SIR). Chaque méthode permet de calculer $R2^*$.

Une autre méthode peut être utilisée, notamment en neuroradiologie, basée sur les perturbations de la phase du signal (12). Cependant, cette méthode n'est pas utilisée en pratique en imagerie abdominale, principalement en raison de son coût élevé et des artefacts de respiration.

Dans ces trois cas, on utilise des séquences en écho de gradient qui ne corrigent pas les hétérogénéités du signal, contrairement aux séquences en spin écho.

A noter qu'une méthode avec des séquences en spin écho est validée (Relaxométrie $R2$) (13) mais est peu utilisée en pratique pour plusieurs raisons, notamment le coût, la durée de la séquence et le post-traitement qui dure plusieurs jours.

i. Relaxométrie $R2^$*

Des séquences en écho de gradient sont utilisées, contenant plusieurs TE. La cartographie $R2^*$ est générée en une seule respiration (3,14). Le choix des TE est très important : les temps d'écho doivent être suffisamment courts et la différence entre les temps d'écho suffisamment faible pour garantir des mesures fiables.

La présence simultanée d'une surcharge en graisse est un facteur de confusion et de nouvelles séquences avec suppression de la graisse ont été développées pour le résoudre (15).

ii. Méthode SIR

Dans notre centre au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, nous utilisons la méthode SIR qui est basée sur un rapport foie/muscle (rapport L/M), calculé en divisant le signal du foie par le signal du muscle. La quantité de fer dans le muscle est constante quelle

que soit la quantité de fer dans l'organisme. Il a été prouvé qu'il existe une relation linéaire entre la diminution de ce rapport et la quantité de fer dans l'organisme (16).

Cette méthode nécessite la réalisation d'une séquence T2 en écho de gradient avec plusieurs TE. Ainsi 5 TE sont utilisés. Pour chaque TE, 3 régions d'intérêt (ROI) sont dessinés dans le foie droit, un ROI dans le muscle paravertébral droit et un ROI dans le muscle paravertébral gauche. Un algorithme accessible gratuitement en ligne est ensuite utilisé pour estimer le R2*.

Cette méthode a été conçue par Gandon et al. (17) et validée par la suite (18).

e. Autres méthodes de quantification que l'IRM

D'autres méthodes que l'IRM ont été mises au point, mais elles semblent moins sensibles et moins spécifiques :

En plus d'être une procédure invasive avec des risques de complications (19), la biopsie hépatique ne permet pas une quantification suffisamment fiable du fer. En effet, la variabilité des mesures s'est avérée trop importante pour une utilisation en routine (20).

L'augmentation des marqueurs sériques tels que la ferritine doit faire suspecter une surcharge en fer, bien que de nombreuses études aient montré qu'ils ne permettaient pas une quantification suffisamment fiable (21,22).

Il a été démontré que la surcharge en fer dans le foie augmentait sa densité spontanée en scanner (CT). Cependant, aucune méthode suffisamment fiable n'a encore été démontrée avec les techniques en mono-énergie (23). En revanche, l'utilisation de techniques multi-énergie est prometteuse et il sera intéressant de suivre les progrès réalisés dans ce domaine (24).

f. La problématique de la surcharge importante en fer

La quantification d'une surcharge importante en fer reste un problème qui n'est pas encore complètement résolu. Dans ces situations, le signal hépatique diminue très rapidement et devient trop proche des niveaux de signal du bruit, même aux TE les plus précoces (25), comme le montrent l'image 3 et l'image 4.

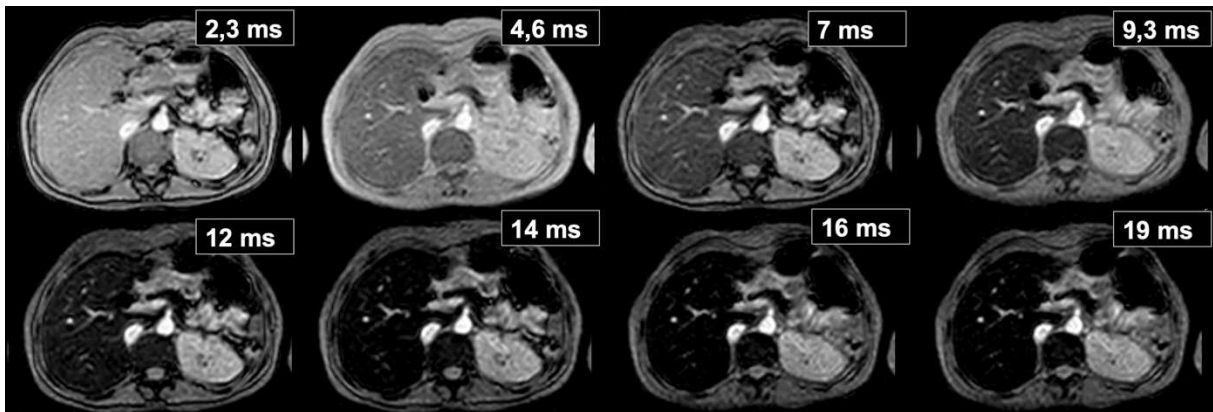


Image 3 : Coupes d'IRM représentant la chute du signal d'un foie présentant une surcharge en fer en fonction du TE (temps d'écho) en ms

