



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

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

par Jean-Sébastien LOUIS

Développements en IRM quantitative de perfusion pour le diagnostic de fibrose myocardique

09 Juillet 2020

Membres du jury :

Rapporteurs :	Dr. Nadjia KACHENOURA	Chargée de recherche, INSERM, LIB, Paris
	Dr. Frank KOBER	Directeur de Recherche, CNRS, CRMBM, Marseille
Examineurs :	Dr. Magalie VIALLO	Physicienne médicale, CNRS, INSERM, CREATIS, Saint-Etienne
	Pr. Faiez ZANNAD	Professeur Universitaire, Praticien hospitalier, Université de Lorraine, Nancy
	Pr Christian DE CHILLOU	Professeur Universitaire, Praticien hospitalier, Université de Lorraine, Nancy, Directeur de thèse
	Dr Marine BEAUMONT	Coordinateur délégué, INSERM, CIC-IT U1433, Vandœuvre-lès-Nancy, co-directrice de thèse

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

Remerciements

Une thèse n'est pas le fruit du travail d'une seule personne et à travers ces quelques lignes, je souhaiterais remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse. Dans cet exercice délicat, je vais m'efforcer de n'omettre personne.

Mes premiers remerciements vont à Marine Beaumont ma co-directrice de thèse et Jacques Felblinger mon directeur de laboratoire. Je remercie Jacques par qui tout a commencé et qui a su m'accorder sa confiance malgré une première rencontre dans les circonstances que nous connaissons. Tu as également été un soutien, un conseiller et une écoute précieuse tout au long de ma thèse et pour cela je veux te remercier. Marine, merci. Je pourrais (moi aussi) m'arrêter sur ce mot plus fort de signification lorsqu'il est seul que lorsqu'il est entouré de paraphrases. Je veux te remercier pour m'avoir également accordé ta confiance et pour tous ces moments de travail ou d'humanité passés avec toi au laboratoire et en dehors du cadre strict ce celui-ci. Je te dois non seulement les qualités scientifiques que j'ai pu développer en travaillant avec toi mais également tant d'autres compétences ou qualités humaines. Je sais que je n'aurais pas pu espérer meilleur « codir » et je sais que ces temps à travailler avec toi me manqueront. J'espère qu'il ne s'agit donc que d'une fin de chapitre et que d'autres pages continueront à s'écrire à travers d'autres projets scientifiques, festivals de belles musiques, congrès et/ou parties de 421. Je souhaite également remercier le Pr. Christian De Chillou pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour sa présence lorsque j'en avais besoin, ses commentaires toujours éclairés et sa gentillesse.

Je souhaite également remercier toutes les personnes avec qui j'ai travaillé au laboratoire IADI et au CIC-IT, et notamment celles directement impliquées dans la conception de l'article V_e|ECV, Je remercie en ce sens Freddy Odille pour son aide apportée sur la conception de l'article, la partie recalage d'images et pour nos discussions passionnées. Je remercie Damien Mandry, pour sa gentillesse, ses explications toujours utiles, sa disponibilité et son aide concernant les aspects cliniques de l'article. Je remercie également Clément Venner avec qui j'ai eu la chance de partager le congrès de la SCMR 2019 à Seattle. Je remercie aussi toute l'équipe des manipulateurs radio des IRM de Brabois avec qui c'était toujours un plaisir de travailler. Merci pour votre bonne humeur malgré mes demandes parfois peu conventionnelles ou les séances de « tubes » se prolongeant parfois plus tard que prévu.

C'est bien l'ensemble des personnes constituant les deux laboratoires (Team CIC-IT et IADI) que je souhaite remercier du fond de mon cœur tant chacun d'entre eux a contribué à un moment ou à un autre à cette thèse. Je ne citerai pas tous les noms car la liste serait trop longue mais je souhaiterais remercier particulièrement quelques personnes. Je remercie Caroline Diot qui est devenue une amie et Céline Fournier sans qui je me serais perdu plusieurs fois. Merci pour votre aide sur les aspects administratif et même humains tout au long de cette thèse. Je n'oublierais pas votre gentillesse et ce désir d'aider qui vous anime. Je sais que je vous ai donné quelques suées par moment et c'est pourquoi je souhaite souligner en ces quelques lignes ma gratitude envers vous pour avoir su m'aider quoi qu'il arrive. Je remercie Marc. Sans toi, j'aurais sans doute fini dans la rubrique fait divers pour une sombre histoire de plaquettes de frein à changer. Au-delà de ton aide technique, mécanique et informatique, je te remercie pour nos discussions, ta volonté d'aider ceux qui t'entourent et ton amitié. J'espère que l'on continuera à se voir autour de quelques parties de jeux de société, problèmes mécaniques ou à travers le monde de la VR. Je remercie également Emilien et Nico pour leur aide technique (DICOM, pompes, imprimante 3D) et leur extrême gentillesse avec qui c'était un plaisir de travailler.

Je remercie enfin l'ensemble des doctorants avec qui j'ai pu travailler et partager des moments de détente à travers cette thèse. Je remercie en premier lieu les « vieux » doctorants avec qui j'ai débuté et qui ont su me montrer la voie et me prévenir des dangers et obstacles de la thèse. Ainsi je remercie en particulier Pauline avec qui j'ai débuté et qui m'a donné le « gout du T₁ » si l'on peut dire ; merci pour ta gentillesse, ton aide et ta bonne humeur ! J'espère que l'on continuera à se voir autour de quelques projets ou simplement un verre de bière. Merci également à André, devenu depuis un ami et compagnon de JDR, Antoine, Lin, ainsi qu'aux deux Julie et à Maya avec qui j'ai pu partager, dans la bonne humeur, de très belles discussions scientifiques ou non, quelques verres et parfois quelques déboires de thèse. Je souhaite ensuite remercier l'ensemble des doctorants du labo avec qui j'ai pu finir ma thèse. Je veux remercier en premier lieu Anne-Lise pour sa présence et son « atypisme » (le bon sens du mot atypique !). Nos discussions parfois très (trop) tardives étaient pour moi de vraies soupapes de décompression, merci pour ton soutien et pour ce que tu es. Je remercie Julien. Tu as fait le choix du positon et moi de l'hydrogène pour imager le vivant. Deux façons différentes de voir la vie mais qui une fois ensemble, font des merveilles... J'espère que le TEP-IRM a une belle et longue vie devant lui ! Je remercie enfin Robin, mon compère de bureau pour sa gentillesse et son calme reposant, Paul mon compère de *meme* et de débats philosophico-economico-politico-scientifico-métaphysiques, Tim mon compère (trop rare je l'admets) de foot, Benjamin que j'ai appris à connaître (trop) tardivement à cet ISMRM 2019 de Montréal. Je remercie également Anne-Charlotte, Gaëlle, Jean-Marc, mes comparses de BioSE !

Je souhaite remercier également mes proches, famille et amis qui ont fait une part de ce que je suis aujourd'hui et à qui je dois en partie, l'élaboration de cette thèse. Je remercie particulièrement Antoine qui a été un véritable « *game changer* » dans ma vie. Nos années de fac, nos « non débats », nos soirées « double rouge » plus récemment et tant d'autres moments partagés avec toi et Emilie m'ont profondément changé et je ne t'en remercierai jamais assez. Je suis fière de compter parmi tes amis et je sais que d'autres aventures avec

ou sans fond vert nous attendent ! Adrien, à nos soirées Parisiennes, nos festivals, et plus récemment pour m'avoir fait découvrir les joies des vacances au ski avec ta famille pour le coup vraiment formidable, merci. Il nous reste à laisser derrière nous notre passé de « terroriste » et à nous tourner vers un futur de vidéaste amateur de cuisine/astronomie/science/médecine/économie/politique/aviation ; tout un programme qui va réclamer du temps que j'espère nous trouverons avec Antoine ! Je remercie mes « vieux » amis de lycée/collège CH et JP (la team prénom composé). Merci pour m'avoir fait découvrir une « nouvelle activité » par week-end et merci profondément pour avoir été là à une période difficile pour moi et de continuer à être présent. Merci à Elsa et Julien pour votre amitié, les soirées ciné, les balades au parc Sainte-Marie, vos projets d'entremetteurs et pour la garde du monstre à poil ! Je remercie également tout le *Darksheep* pour votre amitié, et votre soutien. Merci à Mickael et Manon pour les vacances et les bons moments/discussions passés ensemble qui se reproduiront à coup sûr ! Merci également à « Freud » pour avoir également gardé mon chat en urgence et Guillaume pour sa relecture et la correction les fautes du manuscrit final.

Enfin je souhaite remercier ma famille pour son aide, son amour et son soutien. Merci à mes parents qui malgré la distance ont su être présents aux moments importants. Merci Mamy. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long de ma vie. J'aurai aimé pouvoir finir cette thèse plus tôt et rendre fier Papy également. Je veux remercier également ma sœur Aurélie et mon beau-frère Cyril pour leur aide à des moments charnières de mon existence, qui a donc en partie rendu possible cette thèse.

Merci à vous.

A mon Grand-Père.

Liste des abréviations

2CXM	: <i>Two Compartments Exchange Model</i>
AC	: Agent de Contraste
ACD	: Artère Coronaire Droite
AD	: Atrium Droit
AG	: Atrium Gauche
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AIF	: <i>Arterial Input Function</i>
ANR	: Agence Nationale pour la Recherche
ASH	: Albumine Sérique Humaine
ASL	: <i>Arterial Spin Labeling</i>
AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
BOLD	: <i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
BTEX	: <i>Blood Tissue Exchange Model</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CAMAREC	: <i>prospective multicentric study for the diagnostic performance of CARDiac MAGnetic REsonance imaging used first for the diagnosis of Coronary artery disease as the etiology of left ventricular dysfunction</i>
CAMM	: <i>Constrained Alternating Minimization with Model</i>
CHRU	: Centre Hospitalier de Régional Universitaire
CIC-IT	: Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique
CNR	: <i>Contrast to Noise Ratio</i>
DCE	: <i>Dynamic Contrast Enhancement</i>
DE	: <i>Delayed Enhancement</i>
DP	: Densité de Proton
DR	: <i>Dynamic Range</i>
DSC	: <i>Dynamic Susceptibility Contrast</i>
ECG	: Electro Cardiogramme
ECV	: <i>ExtraCellular Volume fraction</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
ETL	: <i>Echo Train Length</i>
ETM	: <i>Extended Tofts Model</i>
FA	: <i>Flip Angle</i>
FID	: <i>Free Induction Decay</i>
FLASH	: <i>Fast Low-Angle Shot</i>
FOV	: <i>Field of View</i>
GAH	: Grand Axe Horizontal
GAV	: Grand Axe Vertical
Hct	: Hématocrite
IADI	: Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle
IAUC	: <i>Initial Area Under the Curve</i>
IC	: Insuffisance Cardiaque

IFMEM	: Institut de Formation de Manipulateur Electroradiologie Médicale
IRM	: Imagerie par Résonance magnétique
IRMf	: IRM fonctionnelle
IRMp	: IRM de perfusion
IVA	: artère Inter Ventriculaire Antérieur
LGE	: <i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LL	: <i>Look Locker</i>
LUT	: <i>Look Up Table</i>
MBF	: <i>Myocardial Blood Flow</i>
MEC	: Matrice Extracellulaire
MI	: <i>Mutual Information</i>
MOLLI	: <i>MOdified Look Locker Inversion recovery</i>
MSD	: <i>Mean Square Difference</i>
PA	: Petit Axe
PACS	: <i>Picture Archiving and Communication System</i>
PCA	: <i>Principal Component Analysis</i>
QSM	: <i>Quantitative Susceptibility Mapping</i>
RC	: <i>Residual Complexity</i>
RF	: Radio Fréquence
RHU	: Recherche Hospitalo Universitaire
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
ROI	: <i>Region of Interest</i>
SAPPHIRE	: <i>SAturation Pulse Prepared Heart-rate-independent Inversion REcovery</i>
SASHA	: <i>Saturation recovery single SHot Acquisition</i>
SCIC	: <i>Surface Coil Intensity Correction</i>
SCMR	: <i>Society of Cardiovascular Magnetic Resonance</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SE	: <i>Spin Echo</i>
SFR	: Société Française de Radiologie
SSD	: <i>Sum of Square Difference</i>
shMOLLI	: <i>Short MOLLI</i>
SNA	: Système Nerveux Autonome
SNR	: <i>Signal to Noise Ratio</i>
SPGR	: <i>Spoiled Gradient Recovery</i>
SSIM	: <i>Structure Similarity</i>
SSFP	: <i>Steady State Free Precession</i>
STAMP	: <i>STretch and Myocardial Characterization in Arrhythmogenic Mitral Valve Prolapse</i>
TD	: <i>Trigger Delay</i>
TE	: Temps d'Echo
TF	: Transformée de Fourier
TI	: Temps d'Inversion
TM	: Tofts Model
TR	: Temps de Répétition
TS	: Temps de Saturation
TTP	: <i>Time To Peak</i>

UTE	: <i>Ultra Short TE</i>
VD	: Ventricule Droit
VFA	: <i>Variable Flip Angle</i>
VG	: Ventricule Gauche

Liste des symboles

^1H	: Proton d'Hydrogène
λ_{AC}	: Coefficient de répartition tissulaire
γ	: Rapport gyromagnétique ($\text{rad.s}^{-1}.\text{T}^{-1}$)
$\vec{B}_0$	: Champ magnétique statique (T)
B_1	: Champs magnétique d'excitation (T)
C_t	: Concentration d'agent de contraste tissulaire (mmol.l^{-1})
C_p	: Concentration d'agent de contraste plasmatique (mmol.l^{-1})
C_b	: Concentration d'agent de contraste sanguine (mmol.l^{-1})
F_t	: Débit sanguin (mL/min/100g)
F_{in}	: Débit sanguin entrant (mL/min/100g)
F_{out}	: Débit sanguin sortant (mL/min/100g)
$H(t)$	: Fonction de probabilité de temps de transit moyen
K_t^{rans}	: Constante d'échange entre le compartiment plasmatique et interstitielle (min^{-1})
K_{ep}	: Constante d'échange entre le compartiment interstitielle et plasmatique (min^{-1})
M_0	: Aimantation Macroscopique initiale
M_z	: Aimantation longitudinale
M_{xy}	: Aimantation transversale
PS	: Permeability Surface (mL/min/100mL)
r_1	: Relaxivité longitudinale d'un agent de contraste (mmol.s^{-1})
R_1	: Vitesse de relaxation longitudinale (ms^{-1})
$R(t)$	: Fonction résidu
T_1	: Temps de relaxation longitudinale (ms)
T_{10}	: Temps de relaxation longitudinale avant injection (ms)
T_2	: Temps de relaxation transversale (ms)
V_p	: Fraction de volume plasmatique
V_b	: Fraction de volume sanguin
V_e	: Fraction de volume extracellulaire extravasculaire
V_t	: Fraction de volume tissulaire totale (égale à 1)

Liste des figures

Figure 1-1	: Schéma représentatif de l'effet de l'introduction d'un champ magnétique externe B_0 à une population de moments magnétiques μ du proton d'Hydrogène..	11
Figure 1-2	: Repère laboratoire et repère tournant.....	12
Figure 1-3	: Schéma de la bascule d'aimantation M.....	14
Figure 1-4	: FID et lecture de FID.....	14
Figure 1-5	: Illustration de la repousse de M_z à gauche et de la décroissance de M_{xy} à droite.	16
Figure 1-6	: IRM 3T clinique Siemens, PRISMA du département d'IRM du CHRU de Nancy, Brabois.....	18
Figure 1-7	: Exemples de stratégies d'acquisition de l'espace k.	22
Figure 1-8	: Illustration des propriétés de l'espace k.....	23
Figure 1-9	: Chronogramme de la séquence Spoiled- FLASH.	25
Figure 1-10	: Simulation de la séquence FLASH.....	27
Figure 1-11	: 5 formes d'agents de contraste les plus administré aujourd'hui	31
Figure 2-1	: Sac péricardique in situ vue antérieure	34
Figure 2-2	: Coupe longitudinale antérieure schématique du coeur.....	35
Figure 2-3	: Orientation des coupes classiquement utilisées en IRM.....	36
Figure 2-4	: Schéma simplifié de la circulation sanguine systémique et pulmonaire.	37
Figure 2-5	: Cycle cardiaque et correspondance du signal ECG	39
Figure 2-6	: Exemple d'acquisition en diastole et fin de systole	41
Figure 2-7	: Exemple d'acquisition dynamique.	42
Figure 2-8	: Schéma des couches du tissu cardiaque.	44
Figure 2-9	: Schéma représentant les constituants principaux du myocarde sain.	45
Figure 2-10	: Vascularisation du myocarde.....	46
Figure 2-11	: Schéma simplifié des différents types de capillaires sanguins.	49
Figure 2-12	: Exemple schématique de la micro circulation sanguine myocardique et des paramètres la définissant.	50
Figure 2-13	: Exemple de remodelage ventriculaire gauche.....	53
Figure 2-14	: Mécanismes de développement de fibrose myocardique interstitielle.....	55
Figure 2-15	: Exemples d'évolution significative des valeurs de T_1 et d'ECV	57
Figure 2-16	: Exemple de schéma d'acquisition MOLLI	61
Figure 2-17	: Dispersion d'un Gd-DOTA dans le myocarde sain et dans le myocarde fibrosé.....	64
Figure 2-18	: Impact du choix du TI et du mode de reconstruction sur le CSB d'un examen myocardique avec atteinte fibrotique cicatricielle.....	65

Figure 2-19	: Exemple de deux processus d'analyse ECV	68
Figure 2-20	: Evolution de la valeur d'ECV en fonction de l'état pathophysiologique du myocarde	70
Figure 2-21	: Exemple d'images dynamique de premier passage	71
Figure 2-22	: Exemple de courbes de rehaussement	72
Figure 2-23	: Exemple de paramètres semi quantitatifs	73
Figure 2-24	: Schéma simplifié du modèle de Tofts étendu (ETM) à gauche et du modèle 2CXM à droite	77
Figure 2-25	: Schéma de classification d'analyse de perfusion myocardique	78
Figure 3-1	: Schéma logique générique et chronologique simplifié d'analyse DCE-IRM myocardique	80
Figure 4-1	: Simulation de la courbe $C_p(t)$ avec les paramètres du tableau ci-contre .	90
Figure 4-2	: Exemple de courbes de rehaussement tissulaire générées aléatoirement	91
Figure 4-3	: Résumé schématique de la méthode de notre simulation.	93
Figure 4-4	: Moyennes $\pm$ SD d'erreur d'estimation des paramètres de l'ETM en fonction de la durée d'acquisition.	95
Figure 4-5	: Moyennes $\pm$ SD d'erreurs relatives d'estimation des paramètres de l'ETM en fonction de la résolution temporelle	96
Figure 4-6	: Moyenne $\pm$ SD d'erreur d'estimation relative des paramètres de l'ETM en fonction du niveau de bruit.....	97
Figure 4-7	: Cartes des valeurs de paramètres estimés (K^{trans} , K^{ep} , V_p et V_e) en fonction des trois facteurs testés	98
Figure 4-8	: Nombre d'estimations du V_e hors limites physiques ($V_e > 1$) et erreur d'estimation du $V_e < 1$ en fonction de la résolution temporelle.....	100
Figure 5-1	: Simulation du signal Turbo-FLASH et SR Turbo-FLASH	105
Figure 5-2	: Exemple de rehaussement obtenu lors d'un protocole dual bolus (issue de Hsu et al., JMRI, 2006).....	108
Figure 5-3	: Schéma d'acquisition DCE $DP_w + T_{1w}$	111
Figure 5-4	: Exemple de protocole dual saturation ou dual sequence	112
Figure 5-5	: Exemple de LUT de conversion du signal normalisé en [CA].	113
Figure 5-6	: Représentation schématique des trois méthodes complètes de conversion du signal proposé dans la littérature.	114
Figure 5-7	: Fantôme IRM d'Agarose + Gd-DOTA de 9 concentrations allant de 0,025 mM à 10mM.	117
Figure 5-8	: Résultats fantôme	120
Figure 5-9	: Processus de correction d'AIF.	125
Figure 5-10	: Matrices de caractérisation des erreurs d'estimation du pic d'AIF	129
Figure 5-11	: Matrices de caractérisation des erreurs d'estimations de V_e	130
Figure 5-12	: AIF corrigées via l'algorithme de correction proposée.	131
Figure 5-13	: AIF moyennes.....	132

Figure 6-1	: Exemple de profile de coupe de série DCE corrigé avec l'algorithme en ligne MOCO du constructeur Siemens.	142
Figure 6-2	: Diagramme de l'algorithme de recalage RC-REG	146
Figure 6-3	: Exemple d'image complète "Full Frame" et rognée "Heart cropped" pour la mesure de similarité SSIM et MI	147
Figure 6-4	: Plan des profils de coupes pour vérification qualitative du recalage d'image DCE par l'algorithme RC-REG.....	147
Figure 6-5	: Diagramme descriptif et du traitement des données DCE pour la génération de carte de perméabilité par utilisation du modèle de Tofts étendu.....	150
Figure 6-6	: Résultats de l'effet du recalage RC-REG sur patient ayant tenu une apnée en début d'acquisition	151
Figure 6-7	: Résultats de l'effet du recalage RC-REG sur patient en respiration libre totale	152
Figure 6-8	: Résultats de l'effet du recalage RC-REG sur patient en respiration libre avec une très forte amplitude respiratoire.....	153
Figure 6-9	: Résultats mesures de qualité de recalage.	154
Figure 6-10	: Distribution des 6 valeurs de segments des paramètres de perméabilité pour chacun des sujets trait	155
Figure 7-1	: Diagramme de synthèse des cartes paramétriques issues de la quantification DCE par ETM et des cartes ECV par mesure de T_1	168
Figure 7-2	: Corrélation de Pearson entre les valeurs d' ECV_{ETM} extraits des 3 séries UNREG, MOCO et RC-REG et les valeurs de ECV_{T_1}	169
Figure 7-3	: Boite à moustache des distributions des valeurs d'ECV pour les groupes dont $ECV > 0,30$ et $ECV < 0,30$ pour les 3 séries.....	170

