



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UFR de MEDECINE LYON-EST

ANNÉE 2017 N°

Evaluation d'un protocole d'IRM à 3.0 T intégrant des séquences innovantes de quantification de la graisse, de diffusion IVIM et de perfusion dans la quantification des principales lésions d'hépatopathie chronique (inflammation, stéatose et fibrose)

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 10 Mars 2017
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Liadeh CUMINAL

Née le 24 Juin 1986 à Damas

Sous la direction de Monsieur le Professeur Pierre-Jean Valette

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
--------	--------	---

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie

Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation

Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
----------	---------	-------------

Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque !

Remerciements

Au Président du Jury, Monsieur le Professeur Pierre-Jean Valette

Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir fait confiance pour ce travail. J'aimerais vous témoigner de l'admiration que j'ai pour votre force de travail et pour l'excellence que vous avez atteint dans le domaine de la radiologie digestive et interventionnelle et du profond respect que j'ai pour vous. Je suis fière d'apprendre à vos côtés.

A Monsieur le Professeur François Cotton

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre soutien, votre confiance et votre bienveillance. Soyez assuré de ma grande estime et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jérôme Dumortier

C'est un honneur de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury. Merci pour vos conseils et votre aide pour la réalisation de ce travail. Je vous suis extrêmement reconnaissante.

A Monsieur le Docteur Olivier Beuf

Je vous remercie de m'avoir aidé dans l'accomplissement de ce travail de thèse et d'avoir toujours trouvé du temps pour répondre à mes questions.

A Madame le Docteur Valérie Hervieu

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir apporté votre expertise dans le domaine de l'anatomopathologie pour la réalisation de ce travail.

Au Docteur Pascal Rousset

Je te remercie pour ta bienveillance, pour tes conseils et pour toute l'aide que tu m'as apporté.

C'est un plaisir de travailler avec toi, toujours dans la bonne humeur!

A mes chefs et co-internes

A toute l'équipe du service d'imagerie de l'Hôpital Lyon Sud et Edouard Herriot

A toute l'équipe du service d'imagerie du Centre Léon Bérard

A ma famille,

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	16
1.1. La stéatose	18
a. Définition	
b. Physiopathologie	
c. Epidémiologie	
d. Etiologies	
1.2. La fibrose	21
a. Définition et physiopathologie	
b. Cirrhose et complications	
c. Epidémiologie	
d. Etiologies	
1.3. La ponction biopsie hépatique	25
a. Stéatose	
b. Fibrose	
c. Limites	
2. QUANTIFICATION NON INVASIVE DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES	29
1. La quantification non invasive de la stéatose	
2. La quantification non invasive de la fibrose	
3. ARTICLE ORIGINAL	35
3.1. Résumé (en français)	
3.2. Abstract	
3.3. Introduction	
3.4. Materials and methods	
3.5. Results	
3.6. Discussion	
4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52

1. Introduction

La fibrose est la principale complication des hépatopathies chroniques. Sa progression conduit à terme à la cirrhose dont les complications sont majoritairement liées à l'hypertension portale, à l'insuffisance hépato-cellulaire et à l'apparition d'un carcinome hépato-cellulaire, sources d'une morbi-mortalité élevée (1).

Les étiologies des hépatopathies chroniques sont nombreuses, parmi elles on retient en particulier l'origine alcoolique, la stéatose non-alcoolique et les maladies hépatiques d'origine virale. La stéatose hépatique est devenue une problématique de santé publique depuis quelques années avec le changement de nos modes de vie et surtout de notre alimentation. La prévalence de la stéatose hépatique est évaluée entre 20 et 30% dans le monde occidental. Cette pathologie peut évoluer vers une forme plus grave ; la stéatohépatite (NASH, Non Alcoholic Steato Hepatitis des anglo-saxons), elle s'accompagne alors de lésions inflammatoires et d'une ballonnisation des cellules hépatiques avec évolution vers la fibrose (2).

Actuellement le gold standard pour le diagnostic de la stéatose et de la fibrose repose sur l'étude anatomopathologique par l'intermédiaire de la ponction biopsie hépatique. Ce geste invasif, responsable d'une morbi-mortalité non négligeable, est également associé à une importante variabilité intra et inter observateur, aux erreurs d'échantillonnage et à un coût élevé. Il existe donc un besoin de développer des méthodes de diagnostic non invasives, plus précises et reproductibles (3, 4).

De nombreuses études se sont intéressées à la détection et à la quantification de la stéatose. L'IRM semble être la modalité d'imagerie la plus pertinente avec notamment la spectroscopie qui a montré d'excellents résultats comparativement à l'anatomopathologie (5). Pour certains c'est déjà même le gold standard pour la quantification de la surcharge hépatique en graisse. Cependant la spectroscopie n'est effectuée que sur un petit échantillon du foie, un voxel, ne permet pas une étude globale du foie et reste actuellement du domaine de la recherche. Aujourd'hui, il est surtout question de perfectionner des techniques d'IRM qui se basent sur les propriétés différentes des protons de l'eau et des lipides pour quantifier la graisse dans le foie.

Concernant la fibrose, la diffusion par IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion) apparaît comme le modèle le plus adapté pour l'étude du foie. De nombreuses études ont montré des résultats prometteurs dans la détection et la stadification de la fibrose.

En revanche les protocoles d'acquisition sont très différents et l'analyse de la littérature reste difficile. La perfusion en IRM est également une méthode qui fonctionne et qui ouvre de nouvelles perspectives. En effet, les paramètres hémodynamiques mesurés en perfusion semblent corrélés au stade de fibrose.

La plupart de ces études n'analysent pas de façon concomitante la stéatose et la fibrose. Or ces deux entités sont fortement intriquées et ne peuvent pas être étudiées séparément. Notre étude HEPATOMAP prend en compte les 3 lésions élémentaires hépatiques, l'inflammation, la stéatose et la fibrose. Le protocole d'IRM repose sur toute la méthodologie développée et validée par l'équipe de B. Leporq associant une technique de quantification de la graisse intra hépatique, l'imagerie de diffusion de type IVIM et l'imagerie de perfusion dans le but de détecter et quantifier l'inflammation, la stéatose et la fibrose hépatique.

1.1. La stéatose

a. Définition

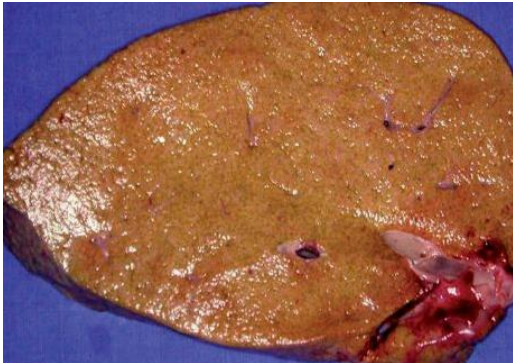
La stéatose hépatique se définit par une surcharge de lipides au sein des hépatocytes. Elle correspond à une accumulation de triglycérides au sein du cytoplasme. En histologie, elle est définie par au moins 5% de la masse hépatique totale (6).

Elle se traduit par la présence de vacuoles optiquement vides intra-cytoplasmiques, on distingue :

- La stéatose macro vacuolaire, la plus fréquente avec une vacuole de lipides de taille supérieure à celle du noyau cellulaire déplacé en périphérie.
- La stéatose micro vacuolaire, plus rare, avec des vacuoles de lipides plus petites, retrouvée dans les stéatoses aiguës gravidiques ou dans les stéatoses toxiques médicamenteuses.

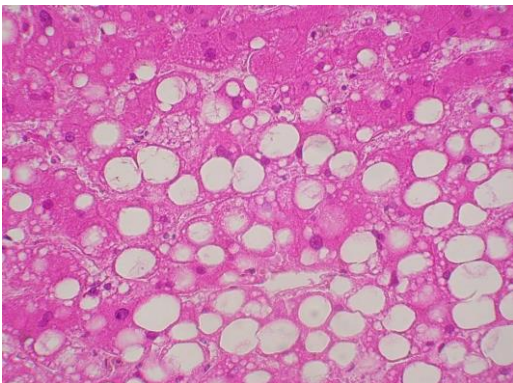
La stéatose peut être répartie de façon aléatoire, focale, multi-focale ou diffuse.

En fonction de l'étiologie, on distingue deux grands types de stéatose: la stéatose alcoolique due à une consommation excessive d'alcool et la stéatose non alcoolique (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD des anglo-saxons) secondaire à d'autres causes que l'éthylisme.



Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou et de taille augmentée.

(http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/3.html)



Aspect histologique de la stéatose avec des vacuoles micro et surtout macro-vacuolaires (HES).

(http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/3.html)

b. Physiopathologie

La stéatose d'origine alcoolique est secondaire à :

- une augmentation de la synthèse des acides gras à partir des glucides et des acides aminés;
- une diminution de l'oxydation des acides gras;
- une diminution de la formation de phospholipides et de cholestérol;
- une diminution de la synthèse des apoprotéines nécessaires à l'exportation des lipoprotéines (7).

La physiopathologie de la stéatose hépatique d'origine non alcoolique (NAFLD) n'est, elle, pas totalement comprise. Elle est liée à une concentration excessive d'acides gras libres dans le foie, qui proviennent principalement du tissu adipeux viscéral. Les dysfonctions métaboliques des hépatocytes, des adipocytes et des myocytes contribuent à la libération excessive d'acides gras libres et au stockage de triglycérides dans le foie. Parmi ces dysfonctions figurent notamment les dérèglements de la lipogenèse et de la β -oxydation, et en particulier l'insulinorésistance.

La composante inflammatoire de la stéatohépatite (NASH) est d'une part déclenchée par les cytokines provenant du tissu adipeux; d'autre part, la réaction inflammatoire générale induit une lipotoxicité directe et un stress oxydatif par β -oxydation, dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer et les cellules stellaires du foie, ce qui donne lieu à une apoptose, à une nécrose et finalement à une fibrose. Cette réaction inflammatoire spécifiquement hépatique, qui s'accompagne également d'une libération de médiateurs proathérogènes, explique par ailleurs la contribution potentielle du NAFLD et en particulier de la NASH à l'étiologie du syndrome métabolique et des événements cardiovasculaires.

c. Epidémiologie

L'incidence de la stéatose est en constante augmentation. Dans les pays occidentaux, la stéatose est considérée comme la première cause d'hépatopathies chroniques (8). Sa prévalence en Europe est estimée entre 20 et 30% (9, 10).