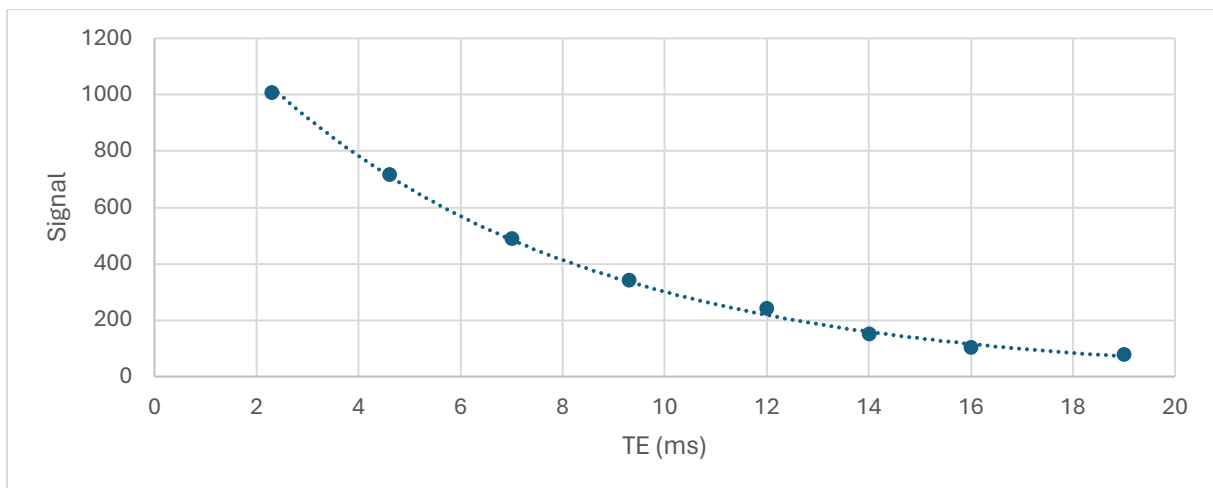


Image 4 : Décroissance du signal d'un foie présentant une surcharge en fer en fonction du TE (temps d'écho) en ms

Des séquences avec des TE ultra-courts ont été développées mais ne sont pas encore disponibles dans tous les centres (26).

g. Objectifs

Pour répondre à cette problématique, nous avons développé une méthode avec pour

objectif de prouver qu'il est possible de calculer le $T2^*$ du foie sur une séquence multi-écho en écho de gradient en utilisant une seule mesure du signal du foie, le signal du foie calculé à un TE théorique = 0 ms et trois mesures du signal du muscle. Notre méthode est basée sur l'hypothèse que le signal normal du foie est proportionnel à celui des muscles à TE = 0 ms du fait de l'absence d'effet $T2^*$ et donc de l'absence d'effet du fer.

Si notre méthode s'avère fiable, elle pourrait atteindre un objectif : permettre une quantification plus fiable des surcharges excessives en fer.

English scientific article

**T2* value of the liver in MRI for iron overload : new measurement
method using a single echo time**

Introduction

Hepatic iron overload is toxic to the liver and can lead to cirrhosis, hepatocellular insufficiency and, ultimately, the risk of developing hepatocellular carcinoma. It also has been shown to correlate with overall body iron overload (9). A reliable method for quantifying hepatic iron overload has therefore become essential for the management of these patients. It is also useful for screening at-risk individuals.

The iron atom has paramagnetic properties. When it is subjected to a magnetic field B_0 , it creates a heterogeneity that increases with the amount of iron. The concept of quantifying iron in Magnetic Resonance Imaging (MRI) is based on this physical property. Hydrogen protons subjected to a magnetic field B_0 show a magnetization vector that will be parallel to B_0 . When a radio-frequency pulse is applied, this vector is tilted up to 90 degrees. When the pulse stops, the proton returns to its ground state, following a sinusoidal decay. The magnitude is the norm of this magnetization vector and can be measured at any time.

The presence of iron accelerates the phase shift of the spins. It is therefore necessary to carry out a sequence containing several echo times (TE) in order to be able to measure the magnitude during this decay.

The transverse relaxation time ($T2^*$) in gradient echo sequences is taken to be the time when the transverse magnetization has reached 37% of the initial magnetization.

The transverse relaxivity of sinusoidal decay ($R2^*$) is a velocity measured by the formula :

$$R2^* = \frac{1}{T2^*}$$

Many in vitro and in vivo studies have demonstrated a linear relationship between $R2^*$ and iron concentration in the body (10).

In the most of the case for the liver, the effects of iron on signal magnitude are measured using $R2^*$ relaxometry or the Signal Intensity Ratio (SIR) method. Each method allows for the calculation of $R2^*$. In these cases, gradient echo sequences are used, as they do not correct signal heterogeneities, unlike spin echo sequences.

Quantifying heavy iron overload remains a problem that is not yet completely resolved. In these situations, liver signal decreases very rapidly and becomes too close to noise signal levels even at the earliest TEs (10). Sequences with ultra-short TEs have been developed but are not yet available everywhere (26).

To address this issue, we developed a method to prove that it is possible to calculate the $T2^*$ of the liver on a multi-echo gradient echo sequence using a single measurement of the liver signal magnitude, the liver signal magnitude calculated at a virtual TE = 0 ms and three measurements of the muscle signal magnitude. Our method is based on the assumption that the normal liver signal is proportional to that of muscles at TE = 0 ms due to the absence of $T2^*$ effects and therefore the absence of iron effects.

If our method proves reliable, it could achieve the objective to enable more reliable quantification of heavy iron overload.

Materials and method

a. Population, data collection and MRI protocols

We conducted a retrospective study based on data from MRI scans performed at Lille University Hospital from July 17, 2020 to December 21, 2023. The MRI used was the Ingenia 1,5 T (Phillips Healthcare, Best, Netherlands).

We performed two series of patients:

The first series comprises 41 patients, selected successively in our center without iron or fat overload, who did not benefit from hematological monitoring. The aim was to calculate a proportionality coefficient k between the liver signal magnitude and the muscle signal magnitude at a virtual TE = 0ms.

The second series comprises 60 patients, also selected successively in our center, all with hepatic iron overload but free of fat overload. These patients benefited from haematological management, either as part of the follow-up of known iron overload or as part of screening. The aim was to verify the validity of using muscles to calculate the liver signal magnitude at a virtual TE = 0 ms using the proportionality coefficient k calculated in the first series.