Liste des tableaux

Tableau 1	: Exemple de valeur de temps de relaxation longitudinal et transversal ...	17
Tableau 2	: Valeurs de perfusion et de débit sanguin pour le cœur, le cerveau, les reins et le muscle strié adapté de [66]	47
Tableau 3	: Type d'insuffisance cardiaque.....	52
Tableau 4	: Liste non exhaustive des revues de littérature portant sur les techniques de cartographie T ₁ cardiaque et leurs applications cliniques.	59
Tableau 5	: Exemple de mesures d'ECV issues de la littérature	70
Tableau 6	: Exemples de modèle d'AIF utilisés dans la littérature pour la reproduction de courbe de rehaussement vasculaire.....	89
Tableau 7	: Valeurs des paramètres choisis pour la simulation d'une AIF avec le modèle de Parker.....	90
Tableau 8	: Bornes des valeurs des paramètres du modèle pour la simulation des courbes tissulaires	91
Tableau 9	: Résumé des paramètres des facteurs d'altération testés.	92
Tableau 10	: Paramètres d'acquisition recommandée pour un protocole d'acquisition DCE IRM cardiaque type écho de gradient SR Turbo FLASH à 3T.....	102
Tableau 11	: Résumé des méthodes de conversion du signal en concentration d'agent de contraste issue de la littérature.	115
Tableau 12	: Résumé des valeurs de signal, [Gd-DOTA] mesurées et de signal simulé au regard des concentrations en [Gd-DOTA] théoriques.	119
Tableau 13	: Tableau des valeurs de relaxivité du Gd-DOTA de la littérature.....	137
Tableau 14	: Paramètres de la toolbox MIRT pour le recalage RC-REG.	145
Tableau 15	: médiane±mad des paramètres de perméabilité et de r-carré.....	156

Table des matières

REMERCIEMENTS	I
LISTE DES ABREVIATIONS	V
LISTE DES SYMBOLES	XI
LISTE DES FIGURES	XIII
LISTE DES TABLEAUX	XVII
INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE I: PRINCIPES GENERAUX	7
- CHAPITRE 1 - BASES PHYSIQUES DE L'IRM	9
1.1. Notions de spin	9
1.2. L'expérience RMN	13
1.3. Imagerie médicale par RMN	18
1.3.1. Gradient de champ magnétique	19
1.3.2. Notions de séquence	24
1.3.3. Agents de contraste IRM et fonctionnement	29
- CHAPITRE 2 - IRM CARDIAQUE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE	33
2.1 Anatomie cardiaque	33
2.1.1. IRM cardiaque : plans de coupes	36
2.2. Physiologie cardiaque	37
2.2.1. IRM cardiaque : gestion des mouvements	40
2.3. Histologie et vascularisation	44
2.3.1. Histologie	44
2.3.2. Vascularisation	46
2.3.3. Microcirculation tissulaire	48
2.4. Pathophysiologie : Cas de l'insuffisance cardiaque	52
2.4.1. Définition	52
2.4.2. Epidémiologie	53
2.4.3. Mécanismes de remodelage et fibroses	53
2.5. L'IRM cardiaque : biomarqueurs d'imagerie	56
2.5.1. Mesure du T_1 en IRM cardiaque	58
2.6. L'IRM cardiaque : injection de produit de contraste	63
2.6.1. Méthodes d'injection	63
2.6.2. But de l'injection	63
2.6.3. Imagerie statique de rehaussement : rehaussement tardif (LGE)	64
2.6.4. Quantification d'imagerie statique : cartographie ECV	66
2.6.5. Imagerie dynamique de perfusion myocardique	71
2.6.6. Quantification de perfusion myocardique	73

- CHAPITRE 3 - DEFINITION D'UN PROCESSUS D'ANALYSE DCE-IRM MYOCARDIQUE	79
3.1.Stratégie d'acquisition et conversion du signal	80
3.2. Prétraitement et Modélisation	81
PARTIE II:	
DEVELOPPEMENTS EN IRM DE PERFUSION CARDIAQUE	85
- CHAPITRE 4 - SIMULATION DES DONNEES DYNAMIQUES : OPTIMISATION DES PARAMETRES D'ACQUISITION	87
4.1.Introduction	87
4.2.Méthodes	89
4.2.1. Modélisation d'AIF	89
4.2.2. Facteurs d'erreurs d'estimation : bruit, durée d'acquisition et fréquence d'acquisition	91
4.3.Résultats	95
4.3.1. Durée d'acquisition	95
4.3.2. Résolution temporelle	96
4.3.3. Bruit	97
4.4.Discussion	99
4.4.1. Durée d'acquisition	99
4.4.2. Résolution temporelle	100
4.4.3. Bruit	101
4.5.Conclusion	102
- CHAPITRE 5 - QUETE DE LINEARITE : CONVERSION DU SIGNAL ET MESURE DE L'AIF	103
5.1.Introduction	103
5.1.1. Problématiques	104
5.1.2. Conversion absolue par calcul du T_1 puis de $[AC]$	106
5.1.3. Conversion relative par normalisation du signal de baseline S_0	107
5.1.4. Modélisation du signal et normalisation DP	110
5.1.5. Objectifs	115
5.2.Mesure du seuil de saturation sur fantôme	116
5.2.1. Méthodes	116
5.2.2. Résultats	119
5.2.3. Discussion	121
5.3.Correction d'AIF	122
5.3.1. Méthodes	122
5.3.2. Résultats	129
5.3.3. Discussion	133
5.4.Discussion générale et conclusion sur le chapitre	136
5.4.1. Relaxivité	136
5.4.2. Mesures du T_{10}	138

- CHAPITRE 6 - PRETRAITEMENT DES DONNEES : MAITRISER LES BRUITS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIQUES	139
6.1.Introduction	140
6.2.Méthodes	144
6.2.1. Acquisition DCE et cartographie T_1	144
6.2.2. Description de l'algorithme RC-REG	144
6.2.3. Evaluation de la qualité du recalage	147
6.2.4. Evaluation de l'effet du recalage sur carte de perméabilité	148
6.3.Résultats	151
6.3.1. Evaluation de la qualité du recalage	151
6.3.2. Evaluation de la qualité des cartes de perméabilité	155
6.4.Discussion	157
6.4.1. Algorithme et évaluation de la qualité du recalage	157
6.4.2. Evaluation de la qualité des cartes de perméabilité	158
6.5.Conclusion	159
 CONCLUSION SUR LA PARTIE II :	 160
 PARTIE III: APPORT DE L'ANALYSE DCE DANS L'ETUDE DE LA FIBROSE MYOCARDIQUE	 163
 - CHAPITRE 7 - EVALUATION D'UN PROTOCOLE DCE IRM POUR UNE ESTIMATION PRELIMINAIRE DE L'ECV	 165
7.1.Introduction	165
7.2.Méthodes	167
7.2.1. Acquisition et mesures d'ECV	167
7.2.2. Corrélation entre ECV_{ETM} et ECV_{T1}	168
7.3.Résultats	169
7.4.Discussion et conclusion	171
 CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVE :	 175
ANNEXE	181
ANNEXE I. IMPACT D'UNE ERREUR D'ESTIMATION DU PIC D'AIF SUR LES PARAMETRES DCE DU MODELE DE TOFTS ETENDU	181
1.1. INTRODUCTION	181
1.2. METHODES	181
1.3. RESULTATS	183
1.4. DISCUSSION ET CONCLUSION	184
ANNEXE II. RESULTATS SUPPLEMENTAIRES A PROPOS DES ERREURS D'ESTIMATIONS DES PARAMETRES DU MODELE DE TOFTS ETENDU.	185
 RÉFÉRENCES :	 189
PUBLICATIONS :	207

Introduction générale

L'Insuffisance Cardiaque (IC) est à ce jour un enjeu de santé publique majeur dans les sociétés occidentales et grandissant dans les pays en développements. L'American Heart Association (AHA)¹ définit l'IC de façon très générale comme « un syndrome clinique complexe provenant de troubles structurels ou fonctionnels aboutissant à l'incapacité d'un ventricule à se remplir ou à éjecter le sang ». Il s'agit donc d'un syndrome complexe pour lequel il existe une réelle confusion entre causes et conséquences, rendant son diagnostic et son traitement difficile particulièrement si ce premier n'est pas réalisé rapidement.

FIGHT-HF (combattre l'IC) est un projet de Recherche Hospitalo-Universitaire (RHU) financé par une bourse ANR² (ANR-15-RHU-0004) dont le but est d'obtenir une caractérisation plus précise et d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques de l'IC. Les 5 objectifs du projet sont :

- L'identification de nouveaux biomarqueurs circulants de l'IC et de ses comorbidités dans l'étude de la fibrose, des grands vaisseaux, de la coagulation et de TREM-1
- La création d'un bio-profil et un traitement individuel du patient grâce à la validation de biomarqueurs omiques génétique et d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).
- Le développement de nouvelles stratégies de traitement utilisant une approche holistique du contexte pathophysiologique et psychologique individuel du patient
- Analyse des données générées et connaissances actuelles par leur intégration en réseau d'interconnexions complexes pour la génération de nouvelles hypothèses et améliorer la planification de stratégies thérapeutiques.
- Le développement de partenariat industriel pour l'exploitation des nouvelles technologies (Médicaments, biomarqueurs sanguins et IRM).

Ce projet de recherche s'intègre donc dans le développement d'une médecine de précision et personnalisée pour la prise en charge de l'IC.

Une des pistes d'investigation de l'IC est l'identification de biomarqueurs de dépôt de fibrose dans le tissu cardiaque.

¹ Organisme sanitaire à but non lucratif Etats-unien de référence. Pourvoyeur influent de lignes directrices dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires, il est également un acteur de premier plan dans le financement de la recherche médicale cardiovasculaire dans le monde.

² Agence Nationale pour la Recherche

Le laboratoire IADI (Imagerie Adaptative Diagnostic et Interventionnelle) est une unité mixte INSERM-Université de Lorraine. Il est spécialisé dans le développement de nouvelles techniques pour l'imagerie des organes en mouvements. Il est un des acteurs de ce projet de recherche et intervient plus spécifiquement dans la recherche de nouveaux biomarqueurs en IRM. Le laboratoire IADI développe trois axes de recherche portant sur 1- la caractérisation architecturale du myocarde 2- le développement de nouvelles techniques d'électro-imagerie et 3- la caractérisation tissulaire du myocarde.

Ce mémoire de thèse rend compte des travaux réalisés dans le cadre du dernier axe de travail mentionné.

*
**

L'IRM est à ce jour la modalité d'imagerie de référence pour l'étude des tissus mous en milieu clinique. La singularité de l'IRM à l'aune des autres techniques d'imagerie réside dans l'observation indirecte d'un phénomène physique électromagnétique, non ionisant appelé Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). L'IRM clinique ou préclinique est majoritairement orientée vers l'imagerie de l'hydrogène des molécules d'eau qui compose plus de 65% d'un organisme humain adulte moyen. Les propriétés de cette expérience offrent la possibilité d'observer une même région d'intérêt avec des contrastes différents en fonction des paramètres d'expérimentation choisis.

L'IRM est donc un outil très puissant de visualisation de la composition et de la structure du tissu biologique avec un fort pouvoir discriminant entre un tissu sain et un tissu pathologique (œdémateux, fibrosé, tumoral, surchargé en fer, adipeux etc.). Depuis les premiers développements en IRM de spectroscopie (IRMs) au début des années 1980, une partie de la recherche en IRM a été largement motivée par la volonté de produire des mesures quantitatives des propriétés magnétiques ou physiologiques des tissus d'intérêt. La mesure de ces propriétés représente à ce jour, une des parties les plus importantes de la recherche en IRM clinique et préclinique (e.g. Relaxométrie³, QSM⁴, IRM de diffusion, IRM de perfusion etc.). Avec l'avènement des techniques d'imagerie rapide et le développement d'un *hardware* d'acquisition et de reconstruction plus performant, le développement de l'imagerie quantitative a explosé depuis la deuxième moitié des années 2000. Initialement étudiées cliniquement sur l'encéphale, plusieurs techniques d'imageries quantitatives ont été développées pour l'imagerie d'autres organes et ont trouvé des applications très efficaces notamment en IRM cardiaque dans la définition et la mesure de lésions locales post-infarctus par exemple.

³ Regroupe les techniques de mesure des temps de relaxation magnétique dont T₁ et T₂.

⁴ *Quantitative Susceptibility Mapping*

Outre la mesure de propriétés magnétiques, la mesure de propriétés ayant une signification physiologique est également en enjeu majeur de recherche. La mesure de paramètres de fonction physiologique du tissu est appelée IRM fonctionnelle. Comme son nom l'indique, elle permet de rendre compte de l'activité au sens physiologique du tissu à imager. L'IRM dite fonctionnelle (IRMf) en neurologie, basée sur l'effet BOLD⁵ et permettant de visualiser les aires du cerveau actives lors de stimulation extérieures n'est qu'une partie du champ de l'IRM fonctionnelle. Cette dernière regroupe également d'autres techniques de mesure de fonctions tissulaire telle que l'IRM de perfusion (IRMp). Son objectif est de mesurer la perfusion vasculaire du tissu. Historiquement, son principe repose sur l'injection d'un agent de contraste exogène (ou le marquage endogène de sang, *i.e.* ASL⁶), et le suivi dynamique ou ponctuel de la variation de contraste induite par cet agent.

En IRM de perfusion cardiaque, deux grands types d'analyse ont émergé depuis le début des années 1990. La première consiste en l'acquisition d'images dans un délai relativement long (15-20min) après l'injection du produit de contraste afin de visualiser les zones de rétention. Cette technique appelée imagerie de rehaussement tardif ou LGE⁷ est utile pour visualiser les zones dont la structure ou la proportion des compartiments liquidiens a été modifiée. Elle s'est avérée efficace dans la visualisation de cicatrices post-infarctus. La deuxième méthode s'intéresse à l'étude de la dynamique du produit de contraste pendant les premières secondes voire minutes suivant l'injection. On parle d'imagerie de premier passage lorsque le suivi dynamique s'arrête avant l'arrivée du second passage (deuxième circulation) du bolus ; au-delà, on parle de suivi dynamique de contraste ou DCE⁸. En sus de l'observation qualitative de la prise de contraste ou des zones de rétention tardive, des méthodes d'analyse (semi quantitative) des courbes de rehaussement ont été développées permettant un premier niveau de quantification de l'IRM de perfusion cardiaque. Une analyse plus poussée (quantitative) peut être conduite en utilisant des modèles plus ou moins complexe afin d'extraire des paramètres ayant un réel sens physiologique (*e.g.* volumes compartimentaux, perméabilité tissulaire, perfusion etc.).

Concomitamment au développement de ces méthodes, l'application de la relaxométrie T₁ aux examens cardiaques a connu un avancement majeur avec le développement de séquences (*e.g.* MOLLI⁹ [1], SASHA¹⁰ [2] etc.) adaptées aux contraintes liées à un examen cardiaque (*e.g.* mouvements respiratoires ou cardiaques etc.). Le développement de ces méthodes de mesure de paramètres magnétiques et leur utilisation conjointe avec

⁵ BOLD : *Blood Oxygen Level Dependent*

⁶ ASL : *Arterial Spin Labeling*

⁷ LGE : *Late Gadolinium Enhancement*

⁸ DCE : *Dynamic Contrast Enhanced*

⁹ MOLLI: *MODified Look Locker Inversion recovery*

¹⁰ SASHA : *Saturation recovery single SHot Acquisition*

l'injection de produit de contraste ont permis le développement d'une méthode de mesure du volume extracellulaire physiologique appelé ECV¹¹ [3], [4].

Même si des travaux récents tendent à prouver une corrélation entre T₁ natif (mesure du T₁ avant injection de l'Agent de contraste [AC]) et/ou valeur d'ECV avec des pathologies cardiaques, ces techniques restent encore trop peu sensibles pour discriminer un myocarde infiltré de fibrose (interstitielle ou diffuse) d'un tissu sain.

L'enjeu de cette thèse est d'investiguer la capacité de l'analyse quantitative de l'IRM de perfusion à contribuer au diagnostic de pathologies avec une atteinte diffuse au regard des autres techniques d'IRM quantitative actuelles (T₁, ECV). Pour cela, des développements méthodologiques ont été effectués à différents niveaux de la chaîne d'analyse de l'IRM de perfusion cardiaque. Ces travaux ont ensuite été évalués dans un contexte de recherche clinique.

*
**

La première partie de ce mémoire est dédiée à des rappels anatomiques du cœur, à la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'à quelques rappels physiques sur le fonctionnement de l'IRM avec injection de produit de contraste et les contraintes spécifiques de l'examen d'IRM cardiaque. Enfin, une description des étapes nécessaires à la réalisation d'un flux de travail ou *workflow* pour la quantification de l'IRM de perfusion cardiaque y est détaillée.

La deuxième partie présente les développements méthodologiques mis en place pour la réalisation du flux de traitement de quantification de l'IRM de perfusion cardiaque. 3 axes ont été développés dans cette partie : la définition des paramètres d'acquisition nécessaires à la mesure juste et précise des paramètres de quantification de perfusion ; le développement d'une méthode de conversion du signal provenant de la partie vasculaire (AIF¹²) et enfin le développement d'un algorithme de recalage d'image de perfusion pour la génération de cartes paramétriques issues de la quantification de la perfusion.

La dernière partie décrit une application de ce *workflow* à travers une petite étude portant sur une population atteinte de prolapsus de valve mitrale. Dans ce chapitre, est étudiée la relation entre la quantification du volume extracellulaire estimé via quantification de l'IRM de perfusion et l'ECV extrait de la méthode des cartes de T₁ [5]–[8].

Enfin, une conclusion résume les développements présentés dans ce mémoire et les perspectives que ceux-ci ouvrent sur de futurs développements ou axes de recherche.

¹¹ ECV: ExtraCellular Volume fraction

¹² AIF : Arterial Input Function

*
**

L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au sein du laboratoire IADI en étroite collaboration avec le CIC-IT et le CHRU de Nancy, ces derniers étant à l'origine de l'étude clinique d'où sont issus les résultats présentés. L'expertise reconnue du laboratoire IADI en matière d'imagerie des organes en mouvements et du CIC-IT en matière de recherche clinique d'envergure, les interactions constantes entre ces deux structures et avec le CHRU de Nancy, ont formé un environnement de recherche idéal pour la résiliation des objectifs de ce doctorat. Il faut également souligner la mise à disposition de ressources matérielles (logiciel PACS recherche : Archimed[9]®, Licence Matlab®, Cluster etc.) ainsi que de ressources humaines ayant permis la réalisation dans les meilleures conditions de cette thèse sur tous les plans. Plusieurs travaux non présentés dans cette thèse ont été réalisés dans le temps du doctorat au service du laboratoire comme l'organisation pendant plus d'un an d'une réunion scientifique hebdomadaire, le développement d'outils pour l'exploitation de résultats de deux études cliniques, la réalisation d'une étude portant sur la stabilité d'un objet test de mesure du T_1 et T_2 , l'élaboration d'un protocole de relaxométrie *in vitro* d'un nouvel agent de contraste et la réalisation de plusieurs cours (contraste IRM, traitement d'image, capteurs) à destination d'étudiants de 3^e année de Licence, Master 1 et étudiants de 2^e année de l'IFMEM. Par ailleurs les travaux présentés dans cette thèse ont conduit à l'encadrement d'un stage de Master 1 sur la réalisation d'un objet test de mesure du T_1 et d'un stage de Master 2 sur la réalisation d'un banc de simulation *in vitro* de courbes de rehaussement vasculaire. Enfin, l'ensemble de ces travaux a été valorisé par 3 articles scientifiques en processus de soumission ou de révision et à 6 communications orales ou écrites à des congrès nationaux ou internationaux ; la liste complète des valorisations scientifiques issues de ces travaux est consultable dans ce mémoire en p.207.

PARTIE I:

Principes généraux

- Chapitre 1 -

Bases physiques de l'IRM

Dans ce premier chapitre, plusieurs rappels théoriques sur les bases physiques de l'IRM nécessaires ou aidant à la compréhension des travaux rapportés en Partie II et III sont présentés. Le principe physique sur lequel repose l'Imagerie par Résonance Magnétique est présenté, ainsi que la technique de création d'image, le concept de séquence, la notion de contraste et le fonctionnement des agents de contraste IRM.

1.1. Notions de spin

L'Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (IRM) repose sur une propriété magnétique particulière de l'atome d'hydrogène qu'on appelle le spin. On doit historiquement la définition du concept de nombre quantique magnétique de spin à Wolfgang Pauli qui l'introduisit en 1924 à travers le « principe d'exclusion » qui portera son nom. Cette notion sera ensuite interprétée comme un mouvement de précession d'une particule sur elle-même. Tout atome possède intrinsèquement un nombre quantique magnétique de spin I dont la valeur entière ou demi-entière va dépendre du nombre de protons et de neutrons constituant le noyau. La valeur de I de l'Hydrogène est égale à $\frac{1}{2}$. Il s'agit de cette propriété de spin non nul de l'hydrogène de l'eau *i.e.* un proton (^1H) et de son abondance dans la constitution des animaux et de l'Homme (65% de la masse corporelle d'un individu moyen étant constitué d'eau) qui en fait l'atome le plus utilisé en IRM. Bien que d'autres atomes partageant avec l'Hydrogène la caractéristique d'un spin non nul sont aussi étudiés en IRM et notamment en spectroscopie (^{15}N , ou ^{31}P etc.), nous n'utiliserons que le proton d'Hydrogène (^1H) comme exemple dans la suite de la démonstration.