Les facteurs de risques isolés sont (11) :

- le surpoids ($IMC > 25 \text{Kg.m}^2$)
- l'hyperglycémie ($> 6,1 \text{ mmol/L}$)
- l'hypertriglycéridémie ($> 1,7 \text{ mmol/L}$)
- l'adiposité centrale (tour de taille $> 88 \text{ cm}$ pour la femme et $> 102 \text{ cm}$ pour l'homme)
- un taux de HDL-cholestérol $< 0,5 \text{ g/L}$ pour la femme et $< 0,4 \text{ g/L}$ pour l'homme)

d. Etiologies

La stéatose macrovésiculaire est due à la consommation excessive d'alcool, à la surcharge pondérale, à l'hypertriglycéridémie, à la malnutrition protéique (incluant les malabsorptions), à l'alimentation parentérale, au diabète sucré déséquilibré, à l'hypercorticisme et aux dysthyroïdies.

Une stéatose microvésiculaire est observée dans la stéatose aiguë gravidique, dans le syndrome de Reye (essentiellement observé chez l'enfant, au décours d'un épisode d'allure virale traité par l'aspirine), au cours d'hépatopathies médicamenteuses (amiodarone, valproate de sodium...), et au cours de la stéatose spongiocytaire alcoolique (12).

1.2. La fibrose

a. Définition et physiopathologie

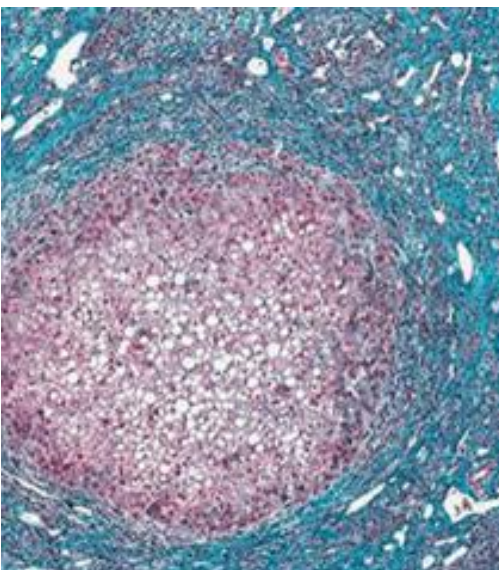
Les deux principaux contingents du foie sont le parenchyme (les hépatocytes) et le mésenchyme constitué principalement par la matrice extra-cellulaire (MEC). Dans le foie normal, le mésenchyme est peu abondant mais assure des fonctions essentielles. Il est en particulier responsable du squelette architectural du foie et réalise la principale barrière entre le sang et les hépatocytes.

L'expansion du contingent matriciel (fibrose) est le résultat de la fibrogenèse, un processus dynamique finement régulé qui assure la synthèse des différentes molécules constitutives de la MEC. Il s'agit d'un mécanisme qui vise initialement à limiter l'extension de la réaction inflammatoire et qui est partie intégrante de la cicatrisation.

Dans le contexte d'une inflammation chronique non jugulée qui accompagne la plupart des hépatopathies chroniques, la fibrogenèse aboutit à la synthèse en excès de tissu fibreux qui se dépose et mutile l'architecture du lobule hépatique (13).



Vue en coupe d'une cirrhose alcoolique. Le parenchyme est mutilé et présente une architecture hétérogène nodulaire. (http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/3.html)



Il existe une destruction complète de l'architecture hépatique par une fibrose annulaire qui laisse persister un nodule hépatocytaire (coloration trichrome de Masson, $\times 20$). (http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/3.html)

La fibrose s'étend de deux façons dans le foie:

- La fibrose septale progresse dans le lobule pour former des ponts avec les espaces portes ou les régions centro-lobulaires et finit par isoler des nodules d'hépatocytes au stade de cirrhose.
- La fibrose péri-sinusoïdale qui reproduit une véritable néo-membrane basale entre les sinusoides hépatiques et les hépatocytes (qui en sont dépourvus à l'état physiologique). Une capillarisation des sinusoides est observée en parallèle. Ces modifications aboutissent à une diminution de la perméabilité des sinusoides par perte de leurs fenestrations isolant ainsi les hépatocytes.

b. Cirrhose et complications

La cirrhose correspond au stade ultime de la fibrose hépatique. Elle se définit histologiquement comme une atteinte diffuse et irréversible du foie associant une fibrose annulaire, des nodules de régénération et une désorganisation vasculaire. Elle est responsable de nombreuses complications:

- L'hypertension portale (HTP) est l'une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression porto-cave ou hépatique supérieur à 5 mmHg (14). L'HTP résulte de la combinaison d'une augmentation des résistances intrahépatiques et du débit sanguin portal. L'augmentation des résistances intrahépatiques résulte d'une combinaison entre une cause mécanique et un mécanisme de vasoconstriction. Des études ont rapporté également un déficit intrahépatique en monoxyde d'azote (NO), une substance vasodilatatrice et une augmentation de la synthèse d'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur (15). Il en résulte un déséquilibre entre les substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices avec pour conséquence une vasoconstriction secondaire contribuant à majorer les résistances intrahépatiques et ainsi la pression portale.

L'augmentation de la pression dans la veine porte conduit à la formation de veines collatérales de dérivation porto-systémiques avec notamment des varices oesocardiales avec un risque de rupture et d'hémorragie digestive. La cirrhose est également responsable du développement d'une ascite, un épanchement de liquide dans la grande cavité péritonéale par rétention hydro-sodée en réponse à la sécrétion de vasodilatateurs (NO) dans le secteur splanchnique lié à l'hypertension portale.

- L'insuffisance hépatocellulaire résulte d'un déficit fonctionnel lié à la diminution du nombre d'hépatocytes et à la mauvaise qualité de leur vascularisation. Avec les systèmes de dérivation porto-systémiques, elles sont responsables du développement d'une encéphalopathie hépatique chez les patients cirrhotiques par deux mécanismes :

- La toxicité du NH₃ rejeté dans la circulation systémique sans avoir été métabolisé dans le foie.
 - L'altération de la neurotransmission, par augmentation du GABA dans le sang et donc par passage de la barrière hémato-encéphalique.
- Le développement d'un CHC sur le foie remanié par la cirrhose est fréquent après 15 à 20 ans d'évolution. Dans 90% des cas, le CHC se développe sur un foie de cirrhose.

Le score de Child Pugh (Tableau 1) permet d'évaluer la sévérité la cirrhose (16) :

Tableau 1. Score de Child Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

c. Epidémiologie

L'incidence de la cirrhose en France est estimée à 150-200 cas par millions d'habitants (17). Le nombre de décès imputables à la cirrhose est de 15000 par an. Le diagnostic survient en moyenne à l'âge de de 50 ans. Les facteurs de risque de la cirrhose sont bien connus, avec la consommation excessive et prolongée d'alcool, les infections virales chroniques hépatiques B et C et le syndrome métabolique qui sont responsables de plus de 90% des cas de cirrhose.

d. Etiologies

Les deux principales étiologies sont l'éthylisme (70%) et les hépatites virales (B et C) (30%). Les autres causes sont beaucoup plus rares: hémochromatose génétique, cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, maladie de Wilson, déficit en alpha 1 anti trypsine, cirrhose biliaire secondaire, etc...

1.3. La ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique (PBH) est le gold standard pour le diagnostic de la stéatose, de la fibrose, de l'inflammation hépatique et pour distinguer stéatose pure de stéatohépatite. Il s'agit d'un geste invasif réalisé par voie trans-pariétale et plus rarement, dans certains cas particuliers, par voie trans-jugulaire. Une carotte est prélevée à l'aide d'une aiguille de biopsie 18 ou 16 Gauges et conditionnée dans le Formol tamponné à 10%.

a. Stéatose

La stéatose est classée en 4 stades selon la classification de Brunt : < 5%, 5-33%, 33-66%, >66% (18). Le NAFLD résulte de trois phénomènes : la stéatose (pénétration de graisse à l'intérieur des hépatocytes) ; l'inflammation lobulaire (infiltration à l'intérieur du lobule) et le ballonnement (augmentation de taille et de la clarté (transparence) des hépatocytes).

Le passage de NAFLD à NASH correspond à une évolution graduelle de la première vers la seconde : afin d'évaluer si le patient souffre plutôt de NAFLD que de NASH on a attribué une note à chacun des trois phénomènes précédemment évoqués selon son ampleur. On se retrouve donc avec trois notes : une pour la stéatose (de 0 à 3) ; une pour l'inflammation lobulaire (de 0 à 3), et la dernière pour le ballonnement (de 0 à 2). La note globale trouvée en additionnant ces trois notes est le NAFLD Activity Score ou NAS. Un score > 5 signe la NASH (18).

Tableau 2. NAFLD Activity Score (NAS)

Stéatose		Ballonisation		Inflammation lobulaire	
< 5%	0	Absente	0	Absente	0
5 - 33%	1	Un peu	1	< 2 foyers/ champ x200	1
33 - 66%	2	Beaucoup	2	2-4 foyers/ champ x200	2
> 66%	3			+ de 4 foyers/ champ x200	3

b. Fibrose



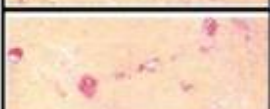




Les évaluations semi-quantitatives de l'activité et de la fibrose sont exprimées par un score (score METAVIR le plus souvent, validé dans les hépatopathies d'origine virale C) (19). Ce score est important dans l'évaluation du pronostic (lié principalement à la fibrose, mais aussi à l'activité et l'existence d'autres lésions associées) ; aide à poser l'indication thérapeutique; en général, pas de traitement si l'activité et la fibrose sont minimales (< 2 dans le score METAVIR) et au suivi (évolution de la fibrose au cours du temps en l'absence de traitement, ou en cas d'échec du traitement antiviral par exemple).