These MRIs were performed routinely, either as part of the management of specific liver pathology or as part of the quantification of hepatic iron overload in patients with hemochromatosis. The protocols contained at least one mDIXON Quant sequence and one T2* multi-echo sequence.

The mDIXON Quant sequence was achieved with body coil and included six echo times following these parameters : TE 1 = 0.92 ms, delta TE = 0.7 ms, repetition time (TR) = 5.3 ms, flip angle 5°, 132x117 matrix, 400x350x231 mm field of view, Voxel size

of 3.03x2.99x6 mm, number of slices = 64.

Multi-echo Sequence in the series n°1 was achieved with body coil and included 8 echo times following these parameters : TE 1 = 2.3 ms, delta TE = 2.3 ms, TR = 120 ms, flip angle 20°, 192x100 matrix, 440x337x190 mm field of view, Voxel size 2.29x3.37x15 mm, acquisition with a partial Fourier plane (0,75).

Multi-echo Sequence in the series n°2 was achieved with body coil and included 18 echo times following these parameters : TE 1 = 1,15 ms, delta TE = 1,15 ms, TR = 120 ms, flip angle 20°, 192x100 matrix, 440x337x190 mm field of view, Voxel size 2.29x3.37x15 mm, acquisition with a partial Fourier plane (0,75).

b. Measurements

For each patient and on the multi-echo sequence, a 2D region of interest (ROI) was placed in the right liver, with a surface area measured at a minimum of 250mm², avoiding any lesions, large vessels and being sufficiently far from the edges of the liver to limit possible artifacts.

A second 2D ROI was placed in one of the paravertebral muscles avoiding areas with excessive fatty infiltration.

Figure 1 shows an example of these measurements for a single TE.



Figure 1 : Exemple of the measurements of the signal magnitude of the liver and the muscle for a single TE (Echo Time).

c. Series n°1

41 MRI scans were analyzed. Indications were multiple, with the main indication being follow-up or characterization of liver lesions. Exclusion criteria were the presence of hepatic iron or fat overload. The T2* multi-echo sequence was analyzed for each patient.

Four different methods for calculating the liver signal magnitude at a virtual TE = 0 ms which we called Liver (0), were tested. These formulas are based on the mono-exponential decay of signal magnitude with T2* echo time ($= 1/R2^*$). We used three liver signal magnitude measurements, respectively at TE = 2.3 ms which we called Liver (2.3), TE = 4.6 ms which we called Liver (4.6) and TE = 9.3 ms which we called Liver (9.3).

- Formula n°1 : based on the liver signal magnitudes at TE = 2.3 ms and TE = 4.6 ms.

$$Liver (0) = \frac{Liver (2.3) \times Liver (2.3)}{Liver (4.6)}$$

- Formula n°2 : based on the liver signal magnitudes at TE = 4.6 ms and TE = 9.3 ms.

$$Liver (0) = \frac{Liver (4.6) \times Liver (4.6)}{Liver (9.3)}$$

- Formula n°3 : based on the liver signal magnitudes at TE = 2.3 ms, TE = 4.6 ms and TE = 9.3 ms.

$$Liver (0) = Liver (2.3) \times \sqrt{\frac{Liver (4.6)}{Liver (9.3)}}$$

- Formula n°4 : based on the liver signal magnitudes at TE = 2.3 ms and TE = 9.3 ms.

$$Liver (0) = Liver (2.3) \times \sqrt[3]{\frac{Liver (2.3)}{Liver (9.3)}}$$

The same calculation methods were used to calculate the muscle signal magnitude at a virtual TE = 0 ms which we called Muscle (0).

Finally, a proportionality coefficient named k between the muscle signal magnitude and the liver signal magnitude at a virtual TE = 0 ms was calculated for each patient.

$$k = \frac{Liver (0)}{Muscle (0)}$$

The formula with the coefficient k having the lowest standard deviation will be chosen

for series n°2, as it is considered the most robust.

d. Series n°2

60 MRI scans were analyzed as part of the "Foie Coeur" protocol, the aim of which was to screen and monitor patients with hepatic iron overload, most of whom suffer from hemochromatosis. Patients who did not have hepatic iron overload or who had hepatic fat overload were excluded.

The MRIs contained multi-echo T2* sequences with shorter TEs than MRIs performed routinely (the minimum TE was 1.2 ms). For each patient, the muscle signal at a virtual TE = 0 ms was calculated from the formula chosen previously. Then the liver signal magnitude at a virtual TE = 0 ms was calculated from the muscle signal magnitude at TE = 0ms, using the proportionality coefficient k. The proportionality coefficient k was the average of the proportionality coefficients of series n°1.

$$Liver (0) = Muscle (0) \times k$$

The T2* value (ms), was calculated from the liver signal thus calculated at a virtual TE = 0 ms and a second, longer echo. The lowest echo in ms is marked "lowest echo" and the longest echo in ms is marked "longest echo".

$$T2 * = \frac{Longest\ echo - 0}{Ln \left(\frac{Liver (0)}{Liver (Longest\ echo)} \right)}$$

The value of the liver signal magnitude at the longest echo had to be at least equivalent to one third of the signal magnitude at virtual TE = 0ms, and at least four times greater

than the noise signal magnitude.

A first reference method was used (which we called **Reference 1**), calculating T2* (ms), from the liver signal magnitude at two different echoes, using the same calculation method :

$$T2^* = \frac{\text{Longest echo} - \text{Lowest echo}}{\text{Ln} \left(\frac{\text{Liver (Lowest echo)}}{\text{Liver (Longest echo)}} \right)}$$

We also used a second reference method, measuring the T2* value (ms) for each patient using the T2* relaxation mapping present in the mDIXON Quant sequence (which we called **Reference 2**). **Figure 2** shows an example of these measurements. The ROI was calculated using the same methodology as described above.