On définit les états m et le nombre d'états possibles ($2I + 1$) du spin, en fonction de la valeur de I . Ainsi pour l'Hydrogène, avec $I = \frac{1}{2}$, on a 2 états possibles dont les valeurs sont : $m = +\frac{1}{2}$, $-\frac{1}{2}$.

On peut alors quantifier le mouvement de précession du noyau ou moment cinétique angulaire $\vec{L}$ tel que :

$$\vec{L} = m \cdot \hbar \quad (1.1)$$

Avec $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ et h est la constante de Planck ($6,62 \cdot 10^{-34} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-1}$).

Le champ magnétique microscopique créé par ^1H est caractérisé par un moment magnétique nucléaire $\vec{\mu}$ proportionnel au moment cinétique angulaire $\vec{L}$, tel que mesuré pour la première fois par I.Rabi et al. en 1938 [10] et qu'il nommera alors pour la première fois phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Ces travaux lui vaudront le prix Nobel de physique de 1944.

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{L} \quad (1.2)$$

Avec γ le rapport gyromagnétique de l'atome ($2,675 \cdot 10^8 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ pour l'Hydrogène).

*
**

Nous venons de définir que le proton d'Hydrogène possède un champ magnétique microscopique tournant, de moment magnétique $\vec{\mu}$, pouvant être symbolisé par un simple vecteur et dont la direction de l'axe de précession est aléatoire lorsque aucune force ne lui est appliqué. De ce fait, une population d' ^1H ne produira aucune aimantation résiduelle puisque l'ensemble des axes de rotation des champs magnétiques microscopiques n'est pas cohérent ; ils sont dits « dégénérés ». Lors de l'application d'une force extérieure telle qu'un champ magnétique externe, $\vec{B}_0$ on peut classiquement démontrer qu'un moment magnétique $\vec{\mu}$ entrera en précession autour de l'axe de $\vec{B}_0$ (précession de Larmor) à une vitesse angulaire ω_0 ou fréquence de résonance (fréquence de Larmor) f_0 telle que :

$$\omega_0 = -\gamma B_0 \text{ et } f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (1.3) \text{ et } (1.4)$$

Dans le cas de l' ^1H , les directions des moments magnétiques $\vec{\mu}$ vont alors s'aligner dans l'axe du champ magnétique $\vec{B}_0$, soit dans le même sens que celui-ci (parallèle), soit dans le sens opposé (antiparallèle). Ceci correspond aux deux états d'énergie que peut

prendre un moment magnétique lorsqu'il est soumis à un champ $\vec{B}_0$ et qui sont définis comme suit :

$$E(\mathbf{m}) = \mathbf{m} \cdot \hbar \cdot \omega_0 = -\mathbf{m} \cdot \hbar \cdot \gamma \cdot \mathbf{B}_0 \quad (1.5)$$

La probabilité pour un moment magnétique, issu d'une population de spins, de prendre un état d'énergie est régi par la loi de distribution statistique de Boltzman. C'est la légère différence de répartition des moments magnétiques entre ces deux niveaux d'énergie (en faveur du plus bas) qui va générer une aimantation macroscopique résiduelle $\vec{M}_0$ que l'on assimile alors à la somme des moments magnétiques $\vec{\mu}$ (Figure 1-1). Ainsi, $\vec{M}_0$ est proportionnelle à $\vec{B}_0$ et à la somme des moments magnétiques nucléaire $\vec{\mu}$ noté : N_s , c'est-à-dire à la densité de spins ou densité de protons dans le cas de la RMN du ^1H ; dans ce cas, on a [11] :

$$M_0 = \frac{\gamma^2 \hbar^2}{4k_B T} N_s B_0 \quad (1.6)$$

Avec, k_B : la constante de Boltzman¹³ et T , la température.

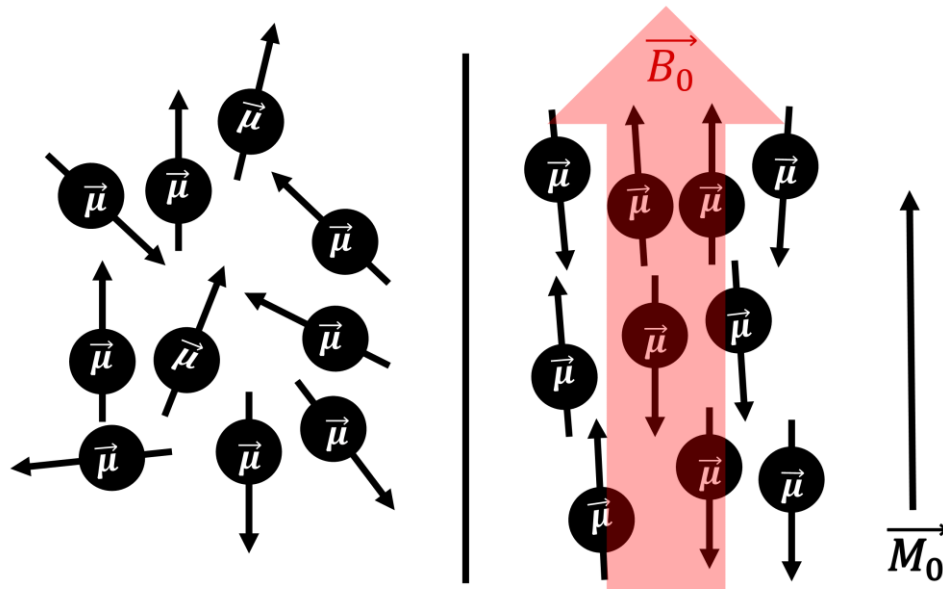


Figure 1-1 : Schéma représentatif de l'effet de l'introduction d'un champ magnétique externe B_0 à une population de moments magnétiques $\vec{\mu}$ du proton d'Hydrogène. Lors de l'application d'un champ magnétique, la population de spin va quitter son état dégénéré et s'orienter dans la direction de $\vec{B}_0$ dans le même sens ou inverse. Une aimantation macroscopique résiduelle $\vec{M}_0$ apparaîtra dont la valeur sera proportionnelle la somme des moments magnétiques $\vec{\mu}$ et $\vec{B}_0$.

¹³ $k_B = 1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$

Maintenant que nous avons abordé les quelques notions de physique quantique régissant le comportement d'un spin, nous n'utiliserons plus que l'approche « classique » dans la description de l'expérience RMN, celle-ci s'intéressant à une population de spins suffisamment grande. Il est défini que $\vec{M}_0$ possède une certaine magnitude directement proportionnelle à $\vec{B}_0$ et effectue un mouvement de précession autour de l'axe de ce dernier à la fréquence de Larmor. Pour plus de facilités de représentation et de calcul nous allons décrire les expérimentations suivantes dans un repère tournant à la vitesse de Larmor autour de l'axe z, colinéaire à $\vec{M}_0$ et $\vec{B}_0$ (Figure 1-2). De cette manière, $\vec{M}_0$ devient alors immobile dans le référentiel tournant. Ce référentiel permet une description mathématique et graphique des variations d'aimantation simplifiée par rapport au référentiel laboratoire.

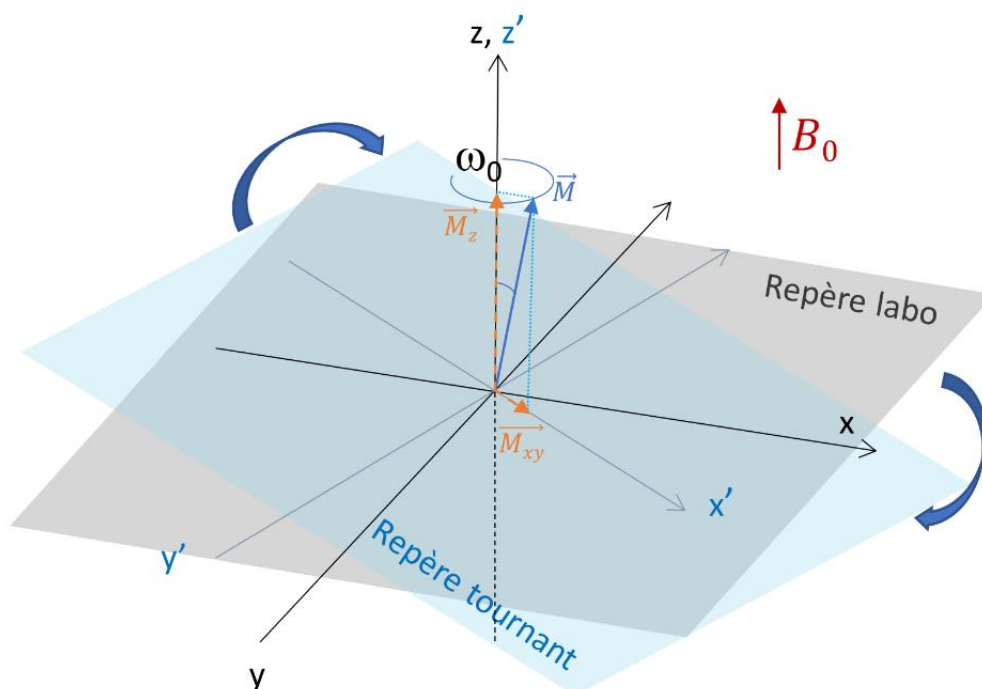


Figure 1-2 : Repère laboratoire et repère tournant. L'aimantation résiduelle M tourne autour de l'axe de $B_0(z)$ à la vitesse angulaire ω_0 . On définit deux composantes à cette aimantation que sont M_z (longitudinale) et M_{xy} (transversale).

1.2. L'expérience RMN

Comme évoqué précédemment, on attribue la première mesure du phénomène RMN à I.Rabi en 1938, mais c'est en 1946 que deux équipes indépendantes menées par F.Bloch et E.M.Purcell [12], [13] vont mesurer à seulement un mois d'intervalle le phénomène de RMN dans la matière condensée. Ces travaux seront distingués par un prix Nobel commun en 1952 et vont former la base de l'expérimentation RMN puis, par la suite, de l'IRM.

On peut décomposer l'expérimentation RMN (pulsée) en 3 phases :

- Phase initiale de repos : C'est l'état dans lequel l'aimantation macroscopique M se trouve lors de l'application d'un champ magnétique B_0 à une population de spin, aussi appelé état d'équilibre. Cette aimantation M est colinéaire à B_0 (axe z) et est très petite devant ce dernier ce qui la rend impossible à mesurer dans l'axe z . Le but de l'expérimentation RMN est de perturber cet état d'équilibre afin de pouvoir mesurer cette aimantation dans le plan xy . C'est ce qu'on appelle la phase de mise en résonance.
- Phase de résonance : Aussi appelée phase d'excitation ou encore de perturbation. Elle consiste à apporter de l'énergie au système en y appliquant un champ magnétique B_1 tournant à la vitesse angulaire (fréquence) de Larmor perpendiculaire à B_0 . Comme vu précédemment, la fréquence de Larmor dépend du champ B_0 (1.3) et (1.4) ; ainsi, la fréquence de Larmor d'une population de spin de proton d'hydrogène est de 64Mhz à 1,5T et de 128 Mhz à 3T¹⁴. Le champ B_1 est généré par une bobine placée perpendiculairement à l'axe du champ B_0 (dans l'axe xy donc). Le système représenté par M entrera alors en résonance et en cohérence de phase et entamera une précession autour de B_1 dans le repère laboratoire (Figure 1-3). Dans le repère tournant, on observera une bascule de M vers l'axe xy . Ainsi, on pourra constater une diminution de la composante M_z de M et une augmentation de la composante M_{xy} . L'angle formé par l'axe de M et l'axe z à l'arrêt de l'application de B_1 est appelé l'angle de bascule ou l'angle α . Cet angle de bascule dépend de l'intensité de B_1 et de sa durée d'application t_b :

$$\alpha = \gamma \cdot B_1 \cdot t_b \quad (1.7)$$

Ainsi, à l'application d'un champ B_1 d'angle bascule de 90° ($\pi/2$) on aura une bascule totale de M dans le plan xy ce qui signifie une valeur maximale de M_{xy} (égale à M) et $M_z = 0$. De la même manière l'application d'un angle α de 180° (π) aboutira à l'obtention d'une aimantation $M = -M_z$ avec $M_{xy} = 0$.

¹⁴ T : Tesla. 1,5T et 3T sont les valeurs de champs magnétiques B_0 les plus communs en IRM clinique à ce jour

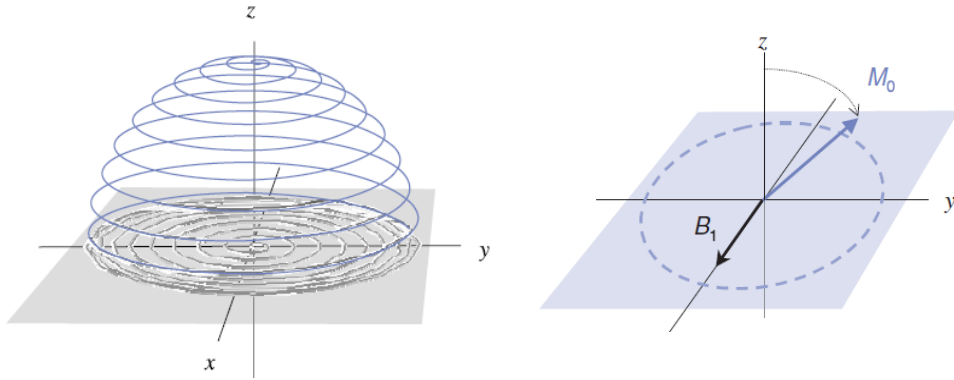


Figure 1-3 : Schéma de la bascule d'aimantation M dans le repère laboratoire à gauche et représentation dans le repère tournant à droite.

- Phase de relaxation : Immédiatement après l'arrêt de l'application du champ B_1 , le système qui n'est soumis à aucune autre force que celle de B_0 va revenir à son état d'équilibre thermique initial. Le retour à l'état d'équilibre qui se caractérise par une variation du champ magnétique dans le plan xy est mesurable sous forme de variation de courant d'après la loi de Faraday-Lenz¹⁵, sur une antenne réceptrice ou une bobine (Figure 1-4). Ce signal sera appelé signal de précession libre ou FID¹⁶. Il est caractérisé par un sinus amorti de la forme :

$$FID(t) = \sin(\omega_0 t) e^{-t/T_2^*} \quad (1.8)$$

Avec T_2^* le temps de relaxation transversale soumis aux inhomogénéités de champ.

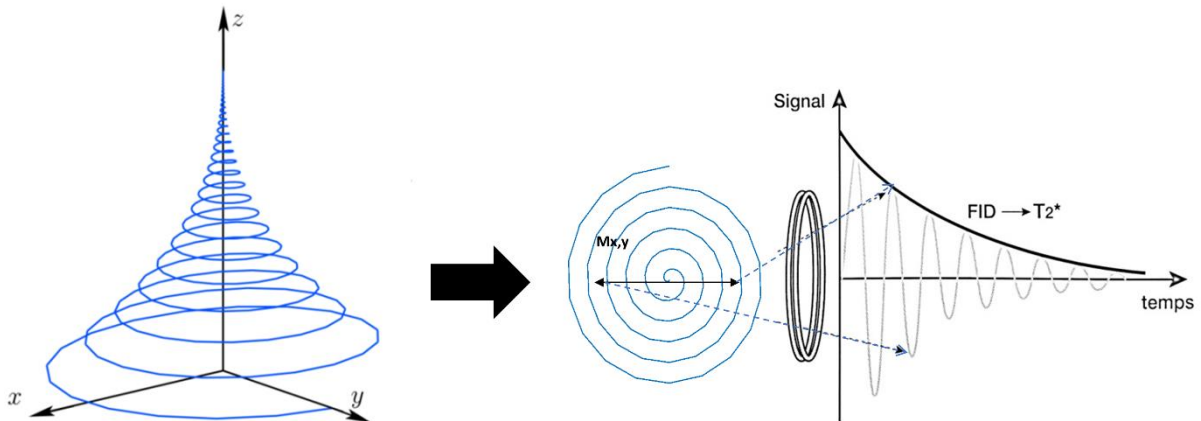


Figure 1-4 : FID et lecture de FID par induction électromagnétique sur une bobine transversale à l'axe Z

¹⁵ Cette loi décrit les phénomènes d'induction électromagnétique *i.e.* l'apparition d'une tension électrique ou force électromotrice e dans un circuit (type bobine) lorsque celui-ci est immobile et soumis à un champ magnétique ou flux magnétique Φ variable tel que $e = -\frac{d\Phi}{dt}$.

¹⁶ FID = Free Induction Decay.

On peut alors observer dans notre référentiel tournant une repousse de M_z et une décroissance de M_{xy} . Le phénomène de relaxation a été décrit pour la première fois dans l'article de Félix Bloch en 1946[12] à travers un système différentiel de 3 équations :

$$\begin{cases} \frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \end{cases} \quad (1.9)$$

La résolution de ces équations conduit aux solutions :

$$\begin{cases} M_x = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M_y = 0 \\ M_z = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \end{cases} \quad (1.10)$$

Les solutions des équations de Bloch permettent alors de décrire l'évolution dans le temps des composantes M_z et M_{xy} de M pendant la relaxation. On constate que deux constantes temporelles régissent la relaxation : T_1 et T_2 .

- T_1 : temps de relaxation longitudinale ou spin-réseau qui va déterminer la repousse de la composante M_z de M . On peut aussi trouver la représentation de ce phénomène par le taux de décroissance de T_1 noté R_1 avec $R_1 = 1/T_1$. On définit graphiquement la valeur de T_1 comme le point de croisement en x entre la tangente à l'origine de la courbe de repousse de M_z et l'asymptote de valeur M_0 . En pratique on retiendra que le temps pour lequel 63% de la valeur initiale de M_z a été recouverte correspond au T_1 . Ce temps varie d'un tissu à l'autre essentiellement en fonction des interactions thermiques des spins d'hydrogène avec leur environnement proche. Il est dépendant du champ B_0 et de la température et est de l'ordre de la seconde pour les tissus cardiaques.
- T_2 : temps de relaxation transversale ou spin-spin qui va déterminer le temps de décroissance de la composante M_{xy} de M . On peut également le représenter sous forme de taux de repousse R_2 avec $R_2 = 1/T_2$. T_2 correspond au point de croisement en x entre la tangente à l'origine de la courbe de décroissance de l'aimantation transversale et l'ordonnée à l'origine. La valeur de T_2 peut donc être mesurée comme le temps pour lequel il reste 37% de la valeur de M_{xy} immédiatement à l'arrêt de l'application du champ B_1 . Il est la manifestation des interactions des champs magnétiques microscopiques de spins entre eux et du phénomène de « déphasage » de la population de spins après excitation ou « phasage ». Le temps T_2 est toujours plus court que le T_1 et il est de l'ordre de la dizaine de ms pour les tissus cardiaques.

En IRM, l'échantillonnage du signal est réalisé pendant cette phase de relaxation. Un des principaux principes du contraste en IRM repose sur les différences de temps de relaxation entre les tissus et sur le choix de paramètres d'acquisition adéquats de sorte à faire apparaître le contraste souhaité entre les tissus en fonction de leur valeur de T_1 , T_2 (Figure 1-5) ou simplement de par leur densité de protons d'hydrogène (DP).

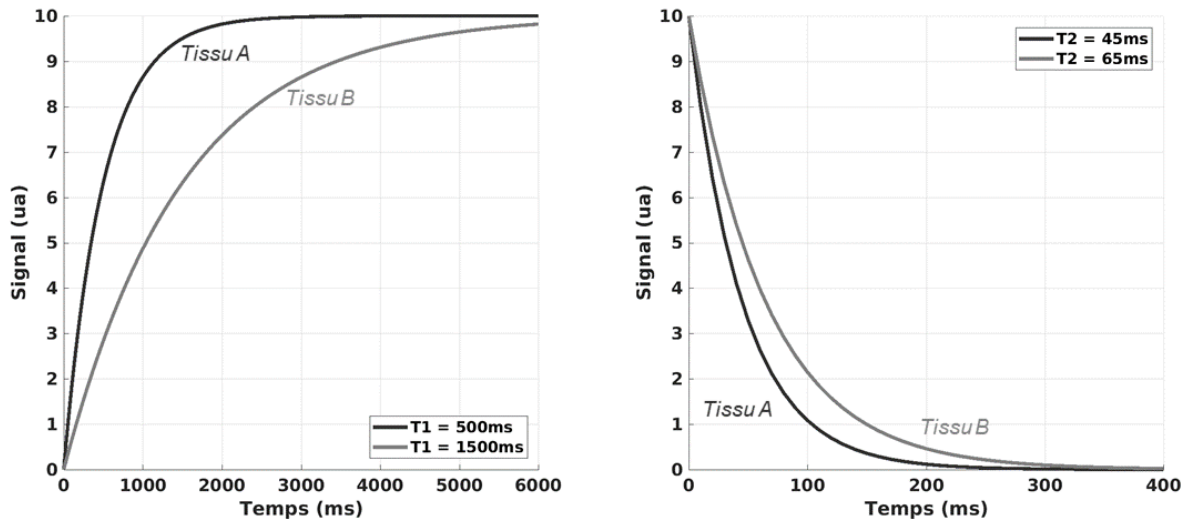


Figure 1-5 : Illustration de la repousse de M_z à gauche et de la décroissance de M_{xy} à droite pour deux tissus différents A et B.