Tableau 3. Score METAVIR

	Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

Le score d'Ishak est validé pour quantifier la fibrose toutes étiologies confondues. Il permet une analyse plus fine, plus précise et comporte un plus grand nombre de catégories comparativement au score METAVIR (20, 21).

Tableau 4. Score d'Ishak

	No fibrosis	0
	Fibrous expansion of some portal areas (+/-) short fibrous septa	1
	Fibrous expansion of most portal areas (+/-) short fibrous septa	2
	Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (p-p) bridging	3
	Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (p-p) as well as portal to center (p-c)	4
	Marked bridging (p-p) or (p-c), with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5
	Cirrhosis, probable to definite	6

c. Limites

La PBH présente toutefois de nombreuses limites. Le geste est invasif que ce soit par voie percutanée ou par voie transjugulaire. La plupart des complications de la biopsie surviennent dans les 24 premières heures après le geste. Les complications majeures surviennent dans les 3 à 6 heures.

Les complications majeures sont principalement l'hémorragie (22), l'hématome sous capsulaire (23) ou encore la ponction d'un autre organe. Un saignement significatif (baisse du taux d'hémoglobine supérieur à 2 g/dl) survient dans 0,35 à 0,5 % des cas. Le risque de complications infectieuses est essentiellement lié à l'existence d'anomalies des voies biliaires extra-hépatiques (cholangite sclérosante, montages biliaires). Il existe également d'autres complications moins graves comme la douleur, le malaise vagal ou l'allongement du temps d'hospitalisation.

Les contre-indications au geste par voie percutanée sont également nombreuses. Parmi elles, les troubles de la coagulation, la prise d'antiagrégants plaquettaires, la prise d'anticoagulants, les cas particuliers de maladies constitutionnelles de l'hémostase. La dilatation des voies biliaires, un contexte d'angiocholite ou encore l'ascite constituent également des contre-indications. Le geste doit être alors réalisé dans certains cas par voie transjugulaire.

Il faut savoir que le fragment de la PBH d'une taille moyenne de 15 mm représente seulement 1/50 000 de la masse hépatique et que les lésions histologiques, si elles sont diffuses, ne sont pas homogènes ce qui expose aux erreurs d'échantillonnage. Il a également été démontré une importante variabilité intra et inter observateur lors de la lecture des lames (4).

Les limites de la PBH sont donc nombreuses et les résultats anatomopathologiques restent semi-quantitatifs, d'où la nécessité de développer des techniques non invasives pour le diagnostic et le suivi de ces hépatopathies.

2. Quantification non invasive des hépatopathies chroniques

2.1. La quantification de la stéatose

Les méthodes non invasives de quantification de la stéatose sont nombreuses. Certaines reposent sur des dosages biologiques comme le NASH-test développé par l'équipe de Poynard (24).

D'autres se basent sur des techniques d'imagerie comme l'échographie qui permet d'étudier l'échogénicité du foie et de le comparer au cortex rénal (25). Plus le foie est stéatosique plus le parenchyme hépatique est échogène, la stéatose augmentant l'atténuation du faisceau ultrasonore. La spécificité et la sensibilité de l'échographie dans la détection de la stéatose varient entre 84 et 95% pour la spécificité et entre 60 et 94% pour la sensibilité (26,27).

La tomодensitométrie (qui expose le patient aux rayons X) permet également de détecter la stéatose par diminution de la densité hépatique en contraste spontané comparativement à la densité splénique (28) ou par gradation visuelle de la densité hépatique en contraste spontané (29). Ces méthodes sont semi-quantitatives et ne permettent pas de quantifier directement la stéatose.

En imagerie par résonance magnétique, les protons de l'eau et des lipides sont faciles à séparer du fait de leurs caractéristiques propres, expliquant le nombre important de méthodes proposées. Rinella et al. en 2003 ont calculé un index de stéatose ($SI = IP - OP / IP + OP + OP / 1.54$) obtenu à partir de d'une acquisition en double echo de gradient (IP, In Phase et OP, Out of Phase) et ont montré une bonne corrélation aux données histologiques pour la quantification de la stéatose. Une valeur seuil de 20% a été déterminée pour diagnostiquer les stéatoses supérieures à 15% en histologie (30). En 2008, Borra et al. analysent 3 index différents pour quantifier la stéatose avec une méthode IP et OP, en phase et en opposition de phase versus spectroscopie sur 33 patients suivis pour NAFLD. Ils ont montré de bonnes corrélations avec la spectroscopie (31).

O'Regan et al. ont publié en 2008 dans Radiology une étude réalisée à 3T avec des séquences en IP et OP, multi-echo, qui contrairement aux séquences dual-echo permettaient de corriger les erreurs dues à l'effet T2*, avec une séquence réalisée en une seule apnée. Ils ont montré une excellente corrélation avec la spectroscopie (32).

La même année, Bahl et al. ont montré sur 52 patients (NAFLD, hépatopathie d'origine virale ou hépatopathie liée au VIH) que la chute du signal sur les séquences en opposition de phase

pondérées T1 et la chute du signal sur les séquences pondérées T2 avec suppression du signal de la graisse étaient bien corrélées aux stades de stéatose selon Brunt (33).

En 2009, Yokoo et al. publient dans *Radiology* une nouvelle technique multi echo avec prise en compte de 3 composantes spectrales dominantes de la graisse et montrent une excellente corrélation avec la spectroscopie sur 110 patients (34). En 2011, Meisamy et al. corrigent plusieurs facteurs biaisant la quantification de la graisse en IRM (l'effet T1, l'effet T2* et prennent en compte le spectre des lipides) et montrent qu'avec cette séquence corrigée, les résultats étaient équivalents à la spectroscopie (35).

En 2013, Leporq et al. publient dans *European Radiology* une nouvelle méthode de quantification de la stéatose avec une technique qui prend en compte et corrige l'ensemble des biais intervenant en IRM dans la quantification de la graisse. Cette méthode est validée in vivo sur 28 patients et utilisable à 1,5 et 3T (36).

D'après Leporq et al. les facteurs biaisant la quantification de la stéatose en IRM sont :

- La décroissance du signal en T2* entre les deux echos dans la séquence echo de gradient qui aboutit à une sous-estimation systématique de la quantité de graisse. Cet effet peut devenir majeur en présence de surcharge ferrique souvent associée à la stéatose.
- L'effet lié au temps de relaxation T1. Le T1 de la graisse est plus court que celui de l'eau, les angles de bascule utilisés habituellement sont élevés et saturent le signal de l'eau et surestiment systématiquement la quantité de graisse. Cet effet peut s'accroître à 3T.
- L'impossibilité de quantifier des surcharges supérieures à 50% mais ceci est peu gênant car de nombreuses études ont démontré que rarement la surcharge en graisse dépassait 50% chez l'homme (37).
- Le spectre complexe des lipides. En effet les protons des lipides ne se caractérisent pas par une seule fréquence de résonance comme les protons de l'eau.

En 2015, Bannas et al. publient dans *Hepatology* une étude réalisée sur 13 foies ex vivo, analysés avec une technique de quantification de la graisse basée sur la densité de protons PDFF, quantification de la graisse par extraction des tryglicérides versus spectroscopie et analyse histologique. Ils ont montré une excellente corrélation entre la quantification de la graisse par PDFF versus spectroscopie et versus extraction des tryglicérides. Il existait une moins bonne corrélation entre PDFF et le pourcentage histologique de graisse (38).

En effet, les techniques d'IRM quantifient le nombre de proton de graisse par rapport aux protons de l'eau, alors que l'analyse histologique dénombre grossièrement le nombre de cellules contenant des vacuoles de graisse par rapport à la totalité du champ étudié.

Par ailleurs, la spectroscopie par résonance magnétique du proton (1H-SRM), tend de ce fait à devenir une technique de référence pour la quantification de la graisse. En effet, la stéatose hépatique est une maladie de surcharge en lipides, essentiellement constitués de triglycérides composés d'un radical glycérol sur lequel sont greffées des chaînes d'acides gras. Ces chaînes sont majoritairement constituées de groupements CH₂, dont le signal en 1H-SRM reflète la quantité de lipides.

La spectroscopie a montré d'excellents résultats en comparaison à la biopsie hépatique pour la quantification de la stéatose mais reste peu utilisée en pratique quotidienne (37,39).

Le problème actuel est de valider (à l'aide de la 1H-SRM) des techniques d'imagerie par résonance magnétique beaucoup plus simples, plus disponibles et plus rapides, utilisant par exemple la saturation du signal de la graisse ou l'imagerie phase/opposition de phase. Elles permettront d'obtenir en routine clinique le taux de stéatose de chaque malade bénéficiant d'une imagerie par résonance magnétique hépatique.

2.2. La quantification de la fibrose

De nombreuses méthodes non invasives de quantification de la fibrose ont émergées ces dernières décennies. L'objectif étant de limiter les biopsies hépatiques et de permettre le suivi du patient atteint d'hépatopathie chronique.

Les méthodes fondées sur l'élastographie comme le Fibroscan sont utilisées en pratique quotidienne mais limitées par une faible efficacité dans la détection des stades F2 de fibrose selon METAVIR et seulement validées pour les hépatopathies virales C. Le Fibroscan est également peu performant chez les patients obèses, en présence d'ascite et en cas de cytolyse hépatique aiguë (40,41).

En 2004, une équipe française, a étudié l'apport de l'IRM de diffusion dans le diagnostic de fibrose et a démontré des valeurs de coefficient de diffusion apparent (ADC) significativement plus basses chez les patients cirrhotiques (42). Des études ont montré qu'il existait une différence entre les valeurs d'ADC mesurées pour chaque stade METAVIR selon les valeurs de b utilisées (43).

En effet la diffusion dans le foie suit un modèle bi-compartimental avec une composante de diffusion rapide (D'ou Dfast) liée à la micro perfusion tissulaire et une composante lente (D ou Dslow) correspondant à la diffusion pure. L'ADC calculé ne permet pas la séparation de ces deux types de diffusion.