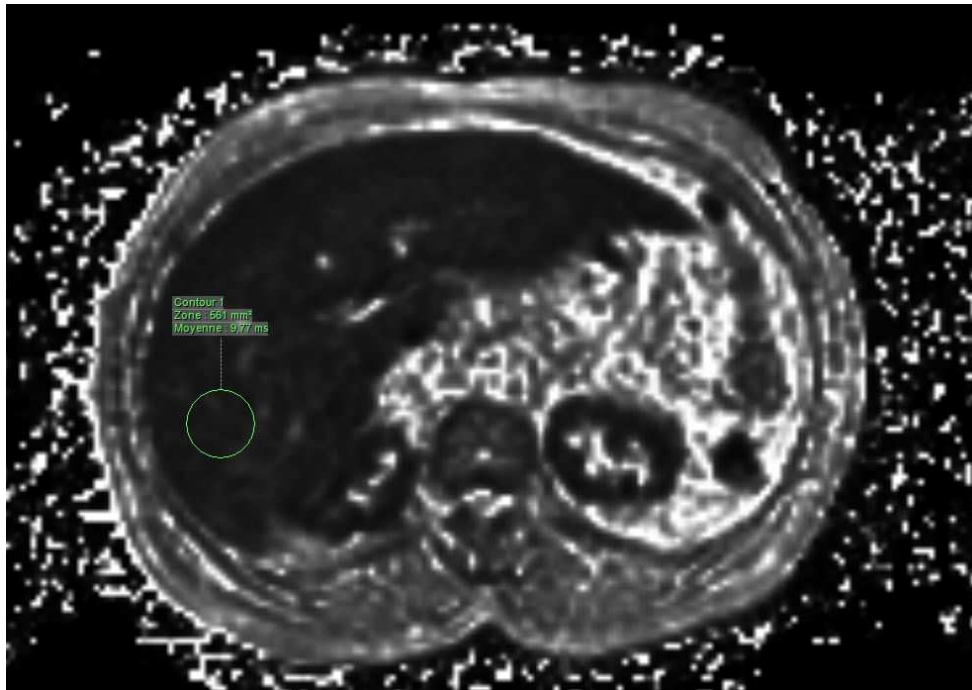


Figure 2 : Exemple of the measurement of the T2* in ms on a T2* mapping from the mDIXON Quant Sequence.

From T2* (ms), we were able to calculate the R2* value (ms⁻¹) and iron overload in mg/g and μmol/g using these calculation methods :

$$R2^* = \frac{1000}{T2^*}$$

$$LIC (mg/g) = \frac{-454,85 + (28,02 \times R2^*)}{1000}$$

$$LIC (\mu mol/g) = LIC (mg/g) \times 17,8$$

e. Statistical method

The mean and standard deviation of the k coefficients were calculated for each formula in series n°1.

We performed an independent-sample t-test for the means of T2* values and calculated a proportionality coefficient (Pearson) for T2* values between the chosen formula and respectively reference 1 and reference 2 in the series n°2.

f. Ethic

This research has been approved by the Comité d'éthique de la recherche en imagerie médicale (CERIM) under number CRM-2402-387.

Prior to the study, patients were informed of the use of their data by means of the department's welcome booklet and an information note at the end of their examination report. They were given a telephone number to contact if they wished to object to their participation.

Results

a. Population characteristics

The average age of patients was 52 years in series 1 and 40.1 years in series n°2 (**Table 1**). There was no significant iron overload in the series n°1 (LIC = 12.16 $\mu\text{mol/g}$) but there was a significant iron overload in the series n°2 (LIC = 143.48 $\mu\text{mol/g}$) (**Table 1**).

Table 1 : Population characteristics

Characteristics	Series n°1 (n = 41)	Series n°2 (n = 60)
Mean age (years)	52	40.1
Men (n)	15	30
Women (n)	26	30
T2* (ms)	26.79	4.57
R2* (ms^{-1})	40.6	304
LIC (mg/g)	0.68	8.07
LIC ($\mu\text{mol/g}$)	12.16	143.58

T2 : Transverse relaxation time ; R2* : Transverse relaxation velocity ; LIC : Liver Iron Concentration*

b. k coefficient

The mean and standard deviations of the k coefficient were calculated for each formula to determine which one had the smallest standard deviation and was therefore considered the most robust (**Table 2**).

Table 2 : Proportionality coefficient k

	Average	Standart Deviation
Formula n°1	1.55	0.283
Formula n°2	1.32	0.165
Formula n°3	1.42	0.14
Formula n°4	1.46	0.169

Formula n°3 was chosen because it had the lowest standard deviation (0.14) and was therefore considered the most robust formula. The average k coefficient was 1,42 (**Table 2**).

c. T2* value, R2* value and LIC calculated in the series n°2

According to the method using values from the liver signal magnitude at two different echoes (**Reference 1**), the mean T2* values for the patients in the series n°2 was 4.57 ms, the average R2* value was 304 ms⁻¹ and the LIC was 143.58 µmol/g (**Table 3**).

According to measurements taken on the T2* mapping of the mDIXON Quant sequence (**Reference 2**), the mean T2* values for the patients in the series n°2 was 4.51 ms, the average R2* value was 299.56 ms⁻¹ and the LIC was 141.31 µmol/g (**Table 3**).

According to the formula n°3, the mean T2* values for the patients in the series n°2 was 4.96 ms, the average R2* value was 285.83 ms⁻¹ and the LIC was 134.47 µmol/g (**Table 3**).