Chaque groupe de tissus ayant une structure similaire, (comme au sein d'un même organe ou segment d'organe), aura théoriquement une valeur ou plage de valeurs de T_1 et de T_2 qui lui est propre. C'est cette différence qui permet de faire apparaître un contraste à l'image entre les différents tissus sains et pathologiques selon la pondération choisie. Une revue de littérature de référence réalisée par P. Bottomley et collègues en 1987 recense les premières mesures de temps de relaxation T_1 et T_2 des tissus humains sains et pathologiques [14]. Il serait réducteur de donner une valeur exacte de T_1 et de T_2 pour un tissu de quelconque nature sain ou pathologique. Ces valeurs variant selon un nombre important de paramètres physiologiques comme la température, l'âge, le sexe, de paramètres physiques comme la valeur du champ B_0 , de l'homogénéité du champ B_1 ou encore de la méthode de relaxométrie utilisée et de son paramétrage. Cependant, il est admis de donner une plage de valeurs de T_1 ou T_2 à une valeur de champ donnée pour un tissu sain ou pathologique. Certaines valeurs de T_1 et T_2 sont données en exemple dans le Tableau 1, issue de Stanisiz et al., MRM, 2005 [15].

Tableau 1: Exemple de valeur de temps de relaxation longitudinal et transversal issue de Stanisiz et al., MRM, 2015 [15]

	$1,5T$		$3T$	
	T_1 (ms)	T_2 (ms)	T_1 (ms)	T_2 (ms)
CŒUR	1030 ± 34	40 ± 6	1471 ± 31	47 ± 11
SUBSTANCE GRISE	1124 ± 50	95 ± 8	1820 ± 114	99 ± 7
SUBSTANCE BLANCHE	884 ± 50	72 ± 4	1084 ± 45	69 ± 3
REINS	690 ± 30	55 ± 3	1194 ± 27	56 ± 4
FOIE	576 ± 30	46 ± 6	812 ± 64	42 ± 3
MUSCLE STRIE	1008 ± 20	44 ± 6	1412 ± 13	50 ± 4
SANG	1441 ± 120	290 ± 30	1932 ± 85	275 ± 50

1.3. Imagerie médicale par RMN

Nous avons vu, respectivement dans les sous-chapitres 1.1 et 1.2, quelques notions quantiques et les représentations classiques du phénomène de RMN. Dans ce sous-chapitre nous nous intéresserons au processus de création d'image à partir du signal mesuré lors de l'expérience de RMN. On peut résumer le concept d'imagerie RMN par la congruence de 4 facteurs : un champ magnétique B_0 qui crée une aimantation nette M_0 , un champ B_1 qui perturbe cet état d'équilibre en faisant rentrer en résonance la zone d'intérêt, une antenne qui réceptionne le signal et enfin, l'encodage de l'espace avec l'utilisation de gradient de champ magnétique. L'enjeu de l'IRM est donc de coder spatialement le signal (*FID*) mesuré lors d'une expérience RMN.

En 1952, J. Carr décrit dans ses travaux de thèse une méthode d'utilisation de gradients de champ magnétique afin de créer un codage spatial du signal pour la création d'une image 1D[16]. Mais, ce n'est qu'après de nombreux travaux émanant de plusieurs équipes que, dans les années 1970, la recherche en imagerie de RMN va nettement progresser avec les travaux de R. Damadian sur la différenciation entre tissu tumoraux et tissu sain chez la souris. En 1971, il démontra alors que certaines cellules tumorales ont un T_1 et un T_2 plus longs que ceux des cellules saines [17]. Puis, en 1977, il publia la première image de coupe d'abdomen sur l'homme [18]. En parallèle, les perspectives médicales des travaux de 1971 suscitèrent un vif intérêt dans la communauté scientifique de la RMN. En 1972, les recherches de P. Lauterbur sur l'utilisation de gradients de champ magnétique aboutirent à la proposition d'une nouvelle méthode de mesure de signal RMN permettant une projection du signal en 2 dimensions [19]. En 1973, Sir P. Mansfield démontra la possibilité de localiser le signal RMN par l'utilisation de gradients de champ magnétique linéaire pour la sélection d'une coupe d'intérêt [20]. Enfin, en 1977, il publia avec A.A Maudsley ses travaux de réalisation de la première image RMN produite sur l'homme, dans un article fondateur appelé « *Medical Imaging by NMR* » [21], l'IRM était né. Pour leurs travaux, P. Mansfield et P. Lauterbur recevront le prix Nobel de médecine en 2003. Aujourd'hui, l'IRM est devenue une technique d'imagerie incontournable dans le diagnostic de nombreuses pathologies (AVC, traumatisme articulaire, fibrose, oncologie, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque etc.). En Figure 1-6 : image d'illustration de l'IRM clinique 3T Siemens, Prisma du CHRU de Nancy avec laquelle, les acquisitions présentées dans ce mémoire ont été réalisées.



Figure 1-6: IRM 3T clinique Siemens, PRISMA du département d'IRM du CHRU de Nancy, Brabois.

1.3.1. Gradient de champ magnétique

Dans une expérience RMN classique le signal mesuré sur la bobine provient de l'ensemble de l'échantillon. En IRM, c'est l'ensemble des tissus du patient soumis à B_0 qui est excité par le champ B_1 (on parlera d'onde RF). Ainsi, le signal récolté par l'antenne proviendra de l'ensemble des tissus excités et en l'état, ne pourront être différenciés. Afin de coder spatialement le signal mesuré par l'antenne, on utilise des variations linéaires de champ magnétique appelé gradient de champ magnétique dans les trois directions de l'espace (Ox , Oy , Oz). D'un point de vue matériel, ces gradients de champ magnétique sont générés par trois bobines de gradient (Gx , Gy , Gz). La combinaison de ces trois bobines permet de créer des gradients de champs magnétiques dans n'importe quelle direction de l'espace et leur unité est donnée en mT/m (50mT/m à 80 mT/m sur les IRM clinique).

1.3.1.i. Sélection de coupe

La première étape dans le codage de notre image est de sélectionner le volume ou la coupe d'intérêt. Cette sélection est effectuée par l'application d'un premier gradient dit de sélection de coupe G_z dans l'axe Oz par exemple tel que :

$$\vec{B}(z) = \vec{B}_0 + G_z \vec{z} \quad (1.11)$$

Le gradient de champ magnétique va induire une légère variation linéaire de la fréquence de résonance ω_0 selon l'axe Oz . Cela permettra d'exciter uniquement le volume en z à la bande passante de fréquences paramétrée. La bande passante $\Delta\omega$ de l'onde RF utilisée pour sélectionner la tranche d'intérêt va définir l'épaisseur de la coupe (Δz) sélectionnée en z qui est également dépendante de l'amplitude du gradient G_z tel que :

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z} \quad (1.12)$$

Les autres gradients seront utilisés pour le codage en x (codage de fréquence) et y (codage de phase) de la tranche sélectionnée.

1.3.1.ii. Encodage de phase

L'encodage de phase consiste à appliquer un gradient G_y d'une intensité donnée dans l'axe Oy pendant une durée déterminée afin de faire varier la vitesse de précession des spins dans cette direction. A l'arrêt de ce gradient, les spins dans cette direction présenteront un gradient de décalage de phases ϕ . Cette étape est répétée plusieurs fois en faisant varier l'intensité du gradient G_y . Le décalage de phase engendré est donné par la relation :

$$\phi = \gamma \cdot G_y \cdot t \quad (1.13)$$

1.3.1.iii. Encodage de fréquence

L'encodage de fréquence est réalisé pendant la lecture du signal. Il consiste en l'application d'un gradient de champs magnétique G_x dans l'axe Ox qui aboutit à introduire une variation linéaire des fréquences de précession dans l'axe Ox .

1.3.1.iv. Espace k

L'assimilation du concept d'espace k et de ses propriétés n'est pas indispensable à la compréhension des travaux présentés dans cette thèse, néanmoins, une introduction à ce concept permettra de mieux comprendre les méthodes d'acquisition employées dans le reste du manuscrit. Comme montré précédemment, le signal mesuré est proportionnel à M_0 et donc à la densité de protons (ρ). Aussi, nous pouvons symboliser l'intensité d'un gradient de champ magnétique par un vecteur $\vec{r}$ dans la direction d'encodage du gradient (G_x , G_y ou G_z). On définit la vitesse de précession ω d'un isochromat de spins soumis à un gradient de champ magnétique à un instant t par :

$$\omega(\vec{r}, t) = \gamma \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r}, t) \quad (1.14)$$

L'intensité du signal $dS(t)$ réceptionné par l'antenne dans le plan transversal résultant de ce gradient est défini par :

$$dS(\vec{r}, t) = \rho(\vec{r}) \cdot d\vec{r} \cdot e^{-i\phi(\vec{r}, t)} \quad (1.15)$$

Avec $\phi(\vec{r}, t)$, la phase du signal formé en $\vec{r}$ entre la position de départ de $\vec{M}$ et celui-ci à t défini par :

$$\phi(\vec{r}, t) = \int_0^t \omega(\vec{r}, t') dt' , \text{ soit : } \phi(\vec{r}, t) = \int_0^t \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r}, t') dt' \quad (1.16) \text{ et } (1.17)$$

En définissant le vecteur $\vec{k}$ dans trois dimensions, formant un espace $\vec{k}$ comme étant la réciproque de l'espace physique mesuré, on peut poser :

$$\vec{k}(\vec{r}, t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') dt' \quad (1.18)$$

Le signal total mesuré peut alors s'écrire :

$$S(t) = \int_{\Omega} \rho(\vec{r}) \cdot e^{-2i\pi\vec{k}(\vec{r}, t) \cdot \vec{r}} d\vec{r} \quad (1.19)$$

De cette manière, on peut appréhender mathématiquement la relation directe entre espace physique dont le signal est régi par les valeurs de gradients $\vec{G}(\vec{r}, t)$ et la position de ce signal dans l'espace réciproque des vecteurs $\vec{k}$, ou plus simplement, espace k .

On peut également déduire que l'intensité et la durée d'application des gradients, ainsi que leur enchainement linéaire ou non, vont déterminer la façon dont nous allons collecter notre signal dans l'espace k . C'est ce qu'on appelle la stratégie d'acquisition de l'espace k . La stratégie d'acquisition linéaire historique est dite cartésienne et correspond à l'acquisition de chaque ligne de l'espace, l'une après l'autre, jusqu'à remplissage total de la matrice. Il existe d'autres stratégies d'acquisition qui portent le nom des motifs qu'elles dessinent dans l'espace k (radial, spiral, en ordre centrique, etc. Figure 1-7).

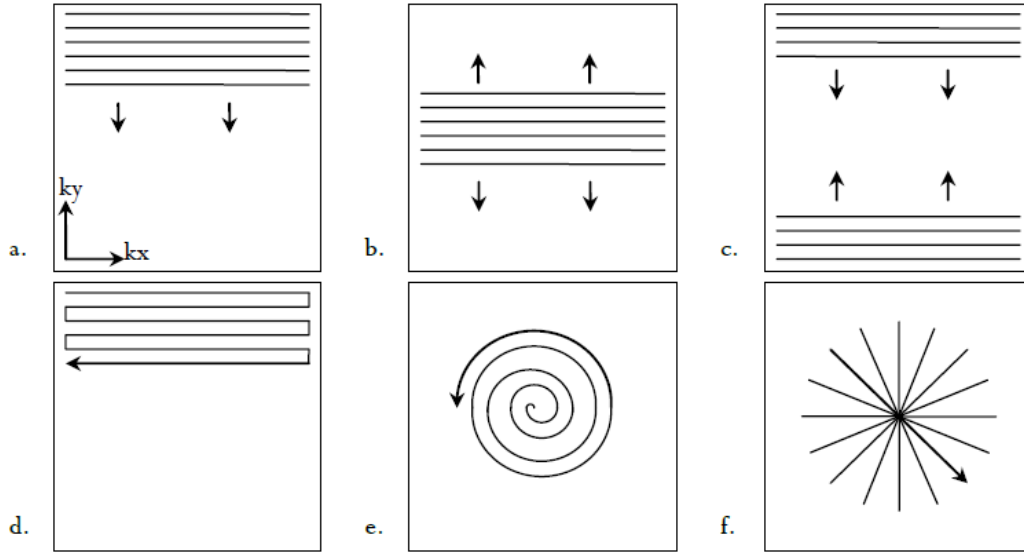


Figure 1-7 : Exemples de stratégies d'acquisition de l'espace k . a. linéaire cartésien, b. par ordre centrique, c. centrique inversé, d. EPI, e. spiral, f. radial, source : thèse P. Ferry, 2015

D'après l'équation du signal S , on peut déduire que le signal de la coupe recueilli est par définition la transformée de Fourier (TF) 2D de la coupe (x, y) d'intérêt. La dernière étape de la reconstruction consiste à calculer la TF 2D inverse de l'espace k pour obtenir notre image finale.

La taille de la coupe sélectionnée par le gradient de sélection de coupe G_z forme ce que l'on appelle le champ de vue (FOV^{17}) défini par sa taille en x : FOV_x et en y : FOV_y qui produit une matrice d'espace k de même taille k_x et k_y . La relation entre résolution spatiale ($\Delta x, \Delta y$) et FOV est donnée par :

$$\begin{cases} \Delta x = \frac{1}{FOV_{kx}} \text{ et } \Delta y = \frac{1}{FOV_{ky}} \\ \Delta kx = \frac{1}{FOV_x} \text{ et } \Delta ky = \frac{1}{FOV_y} \end{cases} \quad (1.20)$$

L'échantillonnage de la coupe doit être réalisé en respectant le critère de Shannon-Nyquist et pour cela, les dimensions de l'image, la résolution et la bande passante du gradient de lecture doivent être adaptés. Selon ce théorème, la fréquence d'échantillonnages (*i.e.* $\Delta kx, \Delta ky$) doit être égale ou supérieure à la fréquence spatiale maximale de l'échantillon imagé (*i.e.* x, y)

¹⁷ FOV = Field Of View

NB : L'application des gradients de phase et de fréquence va conduire à produire plusieurs formes de signaux qui seront induits sur les antennes. D'une manière générale, plus le gradient de champ magnétique est intense, plus le signal mesuré comportera différentes harmoniques et « variations de phase » ou déphasages. A l'inverse, si aucun gradient de phase n'était appliqué, le signal mesuré proviendrait de tout le volume et comporterait uniquement différentes harmoniques de fréquences. C'est ce qui explique pourquoi l'information en contraste de l'image est « stockée » dans le centre de l'espace k où les gradients de phase sont les plus faibles et où le décalage de fréquence est également faible alors que l'information « haute fréquence » correspondant au contour des tissus est mesurée lors de l'application de forte intensité de gradient (à la périphérie de l'espace k) comme illustré en Figure 1-8.

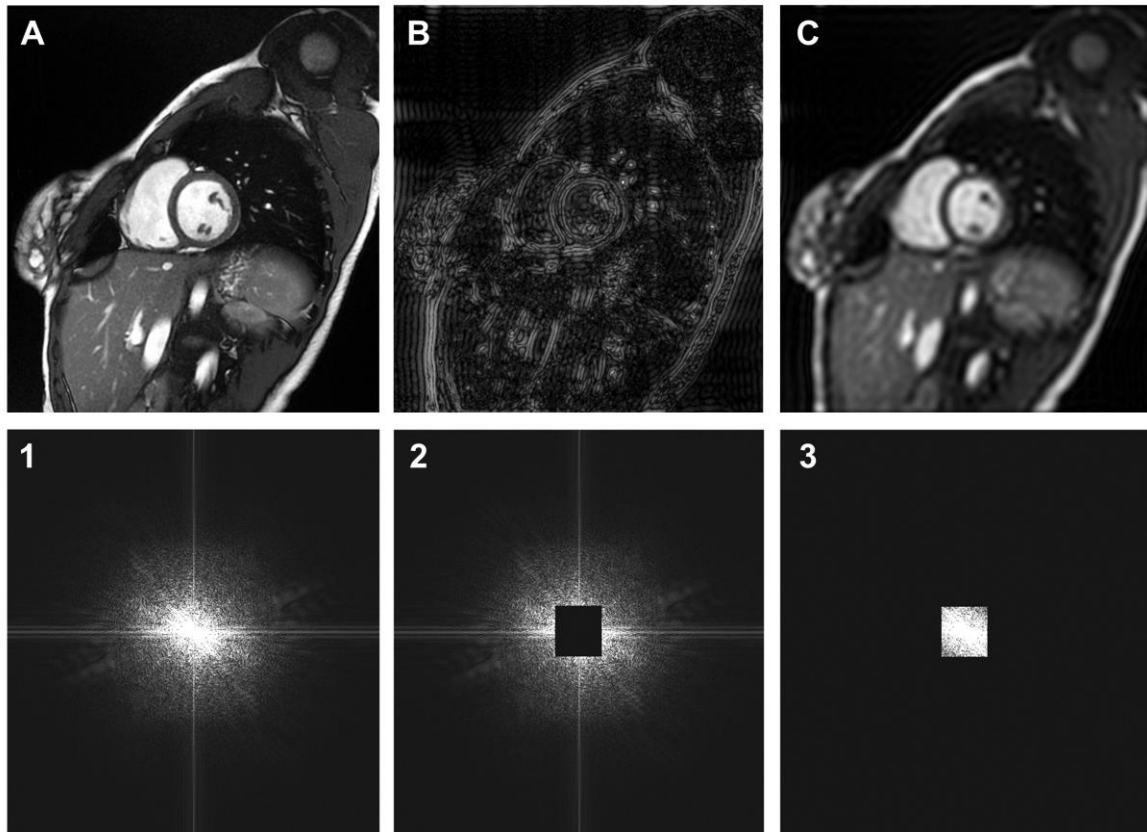


Figure 1-8 : illustration des propriétés de l'espace k : L'image A correspond à la TF 2D inverse de l'ensemble de l'espace k correspondant 1. L'image B montre les hautes fréquences de l'image filtrée (passe haut) dans l'espace k correspondant 2. L'image C correspond aux basses fréquences de l'image filtrée dans l'espace k correspondant 3. Images, CHRU Nancy

1.3.2. Notions de séquence

Nous avons vu dans la partie précédente que le signal complexe mesuré par les antennes est stocké dans un espace de fréquences appelé espace k (k -space).

On décrit la stratégie d'échantillonnage de l'espace k , comme une séquence. D'après les notions vues précédemment, nous pouvons déduire qu'une séquence est un assemblage précis d'ondes radio fréquences et de gradients de champ magnétique. La fin d'une séquence se caractérise donc par la fin de l'échantillonnage complet, segmenté ou parcimonieux de l'espace k . S'en suit alors la reconstruction des données fréquentielles en magnitude pour obtenir notre image finale.

Il existe à l'heure actuelle une multitude de séquences différentes en IRM, chacune présentant un intérêt différent dans l'acquisition des différentes zones anatomiques. Il existe deux grands types de séquences historiques que sont la séquence écho de spin et les séquences écho de gradient. On peut classifier l'ensemble des séquences actuelles en 4 groupes les séquences écho de spin, écho de gradient, hybride et Ultra short TE (UTE). Les 2 premières méthodes sont basées sur la création d'un écho de signal en rephasant les groupes ou isochromats de spins.

- La méthode écho de spin repose historiquement sur l'application d'une impulsion RF de 90° suivi d'une deuxième impulsion d'inversion de 180° ou impulsion de rephasage. Cette méthode de RMN a été décrite pour la première fois en 1950 par E.L. Hahn[22]. L'avantage de ce type de séquence est sa polyvalence en terme de contraste en fonction des paramètres d'acquisition employés [23]. Le principe repose sur l'inversion du déphasage à l'issue de la première impulsion de sorte à recréer une cohérence de phase au bout d'un certain temps TE (temps d'écho). L'amplitude du signal mesuré sera dépendante du temps de relaxation T_2 de l'échantillon mais ne sera pas dépendante des inhomogénéités de champ locales. La lecture du signal est réalisée pendant l'application du gradient de fréquence centrée autour de la valeur du temps d'écho, ainsi le maximum de signal est lu au centre de la ligne de l'espace k , à l'instant où le gradient de fréquence est le moins intense. L'opération est répétée après un certain temps appelé TR (temps de répétition) et autant de fois qu'il y a de pas de gradient de phase.
- La méthode écho de gradient consiste à l'acquisition d'un écho reconstitué à partir de l'inversion du gradient de lecture. La manipulation du champ magnétique pour la génération d'écho a été proposée pour la première fois par E.L. Hahn en 1960[24] puis décrite formellement par A. Abragam en 1961¹⁸ [25]. Une variante majeure est décrite pour la première fois en 1983 par Frahm et al.[26] ainsi que par Haase[27] et al. sous le nom de « *spoiled SSFP*¹⁹ » ou « FLASH²⁰ technique ». Son atout est l'ajout d'un gradient destructeur d'aimantation transversale résiduelle (ou spoiler) en fin de TR et l'utilisation d'un angle de bascule inférieur à 90°

¹⁸ C'est à cette monographie que l'on doit l'analogie des deux coureurs faisant demi-tour à mi-chemin et revenant à leur point de départ au même instant.

¹⁹ *SSFP: Steady State Free Precession* pour aimantation transversal résiduelle.