Afin de séparer les deux types de diffusion dans le foie, Le Bihan et al. mettent en place une technique de diffusion bi-compartimentale : l'IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion) avec une décroissance du signal selon le facteur b modélisée par la relation suivante (44) :

$$\frac{S(b)}{S_0} = (1 - f) \times e^{-b \times D_{\text{slow}}} + f \times e^{-b \times D_{\text{fast}}}$$

Cette technique implique l'acquisition de plusieurs séries pondérées selon plusieurs facteurs b contrairement à l'imagerie de diffusion conventionnelle qui ne nécessite, elle, que 2 valeurs de b. Luciani et al. ont utilisé pour la première fois l'IVIM en 2008 pour quantifier la fibrose hépatique et ont montré que la chute du signal en diffusion était bien bi-exponentielle sur tous les sujets de la cohorte et mono-exponentielle sur les fantômes impliquant les effets de la perfusion tissulaire sur l'aspect bi-exponentiel. Ils ont également montré que les valeurs d'ADC et Dfast étaient diminuées dans le groupe cirrhotique (45).

En 2011, Dijkstra et al. ont comparé l'IVIM à l'imagerie de diffusion conventionnelle avec 2 valeurs de b , et trouvaient que l'utilisation du modèle bi-exponentiel de l'IVIM était plus adapté dans le foie (46).

En 2011, Guiu insistait sur la nécessité d'un langage commun concernant l'IVIM, il conseillait de standardiser cette technique pour les études futures, notamment en choisissant des valeurs de b qui seraient comparables d'une étude à une autre. En 2012, il montre que les paramètres d'IVIM sont influencés par la stéatose. Il réalise une étude chez 108 patients (40 patients stéatosiques et 68 non stéatosiques) avec un score de METAVIR inférieur à F2, et trouve que les paramètres d'IVIM sont significativement diminués chez les patients stéatosiques. Ainsi la stéatose serait un facteur de confusion dans l'analyse de la fibrose par IVIM (47).

Leporq et al. publient en 2014 un protocole optimisé pour la réalisation de l'IVIM à 3T. Elle peut être réalisée en respiration libre avec seulement 4 valeurs de b réduisant d'un facteur 9 le temps d'acquisition. C'est cette technique que nous utiliserons dans le protocole HEPATOMAP (48).

En 2014, Chen et al. montrent que les valeurs d'ADC, D_{slow} , D_{fast} et FP (fraction de perfusion) sont significativement plus basses dans le groupe fibrose versus groupe contrôle (49). La même année Lu et al. arrivent aux mêmes conclusions dans un groupe de patients constitué de 17 volontaires sains et 34 fibrotiques (50).

En 2016, Zhang et al. réalisent une méta analyse sur 406 patients soit 6 études et montrent que seuls la FP et le D_{fast} permettent de différencier les stades de fibrose (51).

L'intrication de la perfusion dans l'IVIM pousse Patel et al. en 2010 à étudier la fibrose par l'IVIM associée à la perfusion hépatique en IRM. Ils ont montré une diminution significative des paramètres de diffusion, (D_{fast} , D_{slow} et FP) ainsi qu'une augmentation des paramètres de perfusion (TTP, Time To Pick, MTT, Mean Transit Time, et DV Volume de distribution) chez les patients cirrhotiques confirmant l'atteinte combinée de la diffusion et de la perfusion dans la fibrose hépatique (52).

En 2008 Hagiwara et al. montraient que l'IRM de perfusion était réalisable sur le foie entier et que les paramètres de perfusion étaient quantifiables et potentiellement des marqueurs de la fibrose hépatique (53).

Dans European Radiology, en 2012, Chen et al. ont montré que les paramètres de perfusion les plus pertinents pour prédire la sévérité de la fibrose sont l'AUC (aire sous la courbe) et Slope (la pente). Ils permettent de différencier les stades \leq F2 des stades $>$ F2 (54).

L'équipe de Leporq montre en 2012, à 1,5T et chez 16 patients que le débit artériel, l'HPI (Hepatic Perfusion Index) et le MTT augmentent dans la fibrose alors que le débit portal diminue. En 2013, la même équipe publie un protocole d'acquisition optimisé pour la perfusion hépatique (55,56).

Notre étude HEPATOMAP, elle, combine l'imagerie de perfusion, de diffusion IVIM et de quantification de la graisse intra hépatique. La méthodologie IRM est basée sur des protocoles validés et publiés par l'équipe de Leporq et al.

3. ARTICLE ORIGINAL:

*Quantitative 3T MR imaging techniques to quantify inflammation, steatosis
and fibrosis in chronic liver diseases:
the HEPATOMAP protocol*

*L. Cuminal ^{*1,2}, O. Beuf ⁵, B. Laporq ⁵, J. Dumortier ^{2,4}, S. Gaillard ⁵, E. Decullier ^{2,7}, V. Hervieu ^{2,6},
O. Guillaud ^{2,4}, A. Muller ^{2,3}, P.-J. Valette ^{1,2,3}*

¹ Hospices Civils de Lyon, Service de Radiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite

² Université Claude Bernard Lyon 1

³ Hospices Civils de Lyon, Service de Radiologie, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003, Lyon

⁴ Service de Gastroentérologie, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003, Lyon

⁵ Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR 5220, ; Inserm U1044; INSA-Lyon; Université Lyon1, Villeurbanne, France.

⁶ Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Service Central d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, 69437 Lyon cedex 03, France.

⁷ Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon, 69003, France.

* Corresponding author : Liadeh Cuminal, liadeh@hotmail.fr (this e-mail address can be published), Service de Radiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite, France. Tel number 00 33 4 78 86 14 42, fax number: 00 33 4 78 86 65 18

Short title: 3T MRI innovative techniques for staging steatosis and hepatic fibrosis

or

3T innovative MRI techniques to detect liver inflammation and quantify liver steatosis and fibrosis

Keywords: Magnetic resonance imaging; Histologic fat quantification; IVIM; Perfusion; Liver steatosis; Liver fibrosis

3.1. Résumé (en français)

Objectif: Evaluer l'intérêt de nouvelles séquences d'IRM réalisées à 3T pour quantifier l'inflammation, la stéatose et la fibrose hépatique en comparaison à la biopsie.

Matériels et méthodes: Entre septembre 2013 et septembre 2015, 104 patients suivis dans le cadre d'une hépatopathie chronique ont été inclus prospectivement pour la réalisation d'une biopsie et d'une IRM hépatique le même jour. Les acquisitions ont été effectuées sur une IRM 3T comprenant: 1) une séquence de quantification de la fraction volumique de graisse (FVF). 2) une séquence de perfusion pour calculer le temps de transit moyen (MTT), l'index de perfusion hépatique (HPI), le temps au pic (TTP), le volume sanguin extra-cellulaire (EV), la pente (Slope) ainsi que le débit artériel et portal. 3) une séquence de diffusion IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion) pour calculer le coefficient de diffusion pur (Dslow), le coefficient de diffusion lié à la microperfusion (Dfast) et la fraction de perfusion (PF). Les paramètres IRM ont été comparés aux données de la biopsie (classification de Brunt pour la stéatose et le score d'Ishak pour la fibrose) en utilisant l'aire sous la courbe (AUC) et le coefficient de corrélation de Spearman (CorrS).

Résultats: Aucun paramètre n'était corrélé à l'inflammation hépatique. La FVF était significativement corrélée avec le pourcentage histologique de stéatose (CorrS=0,82 $p<0,0001$). L'ADC et le Dslow étaient corrélés à la stéatose, CorrS= -0,41 ($p<0,0001$) pour l'ADC et CorrS= -0,47 pour le Dslow ($p<0,0001$). Les paramètres de perfusion IRM étaient faiblement corrélés avec le score de fibrose (CorrS=0,43 pour le MTT et 0,29 pour l'EV, 0,44 pour le TTP et -0,32 pour Slope ($p<0,05$). Dslow était très faiblement corrélé au stade de fibrose, CorrS=-0,20 ($p<0,05$).

Conclusion: FVF permet une quantification précise de la stéatose hépatique. Les paramètres de diffusion (ADC et Dslow) diminuent significativement chez les patients stéatosiques. Les paramètres de perfusion MTT, EV, TTP et Slope sont faiblement corrélés au stade de fibrose. Aucun paramètre ne permet la détection de l'inflammation hépatique.

3.2. Abstract

Purpose: To estimate the clinical value of 3T MR combined and innovative techniques to quantify liver inflammation, steatosis and fibrosis.

Methods and Materials: Patients with chronic liver disease were prospectively screened by biopsy and liver MRI the same day. Acquisitions were performed on a 3.0T MR750(GEHC) system and protocol included: 1) SPGR multi-angle, multi-echo sequence to quantify fat volume fraction (FVF). 2) Dynamic contrast enhanced 3D LAVA sequence with 1.8sec temporal resolution to calculate the hepatic mean transit time (MTT), perfusion index (HPI), time to peak (TTP), extracellular volume (EV), Slope, portal and arterial flows. 3) Intravoxel Incoherent Motion Imaging (IVIM) to calculate the pure molecular-based (D_{slow}), perfusion related (D_{fast}) diffusion coefficient, and perfusion fraction (PF). All the quantitative parameter values derived from MRI were compared to semi-quantitative biopsy data (Brunt staging for steatosis and Ishak score for fibrosis) using area under the curve (AUC) and Spearman's coefficient correlation (CorrS).

Results: Between September 2013 and September 2015, 104 patients (mean age: 48 years, range: 19-80) were included. No parameter was correlated with inflammation. MRI-based FVF values were significantly correlated with histological steatosis rate (CorrS=0,82 $p<0,0001$). ADC and D_{slow} were correlated with steatosis (CorrS=-0,41($p<0,0001$) for ADC and CorrS=-0,47($p<0,0001$) for D_{slow}). MRI-based perfusion parameters were weakly correlated with fibrosis score (CorrS was 0,43 for MTT, 0,29 for EV, 0,44 for TTP and -0,32 for Slope ($p<0,05$)). D_{slow} was very weakly correlated with fibrosis score, CorrS=-0,20 ($p<0,05$).

Conclusion: A strong correlation was found between FVF and the histological percentage of steatosis. Significant correlations were found between perfusion parameters, MTT, EV, TTP and Slope and the histological stage of fibrosis. D_{slow} was significantly decreased in steatosis which confirmed that steatosis could affect diffusion parameters obtained with IVIM. No MRI parameters was available to detect hepatic inflammation.