Table 3 : Characteristics in the series 2 according to the reference methods and the formula n°3

Characteristics (mean)	Reference 1	Reference 2	Formula 3
T2* (ms)	4.57	4.51	4.96
R2* (ms ⁻¹)	304	299.56	285.83
LIC (mg/g)	8.07	7.94	7.55
LIC (µmol/g)	143.58	141.31	134.47

T2* : Transverse relaxation time ; R2* : Transverse relaxation velocity ; LIC : Liver Iron Concentration

i. Independent-sample t-tests

Independent sample t-tests showed that there were no statistically significant differences between the means of T2* values according to the method using values from the liver signal magnitude at two different echoes (**Reference 1**), and T2* values according to formula n°3 (**Table 4**).

Table 4 : Independent Samples t-test between the Formula n°3 and the Reference 1 (Student's t-test)
95% CI for Mean Difference

	t	df	p-value	Mean Difference	SE Difference	Lower	Upper
T2*	0.961	118	0.339	0.392	0.408	-0.416	1.199

T2* : Transverse relaxation time ; df : degrees of freedom ; SE : Standart Error ; CI : Confidence interval

The results were similar between the means of T2* values according to measurements taken on the T2* mapping of the mDIXON Quant sequence (**Reference 2**) and T2* values according to formula n°3 (**Table 5**).

Table 5 : Independent Samples t-test between the Formula n°3 and the Reference 2 (Student's t-test)
95% CI for Mean Difference

	t	df	p-value	Mean Difference	SE Difference	Lower	Upper
T2*	1.118	118	0.266	0.452	0.404	-0.348	1.253

T2* : Transverse relaxation time ; df : degrees of freedom ; SE : Standart Error ; CI : Confidence interval

ii. Pearson correlation coefficient

The Pearson correlation coefficient between T2* values according to the method using values from the liver signal magnitude at two different echoes (**Reference 1**), and T2* values according to formula n°3 is 0.987 with a p value < 0.0001 (**Table 6 and Figure 3**). The confidence interval was [0.979;0.992] (**Table 6**).

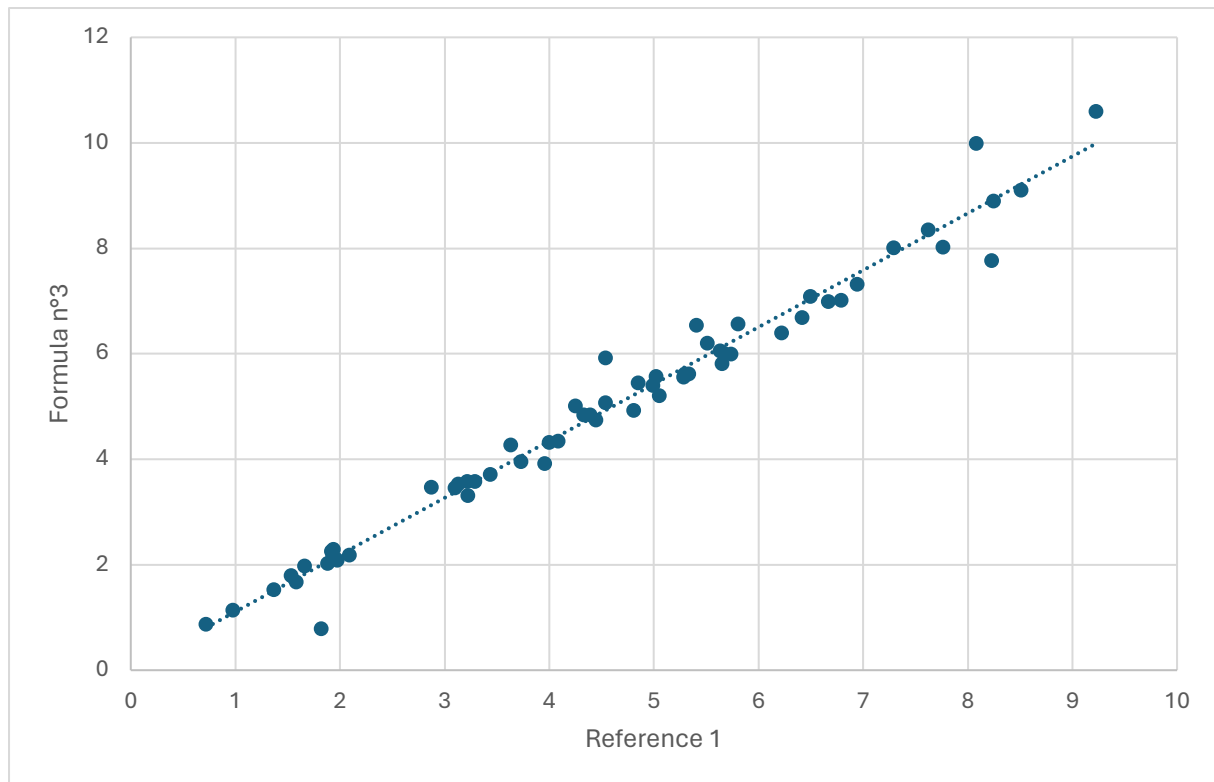


Figure 3 : Pearson correlation for the $T2^*$ (ms) between formula n°3 and the reference 1

Table 6 : Pearson correlation coefficient, confidence interval and p-value for the $T2^*$ between formula n°3 and the reference 1

	Reference 1	Formula 3	r (95% CI)	p-value
$T2^*$ (ms)	4.57	4.96	0.987 (0.979 - 0.992)	<0.0001

$T2^*$: Transverse relaxation time ; r : Pearson correlation coefficient ; CI : Confidence interval

The Pearson's correlation coefficient between $T2^*$ values according to measurements taken on the $T2^*$ mapping of the mDIXON Quant sequence (**Reference 2**) and $T2^*$ values according to formula n°3 is 0.973 with a p value < 0.0001 (**Table 7 and Figure 4**). The confidence interval was [0.954;0.984] (**Table 7**).