²⁰ *FLASH: Fast Low-Angle Shot*. Il s'agit du nom commercial de la séquence écho de gradient avec destruction d'aimantation du constructeur Siemens. D'autres dénominations existent : SPGR pour General Electric, T1-FFE pour Philips etc.

permettant une acquisition en pondération T_1 ou DP extrêmement rapide ; le chronogramme est donné en Figure 1-9. Il s'agit d'une séquence d'acquisition rapide qui trouve aujourd'hui un large panel d'applications en imagerie 3D, en IRM cardiaque et plus particulièrement en IRM de perfusion. Le principe repose sur l'utilisation d'une seule impulsion RF d'excitation bien inférieure à 90° , permettant un délai plus court entre l'excitation et la repousse totale de l'aimantation M_z (TR court), suivie d'un gradient de lecture négatif. Le rephasage des spins se faisant par un gradient, la décroissance de l'aimantation M_{xy} observée est sensible aux inhomogénéités de champ, et est caractérisée par le temps T_2^* tel que :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2} \quad (1.21)$$

Avec $\frac{1}{T_2'}$ la vitesse de relaxation transversale liée uniquement aux inhomogénéités de champ.

1.3.2.i. Exemple de la séquence FLASH

La valeur de signal résultant du jeu des gradients et des impulsions RF est fonction des paramètres d'acquisition (TE, TR, α) et également des paramètres de l'échantillon imagé (dont T_1 et T_2). Dans l'exemple de la séquence *Spoiled-SSFP* (FLASH), cela donne [28], [29] :

$$S(TE, TR, \alpha, T_1, T_2^*, t) = k \cdot H \cdot \frac{\sin(\alpha) \cdot \left(1 - e^{-\left(\frac{TR}{T_1(t)}\right)}\right)}{\left(1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-\left(\frac{TR}{T_1(t)}\right)}\right)} e^{-\frac{TE}{T_2^*(t)}} \quad (1.22)$$

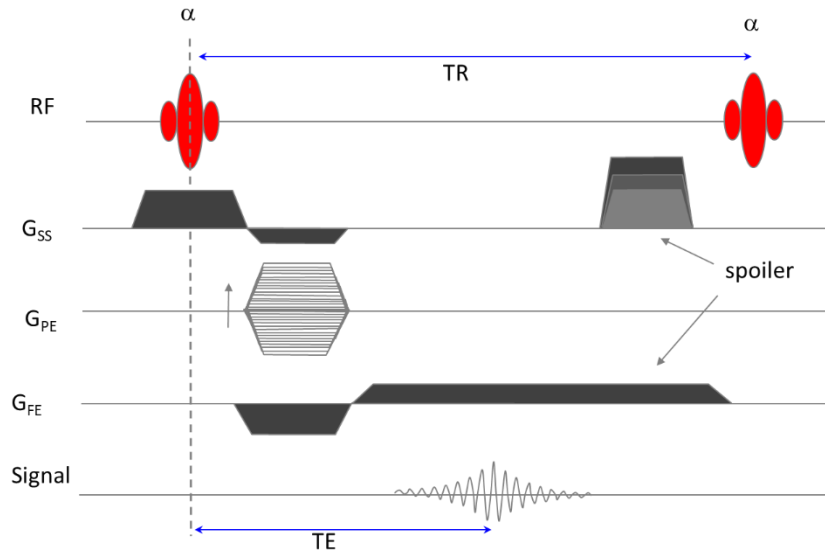


Figure 1-9 : Chronogramme de la séquence *spoiled* écho de gradient ou *Spoiled- FLASH*. L'utilisation de *spoiler* permet de supprimer toute aimantation transversale résiduelle d'un TR à l'autre.

Avec H , la densité de proton et k , le gain de l'antenne. Il est possible de simplifier cette équation en choisissant un TE assez petit devant T_2^* ce qui permet de faire tendre le terme $e^{\frac{-TE}{T_2^*}}$ vers 1. On a alors :

$$S(TE, TR, \alpha, T_1, t) = k \cdot H \cdot \frac{\sin(\alpha) \cdot \left(1 - e^{\left(\frac{-TR}{T_1(t)}\right)}\right)}{\left(1 - \cos(\alpha) \cdot e^{\left(\frac{-TR}{T_1(t)}\right)}\right)} \quad (1.23)$$

Cette configuration d'utilisation de cette séquence couplée à un TR également petit ($< 20\text{ms}$) permet de réaliser une imagerie rapide, fortement pondérée T_1 et dont le signal est facilement modélisable. Dans le cas d'une acquisition type écho de gradient comme FLASH, il existe une valeur d'angle de bascule optimale permettant de maximiser le signal pour un TR donné pour l'acquisition d'un échantillon d'une certaine valeur de T_1 . Cette valeur particulière d'angle de bascule est appelée angle de Ernst [30] et est décrit par :

$$\alpha_E = \cos^{-1}\left(e^{\left(\frac{-TR}{T_1}\right)}\right) \quad (1.24)$$

Bien que la valeur de cet angle optimise la visualisation des structures avec une valeur T_1 particulière, elle n'est pas forcément la meilleure valeur d'angle pour obtenir le contraste maximum entre deux tissus comme illustré en Figure 1-10.

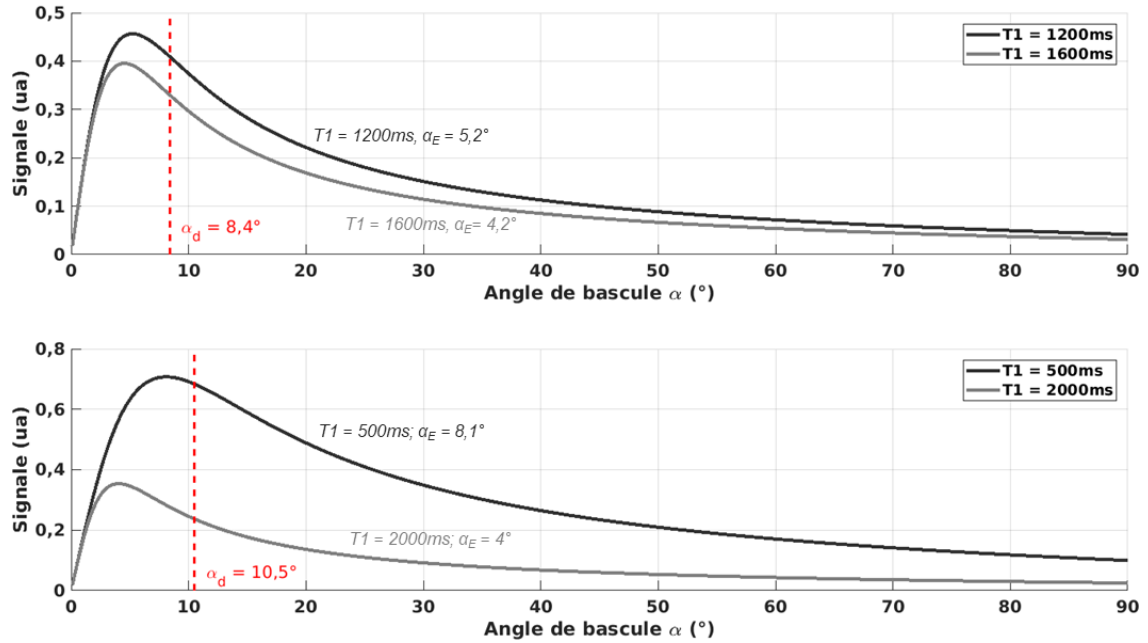


Figure 1-10 : Simulation de la séquence FLASH selon l'équation 1.22 avec $TR = 5\text{ms}$, $TE \ll T_2^*$, $H = 10$ et α de $0,1^\circ$ à 90° . Le signal résultant est simulé pour deux couples de T_1 différents : En haut 1200ms et 1600ms représentant des valeurs typiques du myocarde sain et du sang à $3T$ respectivement. En bas, 500ms et 2000ms , deux valeurs de T_1 arbitraires dont l'écart est plus important. α_d correspond à la valeur d'angle pour laquelle la différence de signal entre les deux structures testées est la plus grande.

En IRM de perfusion cardiaque, on utilise ce type de séquence avec préparation d'aimantation (Saturation dans notre cas) afin d'augmenter la pondération T_1 . L'équation du signal de ce type de séquence est [31]–[33]:

$$S = S0 \left[\left(1 - e^{\left(\frac{-TR}{T_1} \right)} \right) a^{n-1} + (1 - b) \frac{1 - a^{n-1}}{1 - a} \right] \quad (1.25)$$

Avec,

$$a = b \cdot \cos(\alpha), \quad b = e^{\left(\frac{-TR}{T_1} \right)} \text{ et } TD = TI - n \cdot TR$$

$S0$ correspond à une constante proportionnelle à M_0 , au gain et chargement de l'antenne. n correspond au nombre d'encodages de phase entre le début de l'acquisition et le milieu de l'espace k . TD correspond au temps entre la fin du pulse de préparation et le début de l'acquisition de l'espace k .

Un autre type de séquence très utilisé en IRM cardiaque et IRM de perfusion est la catégorie des SSFP. Cette dernière catégorie de séquence est basée sur la préservation d'une aimantation résiduelle entre deux impulsions RF. Ce principe est décrit pour la première fois par H.Y Carr en 1958 [34]. Plusieurs variantes ont été proposées dans la littérature[35] et une des plus utilisées en IRM cardiaque et notamment en IRM de

perfusion cardiaque est la séquence bSSFP²¹. Cette séquence présente l'avantage d'améliorer considérablement le SNR mais est plus sensible à l'incorporation d'artéfacts de susceptibilité, en particulier à 3T [36]. C'est pour cette raison que, les travaux décrits dans ce mémoire étant réalisés à 3T, nous avons fait le choix d'utiliser une séquence de type FLASH. Nous n'entrerons pas plus en détail sur la physique des séquences bSSFP.

1.3.2.ii. Notions de SNR/CNR

L'optimisation des paramètres d'une séquence est une étape importante dans la conception d'un protocole d'acquisition et doit être adapté au tissu à imager afin d'optimiser la lecture du signal. Cette optimisation a pour but d'obtenir le plus haut niveau de rapport signal sur bruit (RSB ou SNR^{22}) possible, qui est défini comme la moyenne du signal d'une zone d'intérêt rapporté à l'écart-type du bruit observé dans l'image. On parle également de rapport contraste sur bruit (RCB ou CNR^{23}) afin de déterminer la différence de niveaux de signal entre deux tissus rapportés à l'écart-type du bruit de l'image. Le bruit est inhérent à l'acquisition et comme dans toute acquisition de signal, il peut provenir de n'importe quel élément de la chaîne (*e.g.* inhomogénéité de champ B_0/B_1 ; bruit thermique de l'antenne, mouvements physiologiques, stratégie d'acquisition, reconstruction et post traitement etc). Le SNR peut être amélioré en augmentant le signal par optimisation des paramètres d'acquisition mentionnés plus haut (TE, TR, α) ainsi que par d'autres paramètres tel que la diminution de la bande passante, l'augmentation du volume échantillonné (augmentation de l'épaisseur de coupe et diminution de la résolution spatiale). La réduction du bruit est également une voie d'amélioration du SNR en garantissant notamment une bonne homogénéité du champ B_0 et B_1 ou en répétant plusieurs fois la même acquisition (*i.e.* N_{ex}) ou encore en réduisant les bruits physiologiques. Or, la réduction des bruits physiologiques est souvent apportée par la diminution du temps d'acquisition. Le temps total d'acquisition d'une séquence en stratégie d'acquisition cartésienne est donné par :

$$T_{acq} = (TR \cdot N_{\phi} \cdot N_{ex}) \quad (1.26)$$

Avec N_{ϕ} , le nombre de pas d'encodages de phase (*i.e.* nombre de lignes de l'espace k) et N_{ex} le nombre d'excitations (*i.e.* nombre de répétitions de l'ensemble de l'échantillonnage). Une façon de diminuer le temps d'acquisition est d'utiliser des techniques d'acquisition rapide telles que l'échantillonnage parcimonieux de l'espace k ou l'acquisition de plusieurs échos *i.e.* lignes de l'espace k en un seul TR (ETL^{24} ou facteur turbo) ou encore l'utilisation de facteur d'imagerie parallèle (R). L'utilisation de ces techniques d'imagerie parallèle permet donc une acquisition du signal ultra rapide mais au coût d'une augmentation du

²¹ bSSFP : Balanced Steady State Free Precession pour pour aimantation transversale résiduelle restaurée

²² SNR : Signal to Noise Ratio

²³ CNR : Contrast to Noise Ratio

²⁴ ETL : Echo Train Length

bruit et donc une réduction du SNR d'un facteur estimé à $1/g\sqrt{R}$ avec g un facteur de géométrie.

Il existe donc bien une balance ou *tradeoff* entre le RSB ou RCB d'une image acquise par une séquence IRM et la rapidité d'acquisition de celle-ci permettant l'image de structures en mouvement telles que le cœur.

Dans certains cas où l'optimisation des paramètres d'acquisition ne suffit pas à obtenir un CNR suffisant pour discriminer les zones d'intérêt (tissu pathologique *versus* physiologique par exemple), il peut être nécessaire d'avoir recours à l'injection de produit de contraste.

1.3.3. Agents de contraste IRM et fonctionnement

Le but de l'utilisation d'agent de contraste (AC) en imagerie est d'améliorer le contraste de l'image, et plus particulièrement le RCB. L'idée première étant *in fine* de mettre en évidence une différence d'intensité plus nette entre une structure pathologique et le tissu sain ou entre un vaisseau sanguin et le reste des tissus (angiographie IRM). La classe d'agent de contraste la plus utilisée en IRM est celle des ions paramagnétiques. Le principe de fonctionnement de ces agents de contraste est de modifier les temps de relaxation des protons d'hydrogène proches. Ce concept a été investigué très tôt avec les premiers travaux en IRM vers la fin des années 1970 [37]. Puis, les travaux de recherche des décennies suivantes ont déterminé l'ion gadolinium III (Gd^{3+}) comme un ion stable et possédant les meilleures capacités paramagnétiques de relaxivité T_1 . Ces recherches aboutirent à la publication d'un article fondateur sur l'utilisation des ions Gd^{3+} (sous forme de *gadopentetate dimeglumine* ou *Gd-DTPA*) comme agent de contraste IRM par Weinmann et al. en 1984 [38] ; aux premières injections de ce type d'agent de contraste chez l'Homme [39],[40] puis son application clinique en 1988 aux États-Unis, au Japon et en Allemagne [37], [41].

Contrairement aux agents de contraste des autres modalités d'imagerie, les agents de contraste utilisés en IRM ne sont pas directement visibles mais, vont impacter les temps de relaxation T_1 et T_2 de leur environnement proche sous l'effet du paramagnétisme. Le paramagnétisme est la capacité pour un matériau, lorsque celui-ci est soumis à un champ magnétique externe B_0 , à créer une aimantation colinéaire à ce dernier. Ces matériaux présentent donc une susceptibilité magnétique positive ($\chi \sim 10^{-5}$) lorsque soumis à B_0 . La propriété paramagnétique d'un élément est due à la présence d'électrons libres (non-appariés) en différentes orbitales de son nuage électronique. L'ion Gadolinium III (Gd^{3+}) par exemple possède 7 électrons non-pariés et c'est l'interaction entre les moments magnétiques des électrons libres, qui vont agir comme des dipôles, avec les moments magnétiques des protons qui va être responsable d'une augmentation de la vitesse de relaxation T_1 et T_2 de ces derniers. La capacité d'un AC IRM à augmenter la vitesse de relaxation T_1 et T_2 est donnée par sa relaxivité²⁵ (r_1 pour T_1 et r_2 pour T_2) dépendant de la

²⁵ Relaxivité exprimée en $mM^{-1} \cdot s^{-1}$.

valeur de B_0 , la température et de l'environnement. On définit le rapport entre la valeur de T_1 d'un matériau ou d'un tissu, la relaxivité r_1 et la concentration d'AC ($[AC]$) par [42], [43] :

$$\frac{1}{T_1} = r_1 \cdot [AC] + \frac{1}{T_{10}} \quad (1.27)$$

Avec T_{10} , la valeur de T_1 sans effet paramagnétique induit par la présence de l'agent de contraste.

Cette relation est analogue pour le temps de relaxation T_2 .

Le Gadolinium seul étant toxique pour l'organisme humain, il est rendu assimilable en l'associant à un ligand par chélation (e.g. Gd-DTPA ou Gd-DOTA) ; c'est pourquoi lorsque l'on parle de gadolinium comme AC IRM, nous parlons en fait de chélate de Gadolinium. L'étape de chélation de ligand autour de l'ion Gd^{3+} est donc essentielle dans la stabilité et la non toxicité de l'agent de contraste. Il existe de nombreuses formes de structures des ligands autour du gadolinium (linéaires ou macro cyclique). Aujourd'hui en clinique, la plupart des chélates de gadolinium utilisés ont une forme macrocyclique maximisant l'effet de relaxivité et la stabilité. La très récente revue de littérature de Clough et al. [44] synthétise de façon très complète l'évolution de la structure des ligands et recense les 5 formes de chélates de Gd les plus utilisés en clinique aujourd'hui (Figure 1-11).

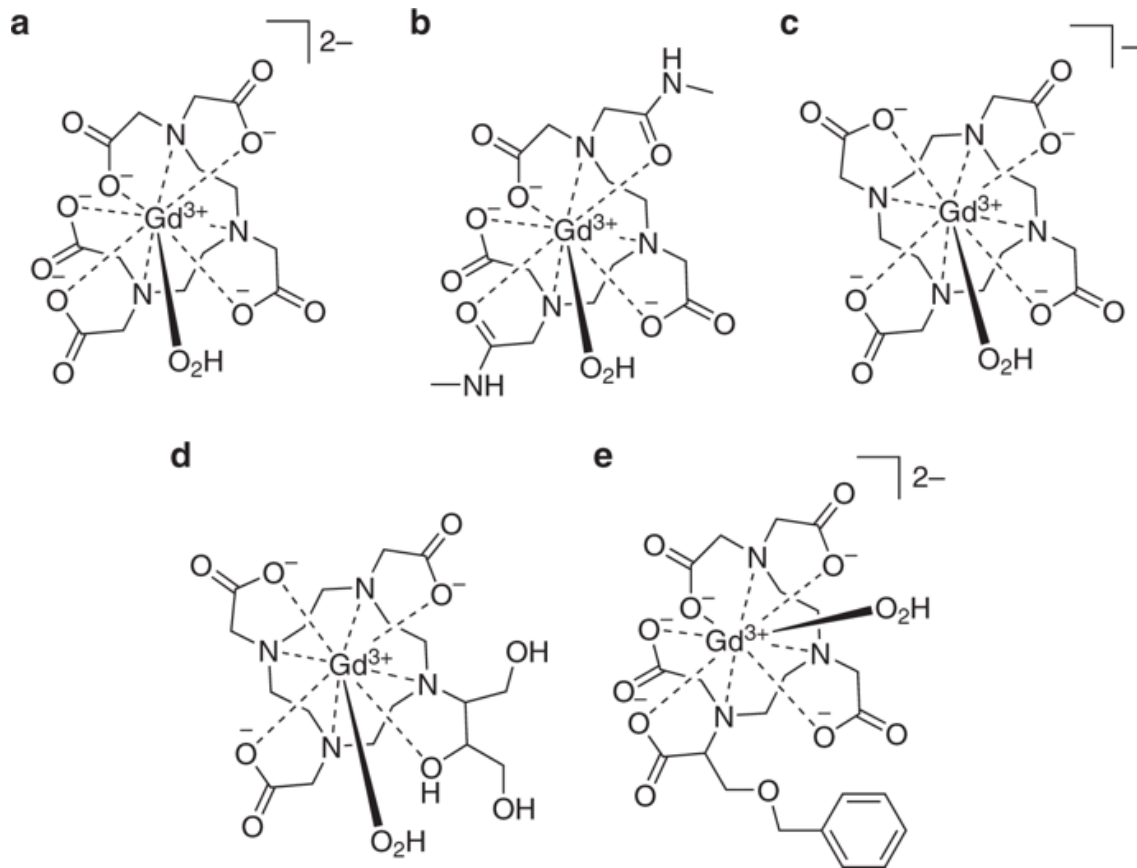


Figure 1-11 : 5 formes d'agents de contraste les plus administré aujourd'hui a. Gd-DTPA (Magnevist®), b. Gd-DTPA-bma (Omniscan®), c. Gd-DOTA (Dotarem®), d. Gd-DO3A-butrol (Gadovist®), e. Gd-BOPTA (Multihance®), issue de Clough et al. [44]

Ils ont une taille moléculaire d'environ 500 Daltons, ce qui leur permet une extravasation dans le milieu interstitiel depuis les capillaires mais ne leur permet pas de traverser les membranes cytoplasmiques des cellules. Ainsi on parle d'AC extracellulaire. Leur injection se fait par voie intra veineuse (IV) et leur pharmacocinétique et biodistribution ont largement été étudiées [45]–[47] ; l'élimination d'AC tel que Gd-DOTA se fait essentiellement par voie rénale. Sa biodistribution est donc dépendante de la capacité d'élimination rénale du patient auquel est injecté l'AC. C'est pour cette raison, que l'insuffisance rénale fait partie des contraindications à l'injection de ce type d'AC [48].

Il existe également des AC dont la distribution est uniquement vasculaire (intravasculaire) et dont la taille ne leur permet de passer la paroi capillaire de la plupart des organes. Ils sont utilisés en angiographie et notamment en IRM cardiaque pour la visualisation du réseau coronaire.

Enfin, une dernière classe d'AC est la catégorie singulière de l'AC endogène des protons du sang ou *Arterial Spin Labeling* (ASL) [49], [50]. Il s'agit d'un champ très actif de recherche en IRM et en IRM cardiaque dans l'étude de la perfusion. Cette technique permettrait de se passer de l'injection d'un agent exogène et rendrait donc moins invasive l'IRM par rehaussement de signal. De nombreuses difficultés doivent cependant encore être levées avant son application robuste en IRM cardiaque comme la réduction du temps d'acquisition ce qui la rendrait moins sensible aux bruits physiologiques [51].