3.3. Introduction

Cirrhosis is an end result of a variety of liver diseases characterized by a progressive accumulation of scarring proteins (fibrosis) that, with increasing severity, alters tissue structure and function, leading to cirrhosis and liver failure. The World Health Organization (WHO) estimates that about 46% of global diseases and 59% of the mortality is linked to chronic diseases. Liver disease rates are steadily increasing over the years and it is the fifth most common cause of death after heart disease, stroke, chest disease and cancer (57).

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming the most common cause of chronic liver disease in the developing world, found in 17-30% of the population in Western countries and 2-4% worldwide (10, 58). Hepatitis C virus (HCV) infection is also a major global health issue. Three to four million persons are newly infected each year by hepatitis C virus (HCV), 170 million people are chronically infected and at risk of developing liver disease including cirrhosis and liver cancer, and 350,000 deaths occur each year due to all HCV-related causes (59, 60).

Therefore, the early and accurate diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatic disease is critical and necessary (1). To date, liver biopsy is only a gold standard when performed correctly (enough portal triads, good condition after histological processing) and assessed by experienced pathologists specialized in liver pathology; in addition, it has some other limitations including the rare possibility of patient mortality or morbidity, sampling error, and interobserver or intraobserver variability (3, 4, 61). That is why; there has been an increasing need for a noninvasive and more reliable alternative for liver diseases diagnosis and follow-up.

Serological tests of specific serum makers and liver stiffness measurement are not able to accurately differentiate the early stages of fibrosis. In fact, most of these tests mainly identify cirrhosis with minimal fibrosis. At present the noninvasive tests for diagnosing significant fibrosis ($F > 2$) cannot substitute biopsy (4, 61, 62).

A recent meta-analysis showed that Intra Voxel Incoherent Imaging (IVIM) can be used to distinguish very early hepatic fibrosis (HF) from normal liver, significant HF from non-significant HF, and advanced HF from non-advanced HF (51). Leporq et al. showed that Contrast Enhanced (CE) Dynamic MR imaging is a promising imaging modality for the assessment of fibrosis.

Therefore they demonstrated that HPI and portal perfusion were strongly correlated with fibrosis stage (r 0.83 and 0.88; $P < 0.001$, respectively) (55). But the literature remains poor regarding the concomitant study of both modalities.

Regarding the liver fat quantification, numerous studies have shown the performance of MRI in the quantification of hepatic fat content. Bannas et al. showed a strong correlation between MRI proton density fat-fraction (PDFF) performed at 1,5T and histology ($r=0.850$; CI: 0.791–0.894) (38).

So the current challenge is not to quantify steatosis but to integrate it into the study of fibrosis. These two entities are intimately entangled and the parameters studied in MRI are influenced by both as has been demonstrated by Guiu et al. (47).

Clinicians need an "all-in-one" examination, which at the same time allows the study of inflammation, steatosis and fibrosis to best adapt the management of patients. The purpose of this study is to assess an all include 3T MRI protocol that combines 3 innovative techniques with fat quantification, IVIM and Contrast Enhanced Dynamic MR Imaging (CE-MRI) to study inflammation, steatosis and hepatic fibrosis with liver biopsy as the reference standard.

3.4. Materials and Methods

This prospective single-center study was approved by our regional ethics committee (number 13/040). Written informed consent was obtained from all patients.

Patient Study Design

Patients were recruited from september 2013 through september 2015 at the gastroenterology department of Hopital Edouard Herriot (Hospices Civils de Lyon) for the following inclusion criteria: age older than 18 years, need for liver biopsy and liver MRI imaging in the context of a chronic liver disease. Patients with contra indication to hepatic biopsy or those with claustrophobia and metallic implant or a pacemaker contra indicating the MRI study were excluded. All patients underwent liver biopsy and MR imaging on the same day.

Liver MR Imaging

All acquisitions were performed on a 3.0T GE MR 750 system (GEHC, Milwaukee, WI, USA) in Hopital Edouard Herriot using the HEPATOMAP protocol including a set of routine sequences; T2 fat sat, T1 EG in and out of phase and DW EPI (b0 and b800). Innovative MRI technics which were already exposed and validated by Leporq et al. (36, 48, 56) were added.

- For fat quantification, a 2D SPGR sequence with the ASSET procedure for parallel imaging was used. SPGR sequence was repeated 4 times on the liver with 4 different flip angles: 5°, 15°, 30° and 45°. Fifteen slices of 10 mm thickness in the axial plane were acquired using 4 echoes: 1.10, 2.33, 3.55 and 4.78 ms; a 100 ms TR; a 256² matrix; a 410 mm² FOV; a 976 Hz.pixel-1 receiver bandwidth and 1 signal accumulation. Signal was collected using a 32-channel body coil. Acquisitions were realized in apnea and scan duration was 14 s per acquisition (36).

- IVIM was performed using a single-shot SE-EPI sequence, in free breathing, with 12 b-values (0-10-20-40-60-80-100-200-300-400-600-800 s.mm⁻²) and a weighted signal averaging procedure (2 to 9 signal accumulations) according to b-values. Three orthogonal diffusion gradients were sequentially applied. A 2000 ms TR, 54 ms minimum TE; 21 axial slices of 8 mm thick; 400 × 300 mm² FOV; 128 × 96 acquisition matrix (256² rebuilding) were used. Scan duration was 5'12 (48).

- For tissue perfusion MRI, A volumetric Dynamic MR acquisition was performed on 3.0T Discovery MR 750 with a 3D LAVA sequence employing the autocalibrating reconstruction for cartesian imaging with an accelerating factor of 3. Acquisition, parameters were: TR/TE, 1.9/0.8 ms; 9° flip angle; 128 × 160 acquisition matrix (256² rebuilding); 480² mm² FOV; 2/3 partial K-space filling, 24 cm slab thickness including 48 coronal slices of 5 mm thickness rebuilt with a ZIP 2 interpolation algorithm. Temporal resolution was 1.8 s. Before injection, a triple-angle (3,6,9°) pre-contrast acquisition was performed with the same parameters as used for dynamic acquisition for T1 precontrast mapping required for tracer concentration estimate. The Dynamic acquisition started simultaneously with contrast medium injection. The tracer is used as a routine paramagnetic contrast agent low molecular weight (Multihance®) and the injection parameters are: a flow rate of 6 cc / s and as a routine dosage of 0.2 cc / kg. In total, no additional contrast material compared to standard liver MRI protocol was injected. Dynamic acquisition will run continuously for a period of 2 minutes and will be done in free breathing (56).

The standard sequences were analyzed at the end of the acquisition as part of routine diagnosis of liver disease before completion of the biopsy.

MR based parameter quantification

DICOM images from multiple gradient-echo, IVIM and CE MRI were anonymized and transferred to CREATIS (Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé) for image processing and quantification parameters using housed algorithm developed using Matlab.

- First, a dedicated algorithm using the multiple-echo multiple angle set of images, correcting for relaxation time effects using a disjointed estimation of T1 and T2*-values of fat and water, accounting for the NMR spectrum of fat and solving the component dominant ambiguity led to seven parametric-maps: a fat volume fraction (FVF) map, relaxation times (T1 and T2*) and proton density maps of fat and water respectively (36).

- IVIM parameters (pure molecular diffusion coefficient, D_{slow}; perfusion fraction, PF; and perfusion-related diffusion coefficient, D_{fast}) were mapped from the diffusion-weighted set of images using a non-linear least-square fit to the bi-exponential IVIM model, with the Levenberg-Marquardt algorithm. ADC was also computed using a mono-exponential approach and two b-values (b = 0 and 800 s.mm⁻²).

To reduce local minima problems, optimization algorithm was started with a grid of pseudo-random starting coefficients generated between two threshold values. Each fit procedure was done with 50 different initializations (48).

- CE dynamic MRI: First, image misregistrations induced by respiration motions were corrected by an automatic registration method using the normalized mutual information as similarity measure and an affine transformation fitted with the quasi-Newton algorithm.

Next, images acquired with the triple angle precontrast acquisition were used to compute a T1 pre-contrast map. Because dynamic acquisition flip angle is the same as the third angle of the T1 pre-contrast acquisition, then MultihanceTM concentration were deduced for each instant using the knowledge of plasmatic R1 relaxivity-value at 3.0 T and 37°C: 5.5 L.mmol⁻¹.s⁻¹.

Arterial and portal input functions were measured from 5-by-5 pixels square-shaped ROIs placed on abdominal aorta (close to coeliac trunk) and main portal vein respectively. Both input functions were then normalized by one minus the large vessels hematocrit (HctL = 0.42) and interpolated using spline functions. Time activity curves extracted from 4 square-shaped ROI, each of 11 by 11 pixels placed on hepatic parenchyma were normalized by one minus the small vessels hematocrit (HctS = 0.25) and adjusted to a 5-parameters dual-input one compartment model with a nonlinear least-square fit using the Levenberg-Marquardt algorithm.

This model is including arterial and portal delays as well as quantitative perfusion parameters: arterial perfusion, portal perfusion, Time to Peak (TTP), Mean Transit Time (MTT), extracellular volume (EV) and Slope (mmol/L/s). To reduce local minima problem, optimization algorithm was ran with a grid of pseudo-random starting coefficients generated between two threshold values. Each fit procedure was done with 1000 different initializations. Hepatic Perfusion Index (HPI) was calculated as the arterial perfusion to total perfusion ratio. Regional Blood Volume (RBV) was calculated as $RBV = MTT \times \text{Total perfusion}$ (56).

Histopathologic Assessment of Liver Biopsy

Liver tissue was obtained by using percutaneous core biopsy for histopathologic analysis and was reviewed by a single pathologist, who was unaware of imaging findings. The presence or absence of inflammation for each liver biopsy was noted.

Liver steatosis grade was determined by estimating the percentage of fat-containing hepatocytes and the grading system for liver steatosis was based on Brunt classification (6), (Table 1). For this study, we defined two groups, the steatotic one with more than 5% steatosis and the non steatotic group <5%.

Liver fibrosis was graded using Ishak score (modified Knodell score), a widely accepted scoring system for assessment of fibrosis and necroinflammation with 6 stages of fibrosis (18), (Table2). For this study the absence or mild fibrosis were defined as Ishak F0-F1-F2 and was classified in the non-fibrotic (NF) group and moderate or severe fibrosis, F3-F4-F5 and F6 were classified in fibrotic (F) group.