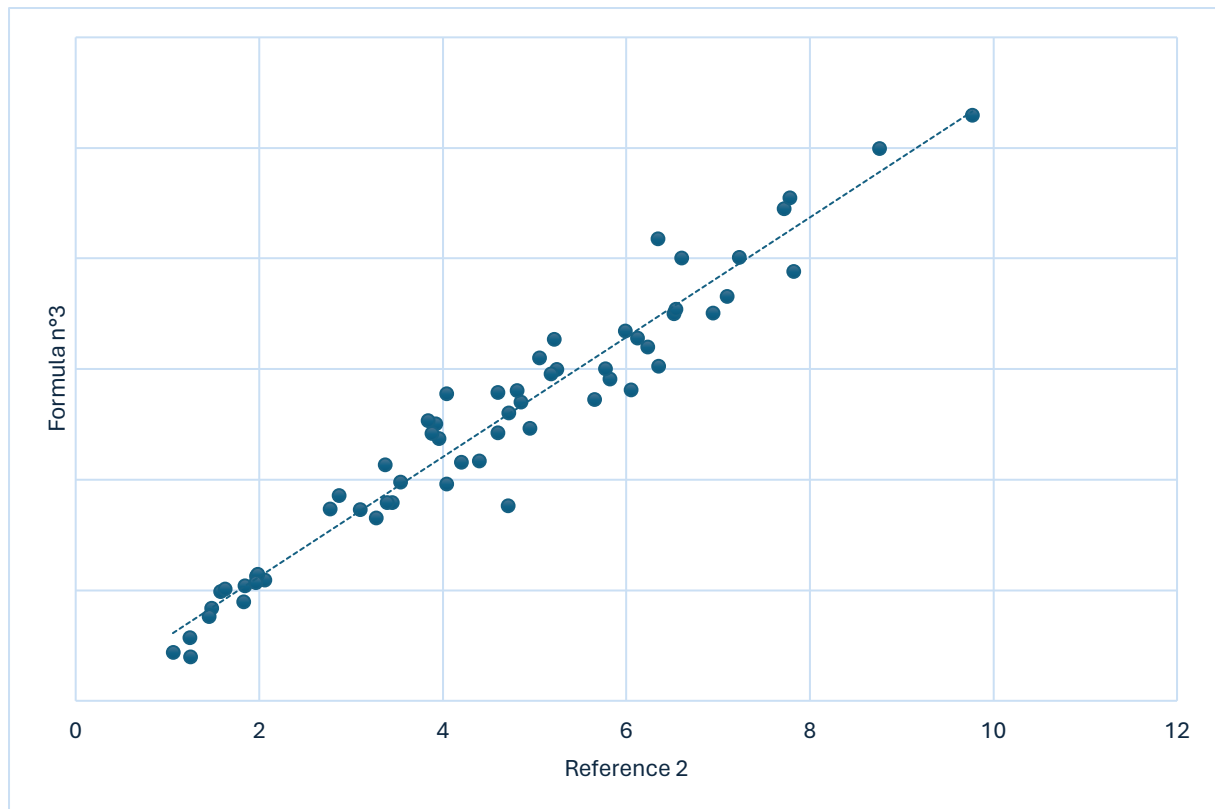


Figure 4 : Pearson correlation for the $T2^*$ (ms) between formula n°3 and the the reference 2

Table 7 : Pearson correlation coefficient, confidence interval and p-value for the $T2^*$ between formula n°3 and the reference 2

	Reference 2	Formula 3	r (95% CI)	p-value
$T2^*$ (ms)	4.51	4.96	0.973 (0.954 - 0.984)	<0.0001

$T2^*$: Transverse relaxation time ; r : Pearson correlation coefficient ; CI : Confidence interval

Discussion

We were able to show that there was no significant difference between the two reference methods used and our method using the liver signal calculated at a virtual $TE = 0$ ms.

As previously described, the liver signal in multi-echo sequences drops very rapidly in patients with high iron overload (25). Indeed, in the event of heavy overloading, the liver signal may be close to that of noise by the second echo. Our method shows promising results for these patients as it allows the use of a single liver signal

measurement, which will have the advantage of being able to be performed over a shorter TE than if two liver measurements had to be used. We can thus imagine that our measurement is more accurate in these situations. It would enable more reliable follow-up of these patients and more personalized management. This would be particularly useful in centers where multi-echo sequences with very short echoes are not available.

To the best of our knowledge, no other study has calculated the liver signal at a virtual TE = 0 ms, which makes our study innovative.

A strength of our study is the methodology used. The k coefficient was calculated from the series n°1, with patients free of iron or fat overload, which increases its reliability. Series n°2 enabled us to demonstrate that it was possible to reliably calculate the liver signal magnitude at a virtual TE = 0 ms from the muscle signal magnitude in patients with iron overload, and to use it to calculate the T2* value. Our patients in this series were all iron overloaded, but not excessively so. Indeed, the average iron overload was relatively moderate (141.31 $\mu\text{mol/g}$ according to the Reference 2), and only one patient had an iron concentration in excess of 400 micromol/g. An overload of more than 500 micromol/g is considered to be very high, and in this case the liver signal drops too quickly, even in the shortest TEs, making quantification approximate.

Our method has several limitations. Our measurements come from a single 1.5T MRI machine. In fact, our k coefficient has been defined on our machine with predefined settings (in particular the TR and angle value) which may be different in other centers.

The simultaneous presence of hepatic fat overload could be a limitation. Indeed, if the liver signal measurement is in phase opposition, the final result will be biased. To limit this confounding factor, we recommend using if possible only TEs that are not in phase

opposition to measure the liver signal magnitude. In addition, our formula for calculating the k coefficient includes measurement of the muscle signal magnitude at $TE = 2.3$ ms, which is in phase opposition and will be impacted by the presence of intramuscular fat.

We imagine that our method could be useful in cases of excessive iron overload, but we have not proven it yet. To do so, we would need to compare it with a reference method that we currently do not have access to. This would require sequences with ultra-short echo times, significantly less than 0.5 ms, and a group of patients with a high iron overload.