En IRM, l'on peut utiliser les agents de contraste à effet paramagnétique pour visualiser une modification de contraste soit en pondération T_1 , par effet de diminution du T_1 (contraste positif) soit en imagerie de susceptibilité en pondération T_2^* (contraste négatif).

L'effet de susceptibilité désigne la diminution du T_2^* liée aux déphasages des spins d' ^1H à cause des inhomogénéités de champ locales induites par l'introduction de l'AC. Cet effet de susceptibilité est directement lié à la différence de susceptibilité des AC paramagnétiques avec les tissus environnants diamagnétiques ($\chi < 0$). Nous n'aborderons pas plus en détail cet aspect de l'IRM avec agent de contraste bien qu'il occupe une place importante en IRM injectée notamment en IRM cérébrale dans l'étude dynamique après injection (*DSC*²⁶). Aussi, dans la suite de ce manuscrit, nous ne nous intéresserons plus qu'à l'effet de « rehaussement » en pondération T_1 . Il est à noter que cet effet de susceptibilité se produit lorsque la concentration de l'agent de contraste paramagnétique est très importante (>5mM pour le Gd-DOTA), et qu'il en résulte une légère diminution du signal même en pondération T_1 lorsque le terme de T_2^* ne peut plus être négligé (face au TE) dans ces conditions. Cette problématique est centrale dans l'échantillonnage du rehaussement de contraste dans les parties vasculaires [52].

²⁶ *DSC : Dynamic Susceptibility Contrast*

- Chapitre 2 -

IRM cardiaque et insuffisance cardiaque

Afin de bien comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque ainsi que les techniques d'IRM cardiaque, il convient dans ce chapitre de faire quelques rappels anatomiques et physiologiques du cœur. Nous aborderons les structures macroscopiques et aboutirons à une brève description histologique du tissu myocardique. Nous décrirons ensuite sa vascularisation et son électrophysiologie.

2.1. Anatomie cardiaque

Le cœur est situé dans le médiastin antéro-inférieur (Figure 2-1). Il est entouré par le sternum dans sa partie antérieure, l'œsophage dans sa partie postérieure, le diaphragme sur sa partie inférieure, les troncs vasculaires sur sa partie supérieure et enfin par les poumons sur ses côtés gauches et droit. Le cœur enveloppé de son péricarde forme ce que l'on appelle la cavité ou le sac péricardique.

Il a une forme pyramidale dont le sommet (apex) pointe vers le côté gauche et s'oriente vers le bas, sa base forme donc sa partie supérieure dans une position plus médiane. Il mesure de la base à l'apex environ 12cm de long.

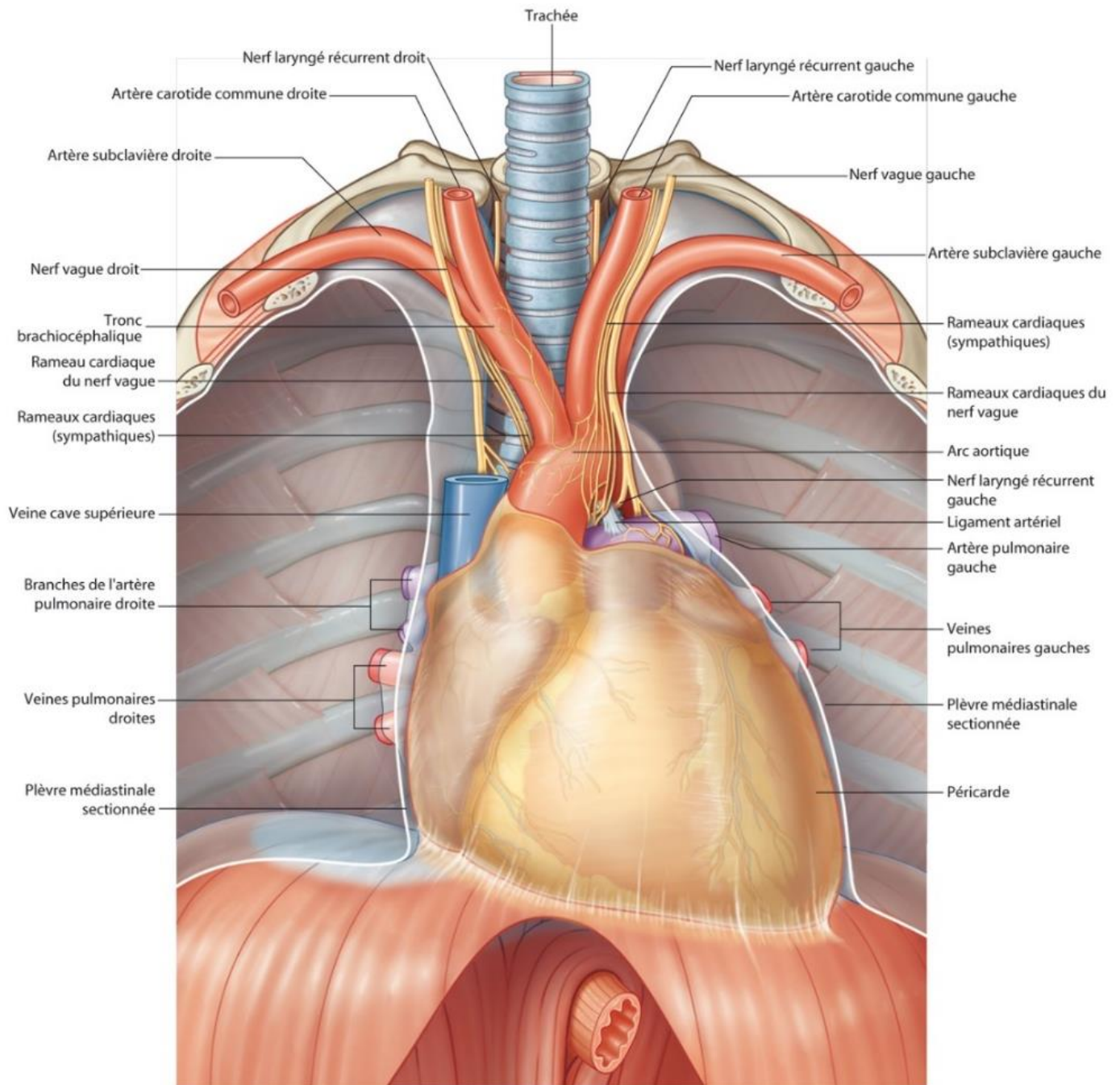


Figure 2-1 : Sac péricardique in situ vue antérieure
 source : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/anatomie/grays-atlas-danatomie-humaine>

Le cœur peut être considéré comme deux ensembles de cavités droite et gauche séparés par une cloison hermétique, le septum (Figure 2-2). Chacun de ces ensembles présente deux cavités : un atrium (oreillette) et un ventricule. On a donc un atrium droit (AD) et un ventricule droit (VD) ainsi qu'un atrium gauche (AG) et un ventricule gauche (VG). Atrium et ventricule sont séparés par des valves atrio-ventriculaires (mitrale à gauche et tricuspide à droite). Ces valves sont reliées à des piliers musculaires par un réseau de cordages tendineux empêchant leur prolapsus dans l'atrium lors de la contraction du ventricule. Les deux ventricules sont séparés par le septum interventriculaire et les atriums sont séparés par le septum interatrial. C'est dans les atriums que se déverse le sang provenant des veines (veines caves inférieure et supérieure pour l'AD et quatre veines pulmonaires pour l'AG). Chaque ventricule voit déboucher une artère par laquelle le sang sera propulsé à la contraction du ventricule, l'artère pulmonaire à droite qui irrigue la circulation pulmonaire et l'aorte à gauche qui irrigue la circulation systémique. Ces artères sont séparées des ventricules par une valvule (aortique à gauche, pulmonaire à droite).

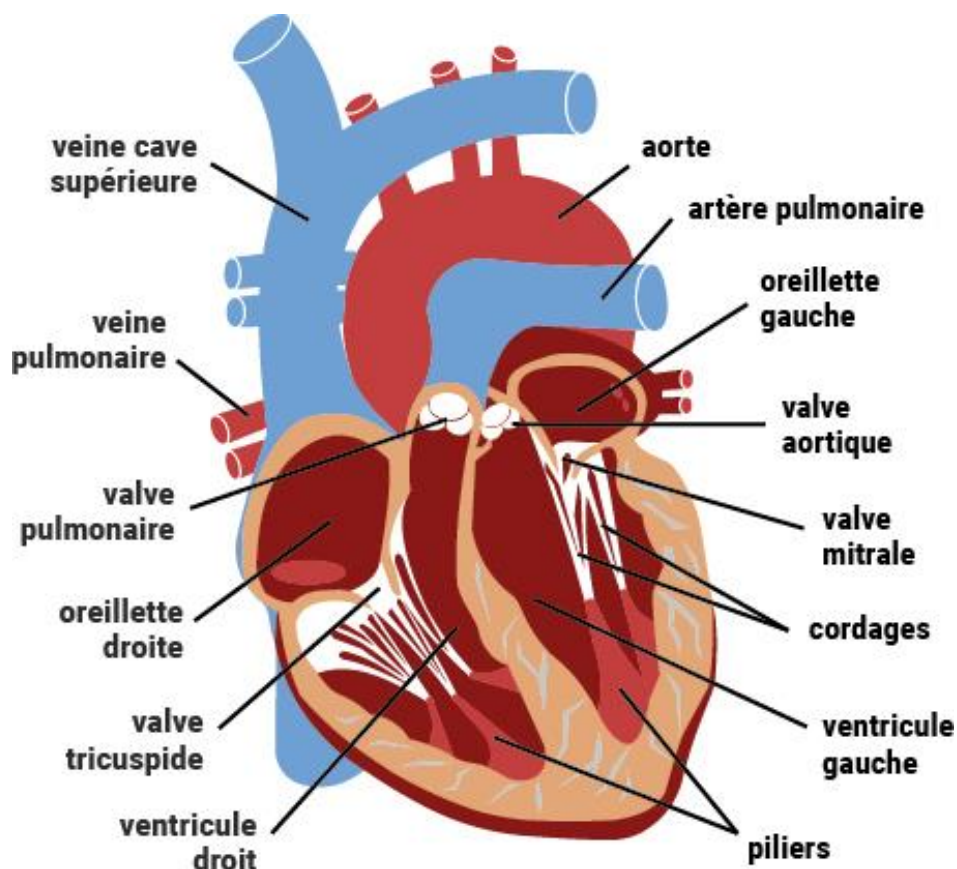


Figure 2-2 : Coupe longitudinale antérieure schématique du cœur.
source: <https://www.fedecardio.org>

2.1.1. IRM cardiaque : plans de coupes

En IRM, la géométrie du cœur ainsi que son orientation rendent son imagerie plus complexe que pour d'autres régions d'intérêt. En pratique IRM, il est nécessaire de réaliser plusieurs coupes de « placement » avant de procéder aux séquences dédiées au diagnostic. La majeure partie de l'imagerie du cœur est réalisée selon plusieurs orientations [53] (Figure 2-3) que l'on appelle :

- Petit Axe (PA) : il consiste à l'acquisition d'une coupe dans le plan perpendiculaire à l'axe formé par le septum interatrial et interventriculaire de la base à l'apex. Les coupes PA sont généralement acquises par trois afin de couvrir les régions basale, médiale et apicale du cœur.
- Grand axe vertical (GAV) : il consiste à l'acquisition d'une coupe dans le plan formé de l'axe septale et de l'axe longitudinal du cœur.
- Grand axe horizontal (GAH) : il consiste à l'acquisition d'une coupe dans le plan formé par le septum et l'axe transversal.

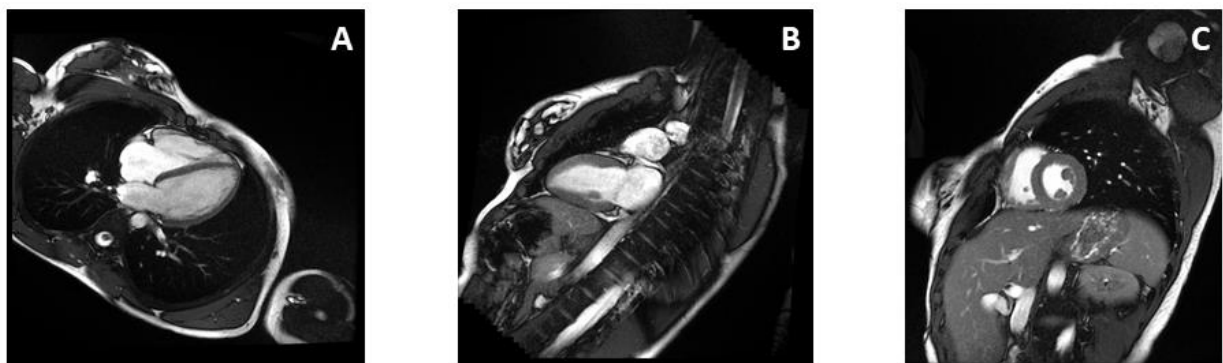
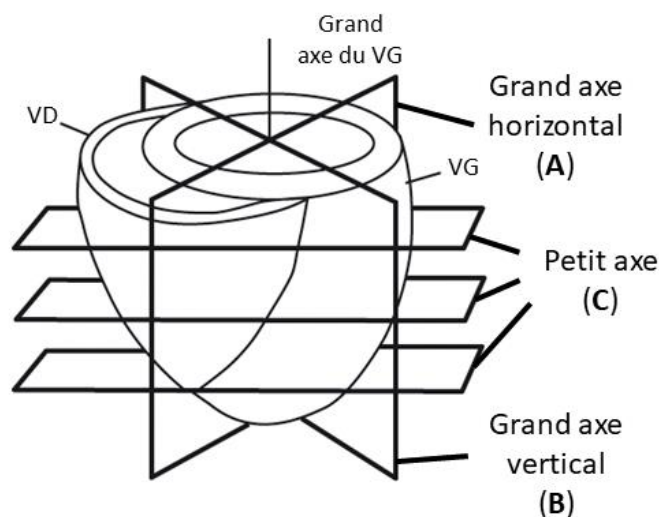


Figure 2-3 : Orientation des coupes classiquement utilisées en IRM, Images CHRU Nancy

2.2. Physiologie cardiaque

Le cœur peut être assimilé à une double pompe qui va éjecter depuis le VG, via l'aorte puis les artères, le sang oxygéné dans la circulation systémique (grande circulation) puis, drainer, via le circuit veineux, le sang désoxygéné et riche en dioxyde de carbone (CO_2) qui va se déverser dans l'AD (via les deux veines caves inférieure et supérieure) puis dans le VD (Figure 2-4). Le sang sera à nouveau propulsé lors de la contraction du VD dans la circulation pulmonaire (petite circulation) où il sera oxygéné et appauvri en CO_2 . Le sang oxygéné reviendra alors au cœur gauche via les veines pulmonaires dans l'AG puis s'écoulera dans le VG avant d'être à nouveau éjecté.

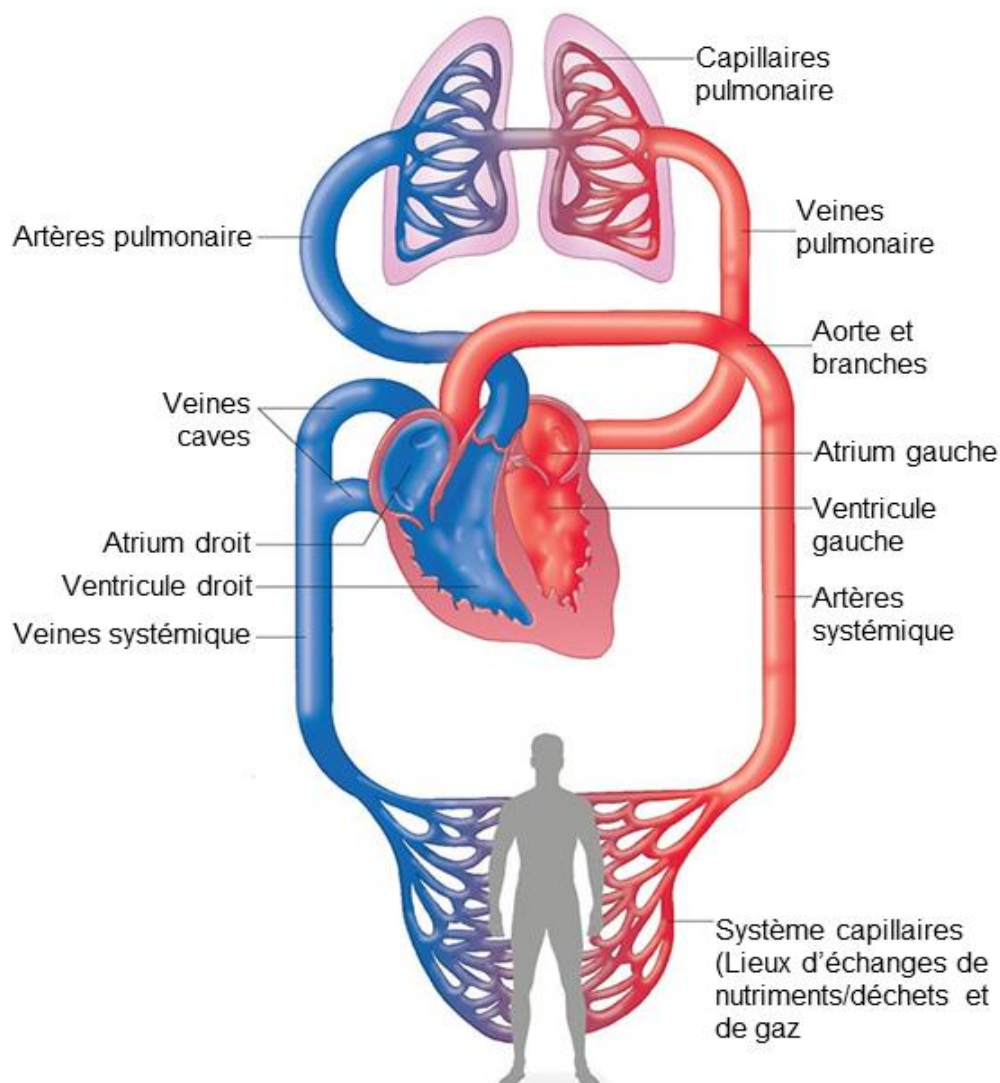


Figure 2-4 : Schéma simplifié de la circulation sanguine systémique et pulmonaire. Source : <https://difference.guru/difference-between-pulmonary-and-systemic-circulation/>

On appelle un cycle cardiaque, les étapes de contraction/éjection du sang (systole) et de relaxation/remplissage (diastole) des chambres qui sont les conséquences de l'activité électrique du cœur pouvant être mesurée par ECG. Nous n'entrerons pas dans le détail de fonctionnement du réseau de conduction de l'influx électrique et ses mécanismes de propagation en nœuds, faisceau de His, réseau de Purkinje et cellules cardionectrices. Dans cette partie nous nous intéresserons uniquement aux mécanismes de contraction des ventricules et leur relation avec le signal ECG « normal ». Un cycle se caractérise par :

- La diastole ventriculaire : décomposée en une phase de relaxation isovolumique et remplissage progressif des atriums puis des ventricules. Elle se termine par la contraction des atriums et le remplissage maximum des ventricules dans lequel le sang est maintenu par la fermeture des valves atrio-ventriculaire et des valves aortique/pulmonaire du fait des plus faibles pressions dans les ventricules que dans les artères.
Cette phase de diastole ventriculaire ne comporte ainsi que très peu de mouvements cardiaques et constitue une phase cardiaque propice à l'imagerie. Sur l'ECG, elle correspond à la période entre la fin de l'onde T (Figure 2-5, à peu près à la moitié de l'intervalle RR²⁷) et le pic R de l'onde QRS.
- La systole ventriculaire : elle est composée d'une phase de contraction isovolumique *i.e.* une contraction des ventricules sans éjection de sang dans les artères, à cause du différentiel de pressions. Puis la contraction des ventricules aboutit à l'éjection du sang dans les artères et à une baisse de la pression dans les ventricules. Sur l'ECG elle correspond à la période entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T. C'est pendant cette phase que se réalisent les plus grandes amplitudes de mouvements cardiaques même si la télésystole se caractérise par une certaine absence de contraction et de mouvements.

Du fait des alternances de phases de repos et de phases de contraction et de sa position thoracique soumise aux mouvements du diaphragme lors d'une respiration normale, il a fallu développer des séquences IRM spécifiques à l'exploration du cœur afin d'éviter que les mouvements lors de l'acquisition conduisent à l'apparition d'artéfact.

²⁷ Intervalle RR : intervalle entre l'enregistrement de deux ondes R du complexe QRS.