Statistical Analysis

Initial characteristics were presented with mean (min-max) or numbers (percentage).

For correlations between quantitative variables, we used the Spearman correlation coefficient (mentioned as CorrS). Comparisons between groups were performed using analysis of variance (ANOVA) or using Kruskal-Wallis test in case of non-normality. $P < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference. All analyses were performed using SAS software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3.5. Results

Our study was composed of 104 patients with a mean age of 48 years (age range, 19 – 80 years). There were 42 women (mean age, 41 years) and 62 men (mean age, 59 years). Thirty-four patients had viral hepatitis, 26 had pure steatosis, 12 had NASH, 7 had viral hepatitis and steatosis, 4 had pathology of the biliary tract and 19 other etiologies (dysimmune hepatic diseases, vascular hepatic disease...).

Three patients were excluded from the statistical analysis: one claustrophobic patient had no MRI and two did not have a liver biopsy due to coagulation disorders. Characteristics of the population are shown in Table 3. Finally, we had 98/101 FVF maps, 94/101 IVIM maps and 76/101 perfusion maps. No parameter was correlated with inflammation.

MRI-based FVF values were significantly correlated with histological steatosis rate (CorrS=0,82 $p<0,0001$) (Figure 1 and 2). ADC and Dslow were correlated with steatosis (CorrS=-0,41 ($p<0,0001$) for ADC and CorrS= -0,47 ($p<0,0001$) for Dslow) (Table 4).

MRI-based perfusion parameters were significantly correlated with fibrosis score (CorrS was 0,43 for MTT, 0,29 for EV, 0,44 for TTP and -0,32 for Slope ($p<0,05$). Only Dslow was weakly correlated with fibrosis score, CorrS= -0,20 ($p<0,05$) (Table 5).

The analysis of Dslow in the non-steatotic group between the fibrotic livers and the non-fibrotic livers did not find any significant difference. The mean value of Dslow was 0,13 (0,02) in the fibrotic group and 0,13 (0,04) in the non-fibrotic group ($P<0,005$). But there was a significant difference in the steatotic and non steatotic livers in the non-fibrotic group, respectively 0,11 (0,02) and 0,13 (0,04) with $p<0,005$ (Table 6).

3.6. Discussion

HEPATOMAP is the first large-scale prospective study to our knowledge that combined all these three advanced 3T MRI technics to investigate inflammation, fibrosis and fatty liver. Only the FVF was proven to be useful to quantify steatosis. We combined IVIM and perfusion MRI and did not find any significant result to quantify fibrosis. No study previously analyzed the contribution of MRI in the diagnosis of hepatic inflammation, but we didn't found any correlation between MRI parameters and hepatic inflammation.

MR estimated FVF is based on a magnitude-based multipoint method described by Leporq et al. that can easily be transferred to any imaging system and used at all current clinical fields for fat liver quantification. Based on multiple-angle and multiple gradient echo acquisitions, it is a method correcting for the T2* and T1 effect using a T2* and T1 values estimation for fat and water components and accounting for the complex NMR spectrum of fat using a fixed spectrum model and resolving the dominant component ambiguity for FVF quantification within a dynamic range of 0 to 100 % (36). FVF and histological results were strongly correlated.

However they were not in agreement because FVF and histological analysis do not measure the same parameter. A study published in 2016 in *Hepatology* found a very high correlation between the MRI quantification of fat and that performed by spectroscopy and showed a poorer correlation with histology. Moreover, they demonstrated that MRI fat quantification had higher intra- and interobserver agreement and higher precision (repeatability) than histological steatosis grading (38).

Yet many studies have reported the existence of a correlation between IVIM parameters and fibrosis. In most of these studies, a fall of ADC, Dslow and more rarely Dfast has been reported (48, 54). Dfast is often described as a parameter very variable that lacked reliability (63). Recent meta-analysis demonstrates that IVIM MR imaging (Dfast and PF) provides an effective method of staging hepatic fibrosis (HF) and can distinguish early HF from normal liver, significant HF from normal liver or very early HF, and advanced HF from non-advanced HF (51).

Despite the relative large number of patients of our study and the synchronous realization of MRI and biopsy, we do not find the results described previously. Dslow is the only parameter that decreased in fibrosis. But statistical analysis performed in non-steatotic group found no difference for Dslow between fibrotic patients and non-fibrotic patients. So we demonstrated that steatosis could affect IVIM parameters. Fatty hepatocytes could restrict extracellular water diffusion owing

to their enlargement (64, 65) but could also cause a restriction in intracellular water diffusion owing to intracellular fat droplets. Decreased hepatic parenchymal perfusion reported in steatosis (66) could result in modifications of perfusion-related diffusion parameters. Given the continuum between steatosis and cirrhosis in nonalcoholic fatty liver disease and the influence of steatosis on IVIM parameters, the relationship between fibrosis and IVIM parameters mustn't be explored without taking into account steatosis.

This problem had already been raised by the team of Guiu et al. In fact they showed that steatosis influenced the IVIM diffusion parameters (47). Unfortunately, most of the studies performed on fibrosis using IVIM did not take into account steatosis in the interpretation of their results. These findings may explain why our results were so different from those reported in the literature.

Regarding CE MRI parameters, we found that MTT, EV, TTP and Slope were weakly correlated with histological fibrosis score. However, the results of this study confirmed the existence of hemodynamic changes associated with fibrosis damage. We did not find any strong correlation (the Spearman's correlation coefficient was less than 0.5 for all parameters) contrary to results described in the literature.

These differences may stem from the fact that different studies have used different analysis methods, and both the acquisition and post-processing of liver perfusion data are not standardized. Our results are also potentially biased by the high failure rate (25%) of the perfusion sequence and may be explained by the realization of the HEPATOMAP protocol on a 3T MRI.

Leporq et al. found that HPI and portal perfusion were strongly correlated with fibrosis stage (r 0.83 and 0.88; $P < 0.001$, respectively) (56). Unlike us, they performed their study on a 1.5T MRI and used a particular contrast agent, MS-325 a paramagnetic contrast agent that is highly bound to serum albumin and in its bound configuration has an apparent molecular diameter and a molecular weight (around 68 kDa) greater than conventional contrast media and closer to the size of sinusoid fenestrations. The diameter of the latter decreased when fibrosis was present but remained sufficiently large with regard to the diameter of the conventional apparent contrast agent. Moreover, it has been postulated that the use of a high molecular weight agent (50 kDa) could be better suited to detect vascular permeability changes in the liver and may explain those differences.

One of the strengths of this study was the relatively large number of patients. Second, liver MRI and liver biopsy were performed on the same day for all patients.

Third, the radiologists, physicists and pathologists were blinded to the results of the other assessments. Fourth, this was the first prospective study that explored inflammation, steatosis and liver fibrosis in a single MRI scan performed at 3T combining fat quantification, IVIM and CE MR imaging. And fifth, very few technical failures have been reported for fat quantification (3/101).

However, our study also had several limitations. First we did not use H-MR spectroscopy to compare our results for fat quantification knowing that the most recent studies showed better correlation between MRI and spectroscopy in fat liver quantification versus histopathological analysis (38). Spectroscopy even tends to become the gold standard for the quantification of fat in the liver.

Secondly, we don't use METAVIR score to quantify fibrosis knowing that most studies that have interest fibrosis used it: our study population had an important number of steatotic patients and other various etiologies of liver disease that why we preferred to use Ishak score which seems to be more suitable in this case. Indeed the Ishak score allows classifying the patients in 6 different groups and thus appears much more precise for the study of the fibrosis. Thirdly, few technical failures have been reported for IVIM and DCE MR imaging respectively 7/101 and 25/101.

In conclusion, we proposed a 3T MRI protocol combining a liver fat quantification sequence, IVIM diffusion sequence and a DCE-MR sequence performed in a single examination time, and compared the liver biopsy performed the same day. We found a good correlation between FVF and the histological percentage of steatosis. But no significant results have been found for hepatic inflammation or liver fibrosis quantification.

Table 1. Brunt staging scale for steatosis

< 5%	0
5 - 33%	1
33 - 66%	2
> 66%	3

Table 2. Ishak staging scale for fibrosis

No fibrosis	0
Fibrous expansion of some portal areas (+/-) short fibrous septa	1
Fibrous expansion of most portal areas (+/-) short fibrous septa	2
Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (p-p) bridging	3
Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (p-p) as well as portal to center (p-c)	4
Marked bridging (p-p) or (p-c), with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5
Cirrhosis, probable to definite	6

Table 3. Characteristics of 101 patients with chronic liver disease

Data are mean (minimum and maximum) unless otherwise specified

Men	62
Women	39
Age (y)	48 (19 - 80)
BMI (Kg/m ²)	28 (16 - 47)
Serum AZT level (U/L)	49 (10 - 252)
Serum ALT level (U/L)	78 (12 - 668)
Serum GGT level (U/L)	106 (12 - 550)
Serum total bilirubin level (mg/dL)	11 (4 - 140)
Percentage of fat volum fraction FVF (%)	9,72 (1,20 - 30,77)
Histological percentage of hepatic steatosis (%)	22,02 (0 - 80)
Transient elastography (kPa)	12,7 (2,3 - 58,2)

Figure 1. Scatterplot shows close correlation between histological percentage of steatosis (%) and fat volume fraction (FVF) (Spearman correlation coefficient, $\text{CorrS} = 0,82$ $p < 0,0001$).