It can also be expected that using a signal calculated at a virtual $TE = 0$ ms may reduce the accuracy of iron quantification. This limitation is balanced by the very good statistical results.

In our study, the liver signal was measured from a single ROI in the liver, compared with 3 in the literature (17). This could be seen as a possible approximation of our measurements. This limitation should be weighed against the fact that the variation in $T2^*$ values in the liver has been shown to be very small in the same patient (27).

To conclude, it is possible to calculate a $T2^*$ liver measurement on a multi-echo gradient echo sequence using a single liver signal magnitude measurement, the liver signal magnitude calculated at a virtual $TE = 0$ ms and three muscle signal magnitude measurements. This new method could potentially be applied in patients with heavy iron overload.

Discussion générale

Nous avons pu montrer qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux méthodes de référence utilisées et notre méthode utilisant le signal du foie calculé à un TE théorique = 0 ms.

Comme décrit précédemment, le signal du foie dans les séquences multi-écho chute très rapidement chez les patients ayant une surcharge en fer élevée (25). En effet, en cas de forte surcharge, le signal du foie peut être proche de celui du bruit dès le deuxième écho. Notre méthode montre des résultats prometteurs pour ces patients car elle permet d'utiliser une seule mesure du signal du foie, qui aura l'avantage de pouvoir être réalisée sur un TE plus court que si deux mesures du foie devaient être utilisées. On peut donc imaginer que notre mesure est plus précise dans ces situations. Celle-ci permettrait un suivi plus fiable de ces patients, une prise en charge plus personnalisée et serait particulièrement utile dans les centres où les séquences multi-écho avec des échos très courts ne sont pas disponibles.

À notre connaissance, aucune autre étude n'a calculé le signal du foie à un TE théorique = 0 ms, ce qui rend notre étude innovante.

Un point fort de notre étude est la méthodologie utilisée. Le coefficient k a été calculé à partir de la série n°1, avec des patients dépourvus de surcharge en fer ou en graisse, ce qui augmente sa fiabilité. La série n°2 nous a permis de démontrer qu'il était possible de calculer de façon fiable le signal du foie à un TE théorique = 0 ms à partir du signal du muscle chez les patients ayant une surcharge en fer, et de l'utiliser pour calculer la valeur du $T2^*$. Les patients de cette série présentaient tous une surcharge en fer, mais pas de manière excessive. En effet, la surcharge moyenne en fer était

relativement modérée (141,31 $\mu\text{mol/g}$ selon la référence 2), et un seul patient avait une concentration en fer supérieure à 400 micromol/g. Une surcharge de plus de 500 micromol/g est considérée comme très élevée, et dans ce cas, le signal du foie chute trop rapidement, même dans les TE les plus courts, rendant la quantification approximative.

Notre méthode présente plusieurs limites. Nos mesures proviennent d'une seule IRM 1,5T. En fait, notre coefficient k a été défini sur notre machine avec des paramètres prédéfinis (en particulier le TR et la valeur de l'angle) qui peuvent être différents dans d'autres centres.

La présence simultanée d'une surcharge hépatique en graisse pourrait être une limite. En effet, si la mesure du signal du foie est en opposition de phase, le résultat final sera biaisé. Afin de limiter ce facteur de confusion, nous recommandons d'utiliser si possible uniquement des TE qui ne sont pas en opposition de phase pour mesurer le signal du foie. De plus, notre formule de calcul du coefficient k inclut la mesure du signal du muscle à TE = 2,3 ms, qui est en opposition de phase et sera impactée par la présence de graisse intramusculaire.

Nous imaginons que notre méthode pourrait être utile dans les cas de surcharge en fer excessive, mais nous ne l'avons pas encore prouvé. Pour cela, il faudrait la comparer à une méthode de référence à laquelle nous n'avons pas accès actuellement. Cela nécessiterait des séquences avec des temps d'écho ultra-courts, significativement inférieurs à 0,5 ms, et un groupe de patients avec une surcharge en fer très élevée.

On peut également s'attendre à ce que l'utilisation d'un signal calculé à un TE théorique = 0 ms réduise la précision de la quantification du fer. Cette limite est contrebalancée

par les très bons résultats statistiques.

Dans notre étude, le signal du foie a été mesuré à partir d'un seul ROI dans le foie, contre 3 dans la littérature (17). Cela pourrait être considéré comme une approximation. Cette limite doit être pondérée par le fait que la variation des valeurs de $T2^*$ dans le foie s'est avérée très faible chez un même patient (27).

En conclusion, il est possible de calculer une mesure de $T2^*$ du foie sur une séquence multi-écho en écho de gradient en utilisant une seule mesure du signal du foie, le signal du foie calculé à un TE virtuel = 0 ms et trois mesures du signal du muscle. Cette nouvelle méthode pourrait potentiellement être appliquée chez les patients présentant une forte surcharge en fer.

Références

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* août 1996;13(4):399-408.
2. Batts KP. Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* févr 2007;20 Suppl 1:S31-39.
3. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of Liver Iron with MRI: State of the Art and Remaining Challenges. *J Magn Reson Imaging JMRI.* nov 2014;40(5):1003-21.
4. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology.* août 2010;139(2):393-408, 408.e1-2.
5. Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, Moyer TP, Baldus WP. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. *Gastroenterology.* mars 1997;112(3):882-8.
6. Pirisi M, Scott CA, Avellini C, Toniutto P, Fabris C, Soardo G, et al. Iron deposition and progression of disease in chronic hepatitis C. Role of interface hepatitis, portal inflammation, and HFE missense mutations. *Am J Clin Pathol.* avr 2000;113(4):546-54.
7. Bonkovsky HL, Lambrecht RW, Shan Y. Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease. *Alcohol.* 1 juin 2003;30(2):137-44.
8. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D, Stoddard AM, Rogers T, Morishima C, et al. Iron Levels in Hepatocytes and Portal Tract Cells Predict Progression and Outcome of Patients with Advanced Chronic Hepatitis C.