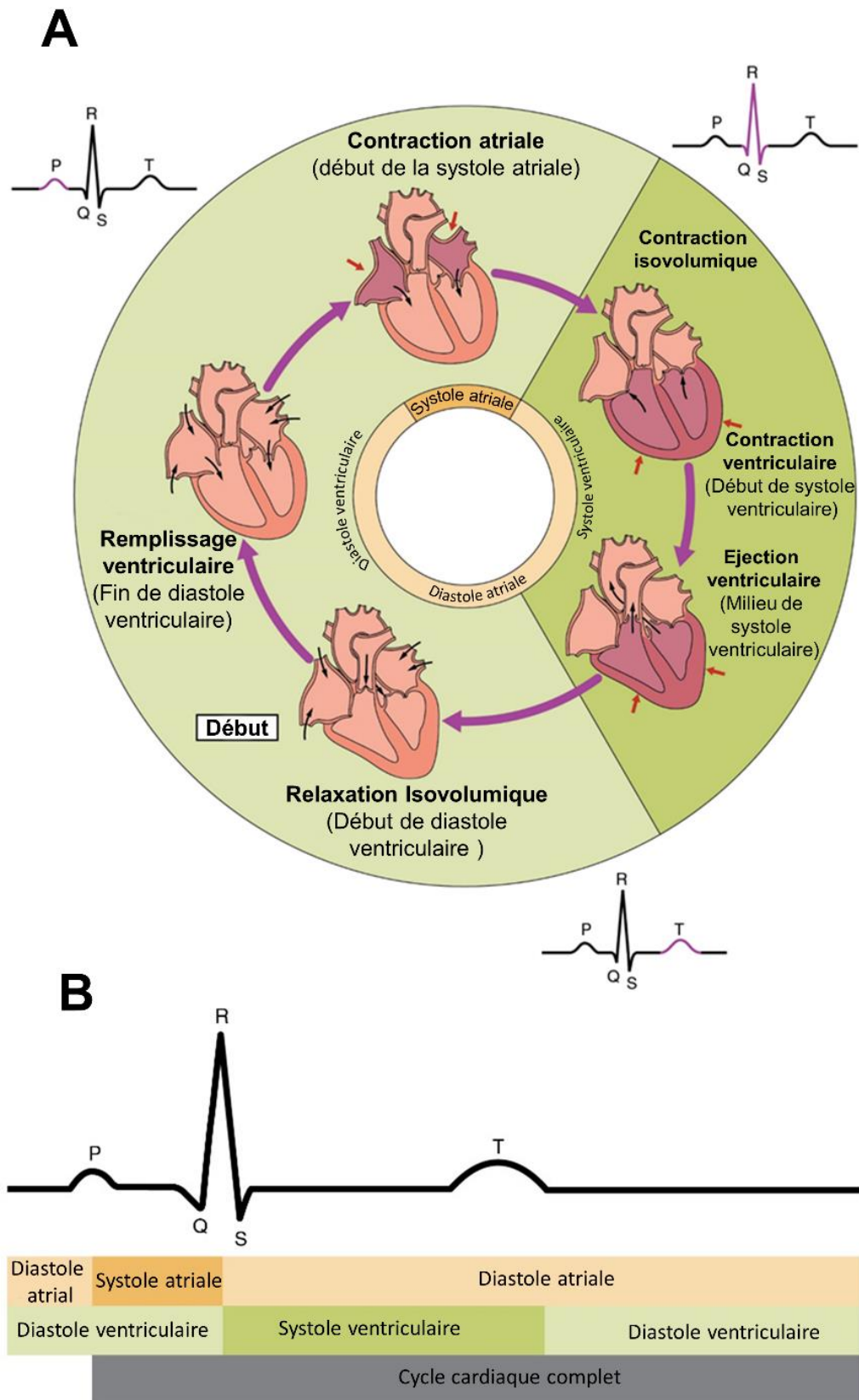


Figure 2-5 : Cycle cardiaque et correspondance du signal ECG, traduit et adapté de openstax.org

2.2.1. IRM cardiaque : gestion des mouvements

On peut dichotomiser la nature des mouvements impactant les acquisitions IRM en : mouvements cardiaques et mouvements respiratoires.

2.2.1.i. Gestion des mouvements cardiaques

On distingue deux approches historiques à la gestion des mouvements cardiaques : l'approche prospective qui se base sur le signal ECG mesuré sur le patient afin de déterminer la phase cardiaque pendant l'examen, et l'approche rétrospective, où les acquisitions sont effectuées sans tenir compte des battements cardiaques, mais où la reconstruction des données est effectuée *a posteriori* à l'aide du signal ECG enregistré. Dans ce mémoire et pour la suite des travaux de thèse, nous nous intéresserons uniquement aux moyens prospectifs.

De manière générale, les stratégies d'acquisitions ont été développées pour réduire l'impact des mouvements cardiaques pouvant se produire à 3 temps cruciaux de la chaîne d'acquisition :

- Mouvements intra-TR : la solution est de diminuer le plus possible le temps TR de la séquence en développant des séquences accélérées ou dite « ultra-rapide » permettant l'acquisition d'une ligne de l'espace k avec des $TR < 10\text{ms}$. Parmi les séquences les plus utilisées pour leur rapidité, les séquences écho de gradient avec *spoiler* ultra rapide avec préparation d'aimantation (FSPGR ou turbo-FLASH [29], [35]) ou avec état d'équilibre de l'aimantation transversale (bSSFP, e.g. TrueFISP, FIESTA [35]) occupent une place très importante. Elles sont particulièrement utilisées dans l'étude de la perfusion comme nous le verrons plus loin dans le sous chapitre « IRM cardiaque injectée ».
- Mouvements inter-TR : la solution est de diminuer le temps d'acquisition total de la séquence et de pouvoir la réaliser en un seul intervalle RR (*i.e.* Single-shot). Il est admis que la durée d'une acquisition ne doit pas dépasser 200ms mais cette durée doit être mise en perspective de la durée de l'intervalle RR total. Cela est rendu possible en utilisant d'une part les séquences mentionnées au point précédent ainsi que des méthodes d'imagerie parallèle (GRAPPA[54], SENSE[55]) ou d'échantillonnage partiel de l'espace k (Fourier partiel [56] ou *Compress-Sensing* [57] etc.).
- Mouvements inter-images : la stratégie d'acquisition prospective est basée sur le « *triggering* » [58], c'est-à-dire au déclenchement du début de l'acquisition à un temps précis de l'intervalle RR. Ce temps est généralement dénommé *trigger delay* (TD) et est usuellement paramétré de sorte à ce que l'acquisition soit réalisée en période de fin de systole ou en diastole (exemple en Figure 2-6).

Ceci a pour but de réaliser l'image du cœur dans les mêmes conditions de contraction/relaxation *i.e.* durant la même phase cardiaque. Il est généralement préférable de programmer la séquence en fin de systole en utilisant des méthodes de lecture ultra rapides afin d'imager le myocarde lorsqu'il est le plus épais. Aussi, les méthodes de *triggering* sont extrêmement dépendantes du rythme cardiaque du patient (puisque directement relié à la durée de l'intervalle RR et de chaque phase le composant). De plus, puisque basée sur une estimation prédictive du TG en fonction des précédents intervalles RR, elles sont particulièrement sensibles aux variations de rythme cardiaque, rendant l'examen plus complexe à réaliser chez les patients arythmiques par exemple. Outre les problèmes de prédictions du temps de délai correspondant à la phase cardiaque ciblée, les contraintes techniques liées à l'environnement IRM rendent difficile une mesure robuste des signaux ECG depuis l'intérieur du tunnel de la machine. C'est pourquoi ce champ de recherche demeure très actif et des erreurs de déclenchement ou « *mis-triggering* » peuvent encore survenir.

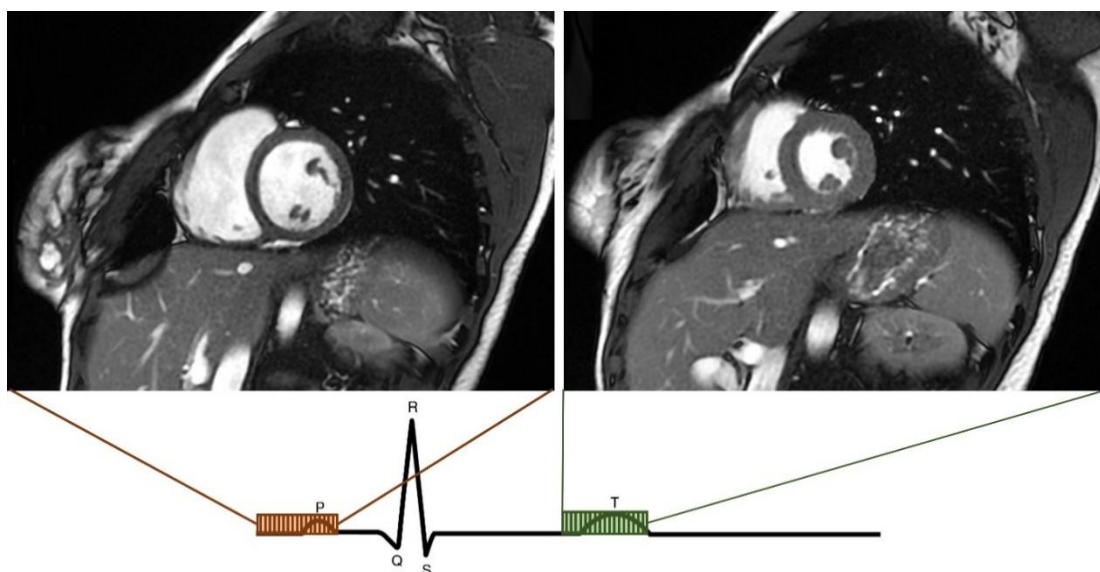


Figure 2-6 : Exemple d'acquisition en diastole et fin de systole avec emplacements des acquisitions sur signal ECG. L'acquisition en fin de diastole (orange) est paramétrable en choisissant un TD long (au regard du rythme cardiaque du patient) et aboutit à l'imagerie du myocarde peu épais. L'acquisition en fin de systole (vert) correspond à un TD plus court et aboutit à l'imagerie d'un myocarde plus épais. Images, CHRU Nancy

2.2.1.ii. Gestion des mouvements respiratoires

La gestion des mouvements respiratoires peut être réalisée selon plusieurs stratégies. La méthode la plus utilisée en routine clinique est la coopération du patient dans le maintien d'une apnée de la durée de l'acquisition. Certaines séquences pouvant durer jusqu'à 20 secondes, il est souvent difficile pour les patients de réussir cet exercice. Aussi, cette méthode est la plus propice à l'inclusion d'artéfacts inter-image puisqu'il est difficile de reproduire des apnées parfaitement identiques en termes de temps et de position du cœur (liée au moment du cycle respiratoire auquel l'apnée est démarrée) d'une séquence à l'autre.

C'est pour ces raisons que d'autres techniques ont été développées et sont encore en développement avec comme objectif de permettre l'acquisition en respiration libre :

- Synchronisation : à la manière du *triggering* cardiaque, il est possible de programmer l'acquisition d'une séquence pendant une période précise du cycle respiratoire, généralement en fin d'expiration. La méthode la plus utilisée est la méthode « echo-navigateur » [59], [60] qui consiste à imager la zone qu'atteint le dôme diaphragmatique lors de la fin de l'expiration.
- Méthode rétrospective : la correction des mouvements respiratoires est réalisée au moment de la reconstruction des données ou en post traitement. La correction des mouvements respiratoires en post traitement ne nécessite pas l'enregistrement du cycle respiratoire pendant l'acquisition. Il s'agit de méthodes de recalage d'images (rigide, semi-rigide ou élastique) qui se basent sur l'information (structure, intensité) des images à recaler et s'emploie à minimiser un critère de similarité entre deux images. Il existe à l'heure actuelle de nombreux algorithmes qui ont été développés pour l'IRM cardiaque ou non.

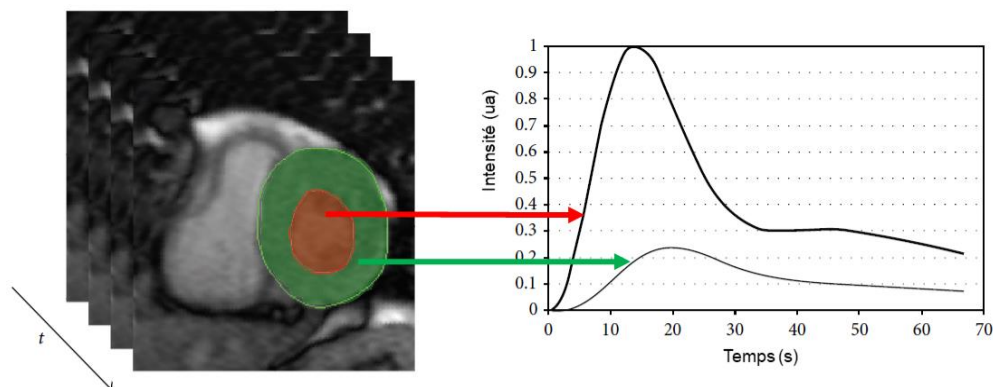


Figure 2-7 : Exemple d'acquisition dynamique. Les zones d'intérêts rouge et verte correspondent aux courbes de rehaussement artérielles et myocardique (issue de : Pelgrim et al., 2016, BMRI [47])

En IRM avec injection de produit de contraste, les temps d'acquisition dépassent généralement la minute (exemple Figure 2-7, de [61]) et sont donc impossible à réaliser en apnée. La méthode la plus couramment utilisée est le post traitement des données acquises en respiration libre ou respiration partiellement libre. Dans ce dernier cas, il est demandé au patient de réaliser une apnée aussi longtemps que ses capacités le lui permettent, puis de reprendre une respiration normale. Cette méthode à l'avantage de ne pas incorporer de mouvements respiratoires entre les images de la première phase précédent l'arrivée du produit de contraste ainsi que les premières secondes de son arrivée. L'inconvénient de cette technique est l'introduction d'un mouvement respiratoire d'une amplitude importante à l'arrêt de l'apnée pouvant, qui plus est se produire pendant l'arrivée du produit de contraste dans le VG.

2.3. Histologie et vascularisation

2.3.1. Histologie

Le tissu cardiaque est décrit en 3 couches tissulaires comme décrit en Figure 2-8:

- Le péricarde, véritable enveloppe du cœur, on le décrit habituellement en deux parties : péricarde fibreux (se situant à l'interface des autres organes entourant le cœur) et péricarde séreux lui-même constitué de deux feuillets permettant des mouvements de glissement lors des mouvements cardiaques
- Le myocarde, constitué de cellules musculaires myocardiques, les cardiomyocytes responsables de la contraction du cœur.
- L'endocarde, tapisse les cavités cardiaques ainsi que les cordages et les valves.

Dans ces différentes couches, le tissu constituant le muscle cardiaque est le myocarde. C'est ce tissu qui va nous intéresser dans la suite de ce manuscrit et c'est ce tissu qui est majoritairement visible en IRM et que nous chercherons à quantifier.

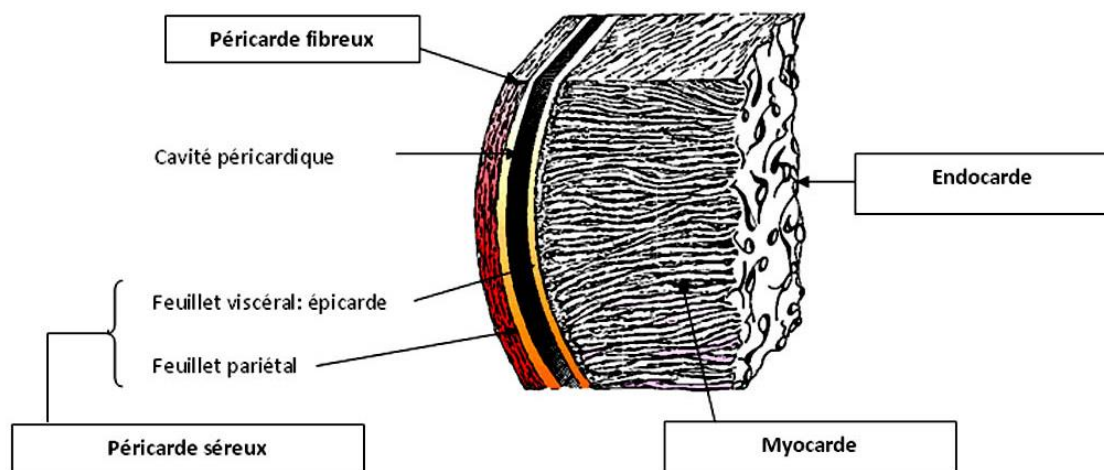


Figure 2-8 : Schéma des couches du tissu cardiaque. Le myocarde est la tunique tissulaire la plus épaisse de toutes celles formant le tissu cardiaque. C'est cette couche qui est très majoritairement étudié en IRM cardiaque

Source: tpepacemaker1er-s.e-monsite.com/pages/ii-le-coeur/a-anatomie-du-coeur-1.html

Le myocarde ou tissu myocardique est la couche la plus épaisse. Elle est majoritairement constituée de cellules musculaires cardiaques ou cardiomyocytes pour 75% et de tissu interstitiel de soutien pour 25%[7]. Le myocarde est plus épais au niveau du VG que du VD. Les cellules myocardiques sont regroupées en fibres et groupes de fibres formant un endomysium c'est-à-dire un ensemble de fibres musculaires entourées de tissu conjonctif. Le tissu interstitiel est composé de capillaires, de cellules immunitaires (macrophage, mastocytes) et de myofibroblaste responsable de la génération et fibres de collagène de type I et III (2-4% du myocarde) [62]. Alors que le collagène de type I n'est pas spécifique au cœur, le collagène de type III moins présent dans le myocarde, lui est plus spécifique et possède des propriétés élastiques. Cette proportion entre fibre de collagène, cellules et liquide interstitiel est constamment régulée [63] [64]. Ce tissu de soutien est aussi appelé matrice extracellulaire (MEC) est la véritable interface d'échange entre la partie cellulaire des cardiomyocytes et la partie vasculaire des capillaires. Elle maintient l'intégrité du tissu cardiaque et a également un rôle dans la transduction des forces électriques et mécaniques entre les cardiomyocytes [62], [65]. Un schéma représentant les constituants du tissu myocardique est donné en Figure 2-9.

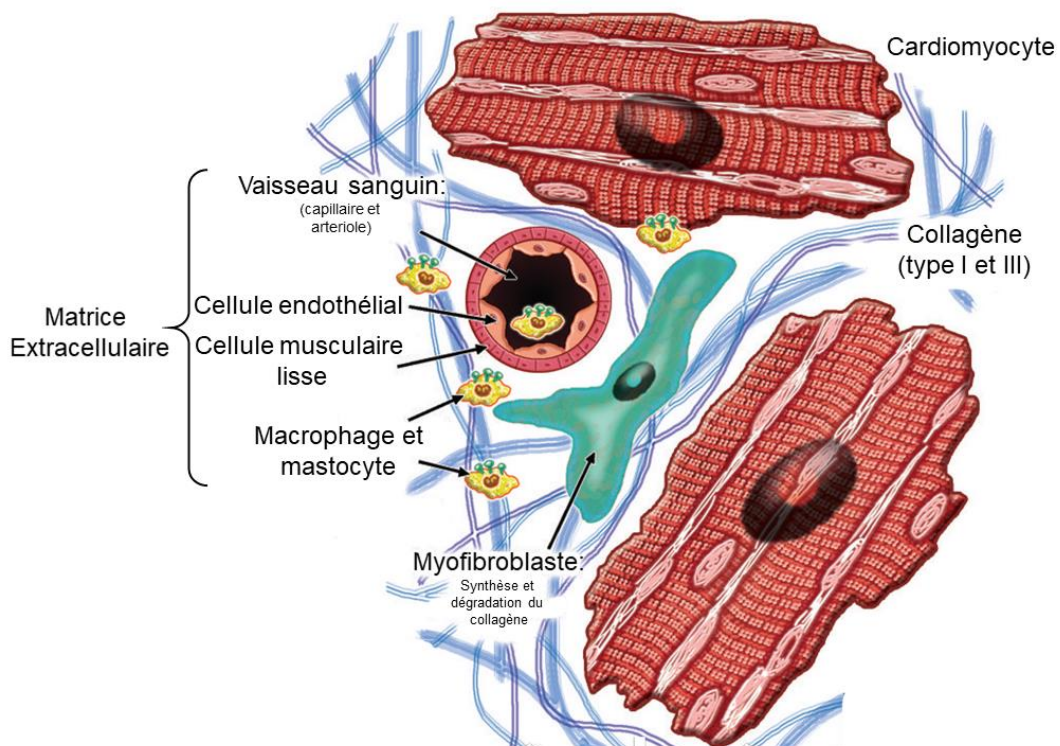


Figure 2-9: Schéma représentant les constituants principaux du myocarde sain. Les cardiomyocyte composant 75% du volume totale alors que le tissu de soutien composé de fibre de collagène, des capillaires et de cellules immunitaires ou responsable de l'homéostasie de la MEC représente 25%. adaptée de : Nathan et al., J Am Coll Cardiol, 2012 [24]

2.3.2. Vascularisation

La vascularisation du cœur est assurée par le réseau d'artères coronaires (Figure 2-10.A) qui cheminent à la surface du cœur et génèrent de nombreuses branches et plus petites artères qui vont pénétrer le muscle en organisation terminale, c'est-à-dire sans anastomose (Figure 2-10B). On compte deux artères coronaires qui naissent de l'aorte :

- L'artère coronaire droite (ACD) qui naît du sinus de Valsalva droit, chemine le long du sillon auriculo-ventriculaire antérieur et se termine en branche marginale et interventriculaire postérieure. L'ACD irrigue le ventricule droit et la paroi postéro-inférieure du ventricule gauche.
- L'artère coronaire gauche naissant du sinus de Valsalva gauche chemine entre le tronc pulmonaire et l'atrium gauche, se subdivise très tôt en artère interventriculaire antérieure (IVA) et artère circonflexe. Ces artères sont responsables de la vascularisation du VG (à l'exception de la paroi postéro-inférieure) et du septum interventriculaire.