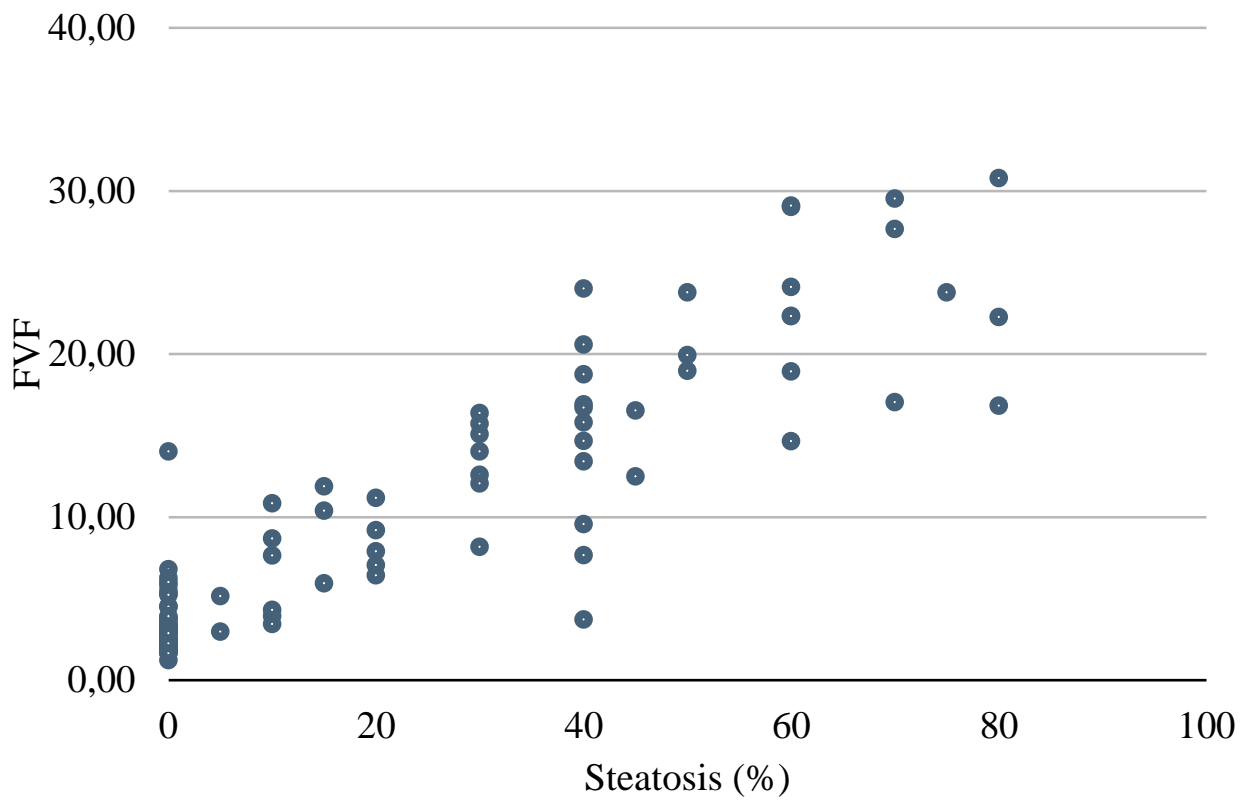


Figure 2. FVF maps in normal liver (a.) and fatty liver (b.)

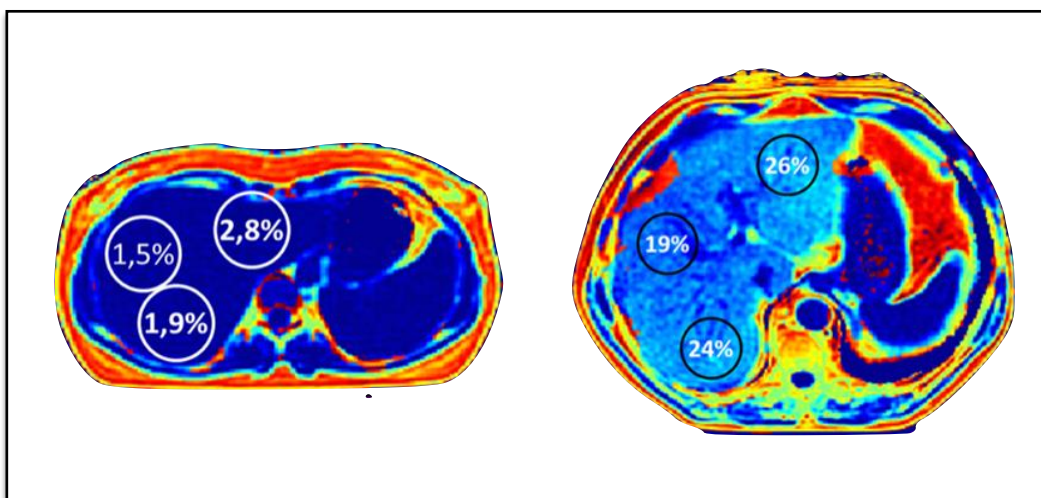


Table 4. Correlation between IVIM parameters and percentage of steatosis for 94 patients

Parameter	Corr S (spearman correlation coefficient)
Dslow	-0.4662 (<0.0001)
Dfast	0.0207 (0.843)
PF	-0.1281 (0.2187)
ADC	-0.4095 (<0.0001)

Table 5. Correlation between perfusion and IVIM parameters and fibrosis score respectively for 76 and 94 patients

Parameter	Corr S (spearman correlation coefficient)
CE-MRI (76 patients)	
arterial flow	-0.0793 (0.4958)
portal flow	-0.0918 (0.4302)
total flow	-0.1873 (0.1053)
HPI	0.0223 (0.8486)
MTT	0.3863 (0.0006)
TTP	0,4404 (0,0001)
EV	0.2885 (0.0115)
Slope	-0,3200 (0,0048)
IVIM (94 patients)	
Dslow	-0.2051 (0.0473)
Dfast	-0.009 (0.9315)
PF	-0.174 (0.0935)
ADC	-0.123 (0.2376)

Table 6. Correlations between IVIM parameters and the 4 sub-groups:

NS= Non steatotic ($\leq 5\%$), S= Steatotic ($>5\%$),

NF= Non fibrotic ($<F3$) and F= Fibrotic ($\geq F3$) patients

Parameter	NS+NF, n=31	NS+F, n=14	S+ NF, n=19	S+F, n=30	P-value
Dslow (x100)	0.13 (± 0.04)	0.13 (± 0.02)	0.11 (± 0.02)	0.11 (± 0.02)	0.0008
Dfast	0.09 (± 0.07)	0.08 (± 0.04)	0.1 (± 0.04)	0.09 (± 0.04)	0.8139
PF	0.09 (± 0.13)	0.07 (± 0.04)	0.06 (± 0.02)	0.05 (± 0.03)	0.6919
ADC (x100)	0.34 (± 1.09)	0.15 (± 0.02)	0.14 (± 0.02)	0.95 (± 2.27)	0.0415

4. Références bibliographiques

1. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*. 2006 Sep 1;44(3):521–6.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005 Jul 1;42(1):44–52.
3. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol*. 1999 Aug;5(4):301–4.
4. Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 1994 Jul 1;20(1):15–20.
5. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E462-468.
6. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9):2467–74.
7. <http://www.snfge.org/content/hepatopathie-alcoolique-hors-cirrhose>
8. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2004 Nov;8(4):861–879, ix.
9. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):372–84.
10. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):44–52.
11. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006 Jun;2(6):335–48.
12. <http://www.em-consulte.com/article/3192/steatoses-hepatiques>
13. P. Bedossa. Fibrose hépatique : physiopathologie, diagnostic, pronostic. *EMC - Hépatologie* 2015;10(2):1-9 [Article 7-010-A-08].
14. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol*. 2000 Nov;33(5):846–52.
15. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):397–410.

16. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. *Hépatologie Clinique*. Paris : Flammarion, 1993:380-90.
17. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_718958/fr/ald-n-6-cirrhoses
18. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012 Feb;32(1):3–13.
19. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1 Pt 1):15–20.
20. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*. 2006 Apr 1;55(4):569–78.
21. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun;22(6):696–9.
22. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1396–400.
23. Minuk GY, Sutherland LR, Wiseman DA, MacDonald FR, Ding DL. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1987 Feb;92(2):290–3.
24. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005 Dec 23;4:10.
25. Xia M-F, Yan H-M, He W-Y, et al. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Feb;20(2):444–52.
26. Foster KJ, Dewbury KC, Griffith AH, Wright R. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver. *Br J Radiol*. 1980 May;53(629):440–2.
27. Debongnie JC, Pauls C, Fievez M, Wibin E. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut*. 1981 Feb;22(2):130–5.
28. Limanond P, Raman SS, Lassman C, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):276–80.
29. Lee SW, Park SH, Kim KW, et al. Unenhanced CT for Assessment of Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Comparison of Visual Grading with Liver Attenuation Index. *Radiology*. 2007 Aug 1;244(2):479–85.
30. Rinella ME, McCarthy R, Thakrar K, et al. Dual-echo, chemical shift gradient-echo magnetic resonance imaging to quantify hepatic steatosis: Implications for living liver donation. *Liver Transpl*. 2003 Aug;9(8):851–6.

31. Borra RJH, Salo S, Dean K, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Rapid Evaluation of Liver Fat Content with In-Phase and Out-of-Phase MR Imaging. *Radiology*. 2009 Jan 1;250(1):130–6.
32. O'Regan DP, Callaghan MF, Wylezinska-Arridge M, et al. Liver fat content and T2*: simultaneous measurement by using breath-hold multiecho MR imaging at 3.0 T--feasibility. *Radiology*. 2008 May;247(2):550–7.
33. Bahl M, Qayyum A, Westphalen AC, et al. Liver Steatosis: Investigation of Opposed-Phase T1-weighted Liver MR Signal Intensity Loss and Visceral Fat Measurement as Biomarkers. *Radiology*. 2008 Oct 1;249(1):160–6.
34. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 2009 Apr 1;251(1):67–76.
35. Meisamy S, Hines CDG, Hamilton G, et al. Quantification of Hepatic Steatosis with T1-independent, T2*-corrected MR Imaging with Spectral Modeling of Fat: Blinded Comparison with MR Spectroscopy. *Radiology*. 2011 Mar;258(3):767–75.
36. Laporq B, Ratiney H, Pilleul F, Beuf O. Liver fat volume fraction quantification with fat and water T1 and T 2* estimation and accounting for NMR multiple components in patients with chronic liver disease at 1.5 and 3.0 T. *Eur Radiol*. 2013 Aug;23(8):2175–86.
37. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E462-468.
38. Bannas P, Kramer H, Hernando D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1444–55.
39. Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 1994;12(3):487–95.
40. Site internet : www.hepatoweb.com, Espace Innovation/Fibroscan
41. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):960–74.
42. Aubé C, Racineux PX, Lebigot J, et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results. *J Radiol*. 2004 Mar;85(3):301–6.
43. Olivié D, Audet P, Eliat PA, et al. Evaluation par IRM multiparamétrique (perfusion et diffusion) de l'atteinte fibreuse dans les hépatopathies virales C. Resultats préliminaires. *Journal de Radiologie*. 2007 Oct 1;88(10):1379.
44. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988 Aug;168(2):497–505.

45. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology*. 2008 Dec;249(3):891–9.
46. Dijkstra H, Baron P, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE. Effects of microperfusion in hepatic diffusion weighted imaging. *Eur Radiol*. 2012 Apr;22(4):891–9.
47. Guiu B, Petit J-M, Capitan V, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in nonalcoholic fatty liver disease: a 3.0-T MR study. *Radiology*. 2012 Oct;265(1):96–103.
48. Leporq B, Saint-Jalmes H, Rabrait C, et al. Optimization of intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0 Tesla for fast liver examination. *J Magn Reson Imaging*. 2015 May;41(5):1209–17.
49. Chen C, Wang B, Shi D, et al. Initial study of biexponential model of intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in evaluation of the liver fibrosis. *Chin Med J*. 2014;127(17):3082–7.
50. Lu P-X, Huang H, Yuan J, et al. Decreases in Molecular Diffusion, Perfusion Fraction and Perfusion-Related Diffusion in Fibrotic Livers: A Prospective Clinical Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging Study. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e113846.
51. Zhang B, Liang L, Dong Y, et al. Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging for Staging of Hepatic Fibrosis. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147789.
52. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: Preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Mar 1;31(3):589–600.
53. Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):926–34.
54. Chen B-B, Hsu C-Y, Yu C-W, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Eur Radiol*. 2012 Jan;22(1):171–80.
55. Leporq B, Dumortier J, Pilleul F, Beuf O. 3D-liver perfusion MRI with the MS-325 blood pool agent: a noninvasive protocol to asses liver fibrosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun;35(6):1380–7.
56. Leporq B, Camarasu-Pop S, Davila-Serrano EE, Pilleul F, Beuf O. Enabling 3D-Liver Perfusion Mapping from MR-DCE Imaging Using Distributed Computing. *Journal of Medical Engineering*. 2013 Feb 26;2013:e471682.
57. UK national statistics, <http://www.statistics.gov.uk/>
58. 2. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012;5(3):199-207.

59. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1333–42.
60. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005 Sep;5(9):558–67.
61. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165–73.
62. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
63. Dyvorne HA, Galea N, Nevers T, Fiel MI, Carpenter D, Wong E, et al. Diffusion-weighted Imaging of the Liver with Multiple b Values: Effect of Diffusion Gradient Polarity and Breathing Acquisition on Image Quality and Intravoxel Incoherent Motion Parameters—A Pilot Study. *Radiology*. 2013 Mar 1;266(3):920–9.
64. Sato N, Eguchi H, Inoue A, Matsumura T, Kawano S, Kamada T. Hepatic microcirculation in Zucker fatty rats. *Adv Exp Med Biol* 1986;200:477–483.
65. Teramoto K, Bowers JL, Kruskal JB, Clouse ME. Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1993;56(5):1076–1082.
66. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lubberink M, et al. Liver fat content in type 2 diabetes: relationship with hepatic perfusion and substrate metabolism. *Diabetes* 2010;59(11):2747–2754.

Nom, prénom du candidat : Cuminal Liadeh

CONCLUSIONS

L'incidence des hépatopathies chroniques est en constante augmentation. Ces pathologies évoluent spontanément vers la fibrose et la cirrhose et sont responsables d'une importante morbi-mortalité et d'un coût de santé publique non négligeable.

Le diagnostic et la quantification de la stéatose et de la fibrose est anatomopathologique et repose sur la ponction biopsie hépatique, une méthode semi-quantitative et invasive. Afin d'éviter les biopsies systématiques, de nombreuses méthodes non invasives ont été développées ces dernières années.

Pour la quantification non invasive de la stéatose, des dosages biologiques comme le NASH-test ont été proposés. De nombreuses techniques d'imagerie comme l'échographie, le scanner ou l'IRM ont été développées. Par ailleurs, la spectroscopie tend à devenir le gold standard pour la quantification de la stéatose mais reste actuellement du domaine de la recherche.

Comme pour la stéatose, la quantification non invasive de la fibrose est un enjeu majeur avec un double objectif, limiter les biopsies et permettre un suivi longitudinal des patients porteurs d'hépatopathies chroniques. Des techniques échographiques reposant sur la mesure de l'élasticité hépatique et le scanner de perfusion pour la mesure de la perfusion tissulaire ont été étudiées. La précision de ces mesures n'est pas optimale et les contraintes techniques comme l'obésité ou la présence d'ascite limitent leur utilisation. Dans ce contexte l'IRM semble prometteuse et n'expose pas le patient aux rayonnements ionisants.

L'objectif de notre étude était d'évaluer de nouvelles techniques d'IRM pour quantifier la stéatose et la fibrose hépatique chez des patients suivis pour une hépatopathie chronique et de différencier stéatose pure de stéatohépatite. Entre septembre 2013 et septembre 2015, 104 patients ont été inclus de façon prospective. Une IRM et une ponction biopsie hépatique ont été réalisées le même jour chez 103 patients.

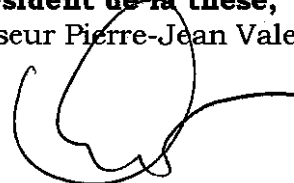
Notre protocole IRM comportait une séquence de quantification de la graisse, une séquence de diffusion de type IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion) permettant d'étudier la diffusion libre et la microperfusion ainsi qu'une séquence de perfusion après injection de gadolinium. Ces trois séquences ont été optimisées, évaluées et validées par l'équipe de Leporq et al. Il s'agit du premier travail prospectif combinant ces trois méthodes d'IRM et comparé à la biopsie hépatique.

Les résultats montrent une excellente corrélation entre la quantification de la graisse en IRM et la biopsie. Parmi les paramètres IVIM, seul le Dslow qui représente la diffusion libre semble être corrélé au stade de fibrose. En perfusion, il existe une bonne corrélation entre les paramètres de perfusion et le stade

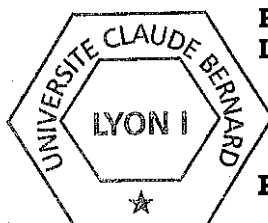
de fibrose. Nous n'avons pas identifié de paramètre permettant de différencier stéatose pure de stéatohépatite.

Le protocole HEPATOMAP combine trois nouvelles techniques d'imagerie IRM et permet de quantifier de façon fiable et précise la stéatose hépatique. Les données pour la quantification de la fibrose sont prometteuses et d'autres travaux seront nécessaires pour les préciser.

Le Président de la thèse,
Professeur Pierre-Jean Valette



Vu :
Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **28 NOV. 2016**

Liadeh Cuminal : Evaluation d'un protocole d'IRM à 3.0 T intégrant des séquences innovantes de quantification de la graisse, de diffusion IVIM, et de perfusion dans la quantification des principales lésions d'hépatopathie chronique (inflammation, stéatose et fibrose).

RESUME

Objectif: Evaluer l'intérêt de nouvelles séquences d'IRM réalisées à 3T pour quantifier l'inflammation, la stéatose et la fibrose hépatique en comparaison à la biopsie.

Matériels et méthodes: Entre septembre 2013 et septembre 2015, 104 patients suivis dans le cadre d'une hépatopathie chronique ont été inclus prospectivement pour la réalisation d'une biopsie et d'une IRM hépatique le même jour. Les acquisitions ont été effectuées sur une IRM 3T comprenant: 1) une séquence de quantification de la fraction volumique de graisse (FVF). 2) une séquence de perfusion pour calculer le temps de transit moyen (MTT), l'index de perfusion hépatique (HPI), le temps au pic (TTP), le volume sanguin extra-cellulaire (EV), la pente (Slope) ainsi que le débit artériel et portal. 3) une séquence de diffusion IVIM (Intra Voxel Incoherent Motion) pour calculer le coefficient de diffusion pur (Dslow), le coefficient de diffusion lié à la microperfusion (Dfast) et la fraction de perfusion (PF). Les paramètres IRM ont été comparés aux données de la biopsie (classification de Brunt pour la stéatose et le score d'Ishak pour la fibrose) en utilisant l'aire sous la courbe (AUC) et le coefficient de corrélation de Spearman (CorrS).

Résultats: Aucun paramètre n'était corrélé à l'inflammation hépatique. La FVF était significativement corrélée avec le pourcentage histologique de stéatose (CorrS=0,82 p<0,0001). L'ADC et le Dslow étaient corrélés à la stéatose, CorrS= -0,41 (p<0,0001) pour l'ADC et CorrS= -0,47 pour le Dslow (p<0,0001). Les paramètres de perfusion IRM étaient faiblement corrélés avec le score de fibrose (CorrS=0,43 pour le MTT et 0,29 pour l'EV, 0,44 pour le TTP et -0,32 pour Slope (p<0,05). Dslow était très faiblement corrélé au stade de fibrose, CorrS=-0,20 (p<0,05).

Conclusion: FVF permet une quantification précise de la stéatose hépatique. Les paramètres de diffusion (ADC et Dslow) diminuent significativement chez les patients stéatosiques. Les paramètres de perfusion MTT, EV, TTP et Slope sont faiblement corrélés au stade de fibrose. Aucun paramètre ne permet la détection de l'inflammation hépatique.

MOTS CLES : IRM; Quantification de la graisse; IVIM; Perfusion; Stéatose hépatique; Fibrose hépatique

JURY

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Jean Valette

Membres : Monsieur le Professeur François Cotton

Monsieur le Professeur Jérôme Dumortier

Monsieur le Docteur Olivier Beuf

Madame le Docteur Valérie Hervieu

DATE DE SOUTENANCE: le 10 Mars 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR: 24, Avenue des Frères Lumière, 69008, Lyon

EMAIL : liadeh@hotmail.fr