Gastroenterology. mai 2011;140(5):1490-1500.e3.

9. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 3 août 2000;343(5):327-31.
10. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 15 janv 2005;105(2):855-61.
11. Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, Wood JC, de Freitas RA, Rigsby CK. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T. *J Magn Reson Imaging JMRI*. mars 2007;25(3):540-7.
12. Brittenham GM, Sheth S, Allen CJ, Farrell DE. Noninvasive methods for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol*. janv 2001;38(1 Suppl 1):37-56.
13. St Pierre TG, El-Beshlawy A, Elalfy M, Al Jefri A, Al Zir K, Daar S, et al. Multicenter validation of spin-density projection-assisted R2-MRI for the noninvasive measurement of liver iron concentration. *Magn Reson Med*. juin 2014;71(6):2215-23.
14. Reeder SB, Yokoo T, França M, Hernando D, Alberich-Bayarri Á, Alústiza JM, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology*. 1 avr 2023;307(1):e221856.
15. Hernando D, Kramer JH, Reeder SB. Multippeak fat-corrected complex R2* relaxometry: theory, optimization, and clinical validation. *Magn Reson Med*. nov 2013;70(5):1319-31.

16. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, Yaouanq J, Buhé T, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology*. nov 1994;193(2):533-8.
17. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Seville V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet Lond Engl*. 31 janv 2004;363(9406):357-62.
18. MR Quantification of Hepatic Iron Concentration [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.2302020820>
19. Copel L, Sosna J, Kruskal JB, Kane RA. Ultrasound-guided percutaneous liver biopsy: indications, risks, and technique. *Surg Technol Int*. 2003;11:154-60.
20. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem*. mars 1999;45(3):340-6.
21. Papakonstantinou O, Kostaridou S, Maris T, Gouliamos A, Premetis E, Kouloulis V, et al. Quantification of liver iron overload by T2 quantitative magnetic resonance imaging in thalassemia: impact of chronic hepatitis C on measurements. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(2):142-8.
22. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood*. 1 juill 2000;96(1):76-9.
23. Guyader D, Gandon Y, Deugnier Y, Jouanolle H, Loreal O, Simon M, et al. Evaluation of computed tomography in the assessment of liver iron overload: A study

of 46 cases of idiopathic hemochromatosis. Gastroenterology. 1 sept 1989;97(3):737-43.

24. Fischer MA, Reiner CS, Raptis D, Donati O, Goetti R, Clavien PA, et al. Quantification of liver iron content with CT-added value of dual-energy. Eur Radiol. août 2011;21(8):1727-32.

25. Alustiza JM, Castiella A, Zapata E, Urreta I, Salvador E, Emparanza JI. Non-invasive measurement of liver iron concentration by magnetic resonance imaging and its clinical usefulness. Arch Med Sci AMS. 2023;19(3):784-91.

26. Tipirneni-Sajja A, Loeffler RB, Krafft AJ, Sajewski AN, Ogg RJ, Hankins JS, et al. Ultrashort echo time imaging for quantification of hepatic iron overload: Comparison of acquisition and fitting methods via simulations, phantoms, and in vivo data. J Magn Reson Imaging JMRI. mai 2019;49(5):1475-88.

27. Meloni A, Luciani A, Positano V, De Marchi D, Valeri G, Restaino G, et al. Single region of interest versus multislice T2* MRI approach for the quantification of hepatic iron overload. J Magn Reson Imaging JMRI. févr 2011;33(2):348-55.

AUTEUR : Nom : DUPIRE

Prénom : Louis

Date de soutenance : 12 juin 2024

Titre de la thèse : Valeur du T2* du foie en IRM : nouvelle méthode de mesure employant un temps d'écho unique

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Radiologie et Imagerie Médicale

Mots-clés : Quantification ; IRM ; Foie ; Fer ; Hémochromatose ; T2* ; TE

Introduction : La surcharge hépatique en fer est un facteur de risque important d'hépatopathie chronique. Sa quantification en IRM est indispensable à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints. Cependant, les méthodes actuellement utilisées en IRM sont mises à défaut lorsque la surcharge est trop importante. L'objectif de cette étude est d'élaborer une méthode de quantification plus fiable dans cette situation.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective basée sur 101 patients ayant bénéficié d'une IRM hépatique au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, du 17 juillet 2020 au 21 décembre 2023. Nous avons élaboré une nouvelle méthode de quantification à partir d'une seule mesure du signal du foie, de celui calculé à un TE théorique = 0 ms et de trois mesures du signal des muscles, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle le signal du foie normal est proportionnel à celui des muscles à un TE théorique = 0 ms du fait de l'absence d'effet T2* et donc de l'absence d'effet du fer. Nous avons comparé cette méthode à l'aide d'un test t pour échantillons indépendants et du calcul d'un coefficient de corrélation (Pearson) à deux autres méthodes de référence, l'une utilisant deux mesures du signal du foie et l'autre utilisant la mesure du T2* à partir de la cartographie T2* de la séquence mDIXON Quant.

Résultats : Il n'y a pas de différence significative entre les méthodes de référence utilisées et notre méthode, ce qui prouve sa fiabilité, basée sur le calcul du signal du foie à un TE théorique = 0 ms.

Conclusion : Il est possible de calculer une valeur du T2* du foie à partir d'une seule mesure du foie sur une séquence multi-écho en écho de gradient, ce qui pourrait permettre une quantification plus fiable des surcharges hépatiques excessives en fer.

Composition du Jury :

Président : Professeur Olivier ERNST

**Assesseurs : Docteur Grégory KUCHCINSKI
Docteur Mathilde VERMERSCH**

Directeur de thèse : Docteur Corentin SELOMME