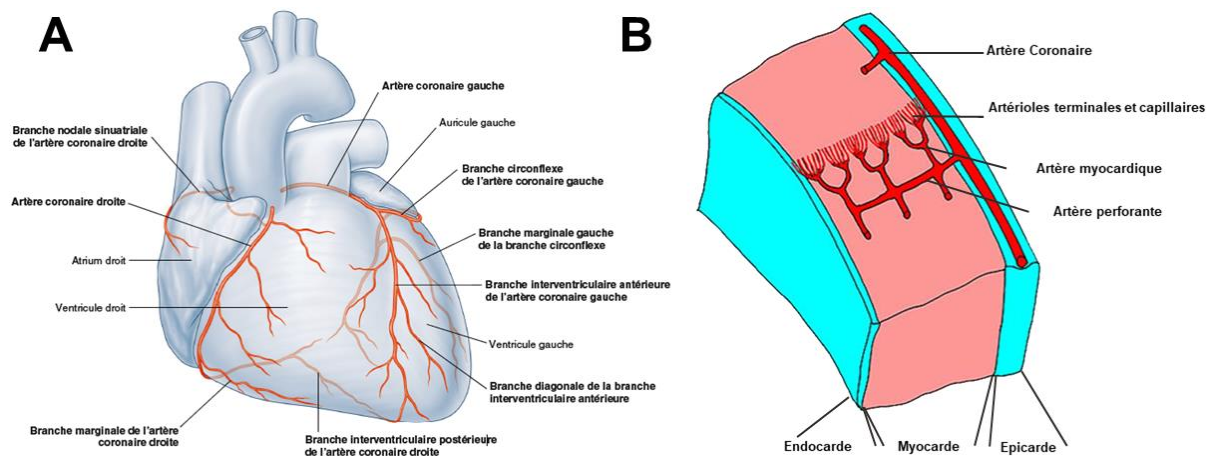


Figure 2-10: Vascularisation du myocarde. A. Vue antérieure du cœur et réseau coronaire, source : Gray's Anatomie pour les étudiants, 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010

B. Réseau de circulation artérielle terminal : adaptées de <http://www.chups.jussieu.fr>

La particularité du réseau coronarien est son organisation terminale en branches indépendantes, rendant efficace la distribution du sang dans l'ensemble du tissu. Cependant cette organisation rend le tissu myocardique vulnérable à l'occlusion de l'une de ces branches induisant ainsi une hypoxie puis nécrose de tout le territoire normalement irrigué par cette branche.

On définit le débit cardiaque Q_c par le produit du volume d'éjection systolique (V_{es}) par sa fréquence de battement (F_c) (I).

$$Q_c = V_{es} \cdot F_c \quad (2.1)$$

Ce qui en moyenne donne un $Q_c = 0.08 \cdot 70 = 5.6$ L/min au repos. La répartition de ce débit entre les organes n'est pas égale et dépend de leurs besoins au repos mais aussi de leurs activités. Ainsi la perfusion d'un tissu varie d'un organe à l'autre mais également en fonction de son état d'activité. Par exemple, le débit sanguin cardiaque au repos représente à peu près 4% du débit total [66]. Ce débit est donc constamment adapté en fonction du besoin des organes en oxygène et nutriments.

Tableau 2 : Valeurs de perfusion et de débit sanguin pour le cœur, le cerveau, les reins et le muscle strié adapté de [67]

	POIDS ORGANE (G)	PERFUSION RELATIVE A Q_c (%)	PERFUSION ABSOLUE (ML/MIN/G)	DEBIT SANGUIN (ML/MIN)
CŒUR	300	5	0.80	250
CERVEAU	1400	14	0.50	750
REINS	300	22	4	1200
MUSCLE STRIE	2500	16	0.08	900

2.3.3. Microcirculation tissulaire

Le terme micro circulation ou circulation capillaire désigne la partie de la circulation sanguine systémique en aval du réseau artériel de distribution et en amont du réseau de drainage veineux. Les faibles conditions de vitesse (*c.f.* Tableau 2 : Valeurs de perfusion et de débit sanguin pour le cœur, le cerveau, les reins et le muscle strié adapté de [67]) de circulation du sang permettent alors les échanges de nutriments/déchets et gaz entre le sang et le tissu irrigué. Il est constitué en amont, d'artérioles, qui sont des artères de diamètre inférieure 300µm, d'un lit capillaire et de veinules en aval. Ces réseaux de microcirculation sont régulés de sorte à adapter l'apport en flux sanguin aux organes en fonction de leurs besoins. Les muscles lisses des artérioles sous contrôle du système nerveux autonome (SNA) ou l'endothélium lui-même, les péricytes et les sphincters pré-capillaires ont chacun un rôle important dans la régulation très fine de la vascularisation tissulaire.

La plupart des réseaux de maillage des capillaires sont organisés en anastomose permettant ainsi une suppléance d'une branche en cas d'occlusion. Comme vu dans la partie vascularisation du myocarde, l'agencement des capillaires est dit « terminal » et ainsi les branches vasculaires sont indépendantes les unes des autres sans interconnexions.

2.3.3.i. Aparté sur les capillaires sanguins

Un capillaire est un micro vaisseau (3 à 10 μ m) constitué d'une seule couche de cellules endothéliales, d'une lame basale et de quelques fibres de collagène.

La structure des capillaires varie d'un organe à l'autre, on distingue trois types de capillaires (Figure 2-11) :

- Capillaires continus : lame basale et cellules endothéliales jointives. Généralement présents dans les muscles et notamment le myocarde ainsi que dans le tube digestif et les poumons.
- Capillaires fenêtrés : lame basale continue, présentent des nanopores (~70nm) dans le tissu endothélial ce qui permet le passage rapide des macromolécules. Généralement présents dans les tissus où les échanges entre volume plasmatique et volume interstitiel sont importants comme dans les reins, l'intestin ou les glandes endocrines.
- Capillaires discontinus (ou sinusoides) : lame basale discontinue et présence d'orifices transmembranaires. Présents dans les tissus hépatiques, hématopoïétiques et spléniques.

Les capillaires présents dans le myocarde, sont des capillaires continus, ce qui implique que chaque produit du milieu vasculaire diffuse à travers la couche endothéliale avant de diffuser dans la matrice extracellulaire.

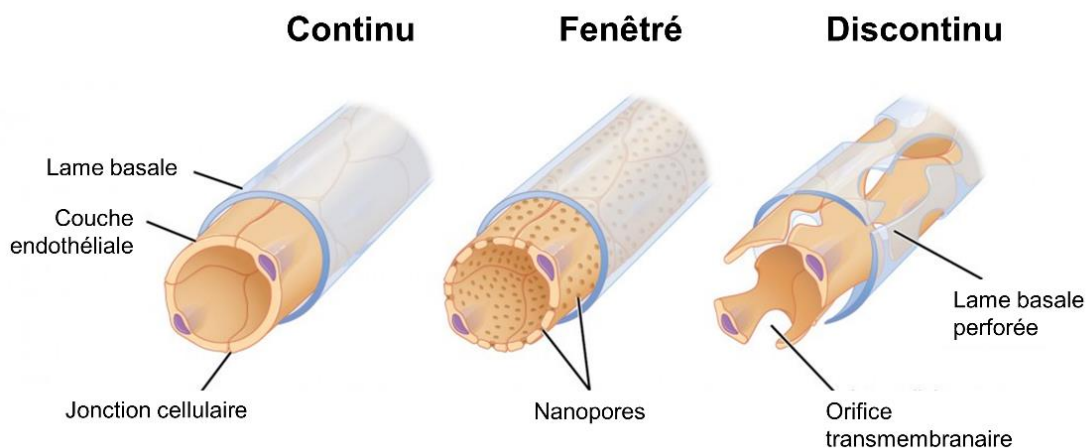


Figure 2-11 : Schéma simplifié des différents types de capillaires sanguins. Les capillaires présents dans le myocarde sont des capillaires continus. Issue de OpenStax.org

2.3.3.ii. Paramètres de la microcirculation

On définit le réseau microcirculatoire par plusieurs paramètres dont la valeur varie physiologiquement d'un organe à un autre mais aussi lors d'une atteinte pathologique d'un tissu. En imagerie, ils sont appliqués à l'étude de la perfusion d'un AC au sein d'un échantillon (voxel) de tissu, c'est pourquoi nous parlerons de paramètres de perfusion dans la suite de ce mémoire. Ils sont décrits pour un échantillon de tissu de masse et de volume donné (Figure 2-12). L'article de revue de C.A. Cuenod et D.Balvay, [68] introduit très bien ces concepts et a largement inspiré cette sous-partie et notamment la Figure 2-12.

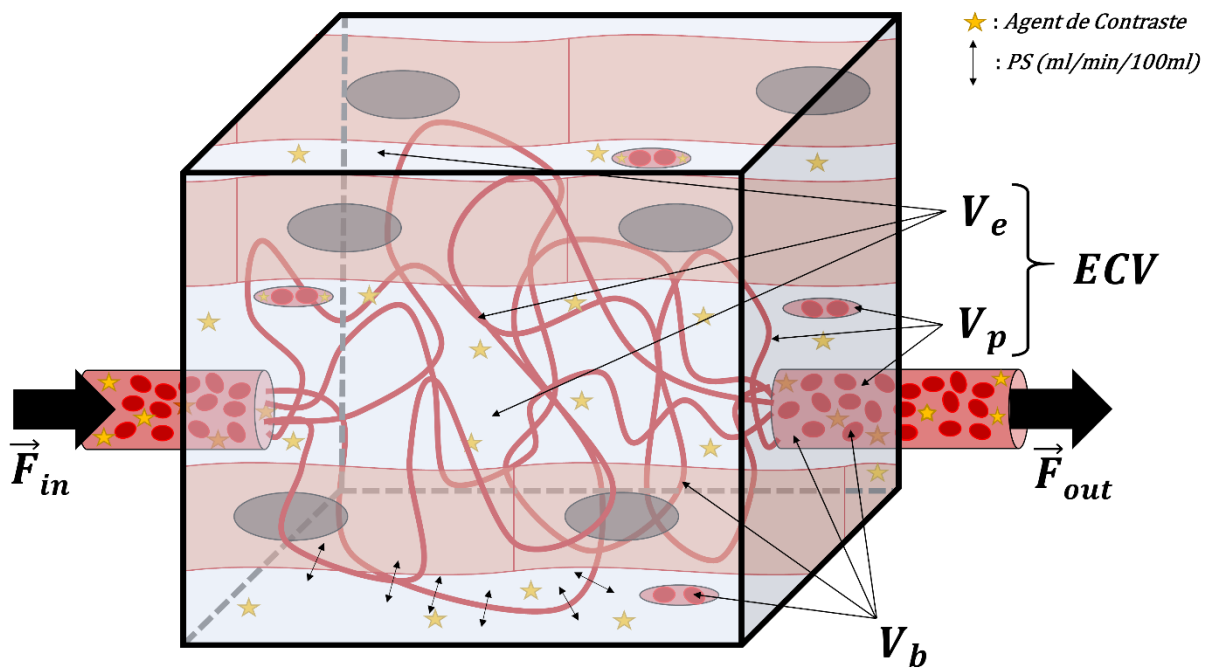


Figure 2-12 : Exemple schématique de la micro circulation sanguine myocardique et des paramètres la définissant. Adaptée de Cuenod et Balvay [54].

Les paramètres de la perfusion sont les suivants :

- F_t correspond au débit sanguin entrant F_{in} et sortant F_{out} du volume tissulaire, soit $F_t = F_{in} = F_{out}$ exprimé généralement en mL/min/100g ou en mL/min/1g. Il est possible d'exprimer cette valeur par unité de volume tissulaire soit mL/min/100mL en convertissant l'unité de masse par la valeur de densité tissulaire de 1,05 mL/g pour le myocarde [69].
- V_b correspond au volume du compartiment sanguin, c'est-à-dire à la somme du volume plasmatique V_p et du volume des globules rouges dont la part du volume sanguin total est l'hématocrite (Hct). Afin de ne pas multiplier les concepts, nous décrivons V_b , V_p ainsi que les autres volumes compartimentaux comme la part de volume totale de l'échantillon de tissu imagé. Ainsi, V_b et V_p sont exprimés en pourcentage de volume absolu.
- V_e correspond à la proportion de volume interstitiel du volume total, et est donc exprimé également en pourcentage de volume absolu. On le dénomme également comme le volume extracellulaire extravasculaire se distinguant de l'ECV (mesuré par le truchement de l'injection de produit de contraste dans l'utilisation de la cartographie T_1) qui de fait, se réfère aux fractions de volume $V_p + V_e$.
- PS correspond au flux de molécules traversant le capillaire du compartiment V_p à V_e et inversement. Il est exprimé en mL/min/100mL de tissu. Ce produit de surface exprimé pour une molécule va donc dépendre de la nature du capillaire (*c.f.* sous-section précédente), de son intégrité et de la taille de la molécule. Il s'agit donc d'un paramètre de perméabilité des capillaires et représente les échanges entre V_e et V_p . Il existe également deux autres paramètres utilisés en quantification de perfusion que sont K^{trans} et K^{ep} . K^{trans} est souvent décrit comme la constante d'entrée d'AC de V_p à V_e alors que K^{ep} est sa réciproque. Ces paramètres sont en fait une représentation hybride de la perméabilité des capillaires et de la perfusion du tissu étudié. Ils sont utilisés en quantification de perfusion cardiaque (*c.f.* chapitre 3). Ces paramètres permettent de décrire et quantifier les compartiments du tissu cardiaque. Comme dit en introduction de cette sous-partie, ces paramètres varient selon l'état physiopathologique du tissu. Nous nous intéresserons dans la suite du manuscrit à l'exemple de l'insuffisance cardiaque et particulièrement à la fibrose cardiaque.

2.4. Pathophysiologie : Cas de l'insuffisance cardiaque

2.4.1. Définition

L'*American Heart Association* (AHA) définit l'insuffisance cardiaque (IC) comme un syndrome clinique complexe résultant d'un trouble structurel ou fonctionnel diminuant la capacité du ventricule (droit ou gauche) à se remplir ou à éjecter le sang et entraînant des symptômes tel qu'un essoufflement, des gonflements vasculaires périphériques ou encore un état de fatigue. Cette définition est très large et se contente de donner une définition symptomatique du syndrome. Comme le rappelle, le rapport guide de l'ESC²⁸ 2016[70], l'IC a plusieurs stades de développements dont les premiers asymptomatiques peuvent tout de même présenter des atteintes structurelles et fonctionnelles du cœur. Le diagnostic précoce de ces précurseurs fait aujourd'hui parti des priorités dans la recherche médicale de la prise en charge de l'IC [70], [71]. Il y a plusieurs causes possibles à la survenue de l'IC (e.g. pathologies de valves cardiaques, ischémiques ou de troubles du rythme) ce qui rend le diagnostic de la cause de l'IC encore plus cruciale pour sa prise en charge et son traitement. De la même manière qu'il existe plusieurs causes sous-jacentes à l'IC, on définit trois grands types d'IC que sont : l'IC avec fraction d'éjection (FEVG) préservée (définie classiquement par son acronyme anglais HFpEF), l'IC avec fraction d'éjection modérée (HFmEF) et l'IC avec fraction d'éjection réduite (HFrEF). Dans le dernier guide de l'ESC, ces trois types sont définis selon trois critères rappelés dans le tableau suivant :

Tableau 3: Type d'insuffisance cardiaque. Issue et traduit de: [70]

<i>Type d'HF</i>			
<i>Critères</i>	<i>HFrEF</i>	<i>HFmEF</i>	<i>HFpEF</i>
1	Symptômes ± signes cliniques		
2	FEVG < 40%	FEVG 40-49%	FEVG ≥ 50%
3	-	Niveau élevé de peptides natriurétiques et collagéniques [72], [73] Présence d'un des critères suivants : • Atteinte structurelle (VGH et/ou AGE) • Dysfonction diastolique	

²⁸ ESC: *European Society of Cardiology*

2.4.2. Épidémiologie

D'après le dernier rapport de l'ESC de 2016, l'IC a une prévalence de 1 à 2% dans les pays développés et peut aller au-delà de 10% dans la population de plus de 70 ans [70], [74]. L'IC peut toucher une personne sur trois chez les personnes âgées de plus de 55 ans (33% chez les hommes et 27% chez les femmes) [75]. En France, l'IC représente une des principales causes d'hospitalisation (160000, en 2012[76]) et touche de manière équivalente 2,3% de la population nationale soit un peu plus d'un million de patients. D'un point de vue médico économique, l'IC représentait en 2013, 2.5 milliards d'euros des remboursements délivrés par l'assurance maladie, soit un peu plus de 1,6% de la somme totale des dépenses remboursées par l'assurance maladie [77]. L'insuffisance cardiaque avec les maladies cardiovasculaires représentent donc un enjeu de santé publique et économique majeur dans les pays occidentaux dont la France. De plus, le vieillissement de la population constaté dans la plupart des pays Nords européens va contribuer à faire des maladies cardiovasculaires et de l'insuffisance cardiaque (la prévalence de cette pathologie augmentant avec l'âge) une problématique médico-économique majeure dans ces pays.

2.4.3. Mécanismes de remodelage et fibroses

L'IC se caractérise donc par l'incapacité du cœur (droit ou gauche) à maintenir un débit sanguin physiologique. Le mécanisme normal de compensation de cette perte de fonction est appelé remodelage (Figure 2-13). Il s'agit d'un mécanisme complexe, pouvant être asymptomatique, se caractérisant notamment par [72] :

- une augmentation du nombre de sarcomères et de leur épaisseur et *in fine* de celui du ventricule,
- une modification de la géométrie des myocytes et du ventricule,
- une activation chronique du système rénine-angiotensine-aldostérone, se traduisant par une sécrétion accrue de fibres de collagène (I et III) ainsi qu'une diminution de leur absorption provoquant la prolifération de fibroses.

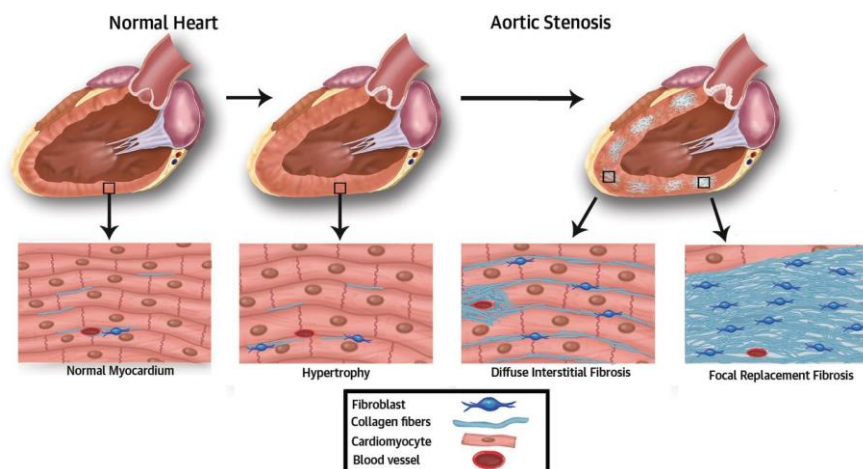


Figure 2-13: Exemple de remodelage ventriculaire gauche avec une étape d'hypertrophie puis dépôt de fibrose diffuse interstitiel et fibrose de remplacement.
Adaptée de : <http://www.onlinejacc.org/content/64/2/144>

Au début bénéfique, le remodelage a un effet à long terme nuisible qui conduit à une diminution de la fonction systolique due à l'hypertrophie du ventricule ainsi qu'à l'altération progressive du tissu myocardique aboutissant à la formation d'un cercle vicieux « perte d'efficacité / remodelage » [72], [78]. En termes de paramètres microcirculatoires, la prolifération de fibres coïncide avec une augmentation du V_e par rapport au volume cellulaire et V_p qui lui ne varie pas significativement. La fibrose est donc un signe clinique (non spécifique) de l'insuffisance cardiaque et présente donc un intérêt diagnostique. V_e ou plutôt le volume extracellulaire ECV est un des biomarqueurs d'imagerie les plus étudiés pour le diagnostic de fibrose. Il existe aujourd'hui plusieurs biomarqueurs circulants de la fibrose myocardique notamment des voies d'activation de la sécrétion du collagène comme P1CP/P3CP ainsi que les métalloprotéinases responsables de la dégradation de structure protéique de la matrice extracellulaire (MMPS)[79].

On qualifie de fibrose toute modification de l'équilibre de constituants de la MEC se caractérisant par une surproduction de fibres de collagènes par rapport à leur résorption. La fibrose myocardique est classiquement décrite en 2 catégories :

- Fibrose réactive (ou fibrose diffuse interstitielle) : se développant dans les zones périvasculaires et interstitielles se produisant lors de pathologies ischémiques chroniques [72], [80], [81]. Les mécanismes de développement de la fibrose myocardique interstitielle sont résumés en Figure 2-14.
- Fibrose de remplacement (cicatricielle) : se développant suite à une perte en cardiomyocyte après nécrose du tissu (suite à un infarctus du myocarde).

La fibrose myocardique et plus particulièrement la fibrose myocardique interstitielle est donc une des premières étapes du remodelage ventriculaire conduisant lui-même au syndrome d'insuffisance cardiaque. Son diagnostic permettrait une prise en charge en amont de ce « cercle vicieux » du remodelage avant les stages ultérieurs de l'IC.

L'IRM est considérée depuis plusieurs années comme le gold standard dans l'imagerie du cœur, sa caractérisation tissulaire et plus particulièrement de la fibrose cardiaque [7], [70], [82], [83] [84]–[87]. La technique standard en IRM cardiaque pour la visualisation de fibrose de type remplacement est la technique de rehaussement tardif (LGE). Alors que la fibrose diffuse est plus compliquée à imager, des techniques récentes ont montré leur utilité tel que la cartographie T_1 , T_2 et la cartographie T_1 post-injection pour le calcul de l'ECV.

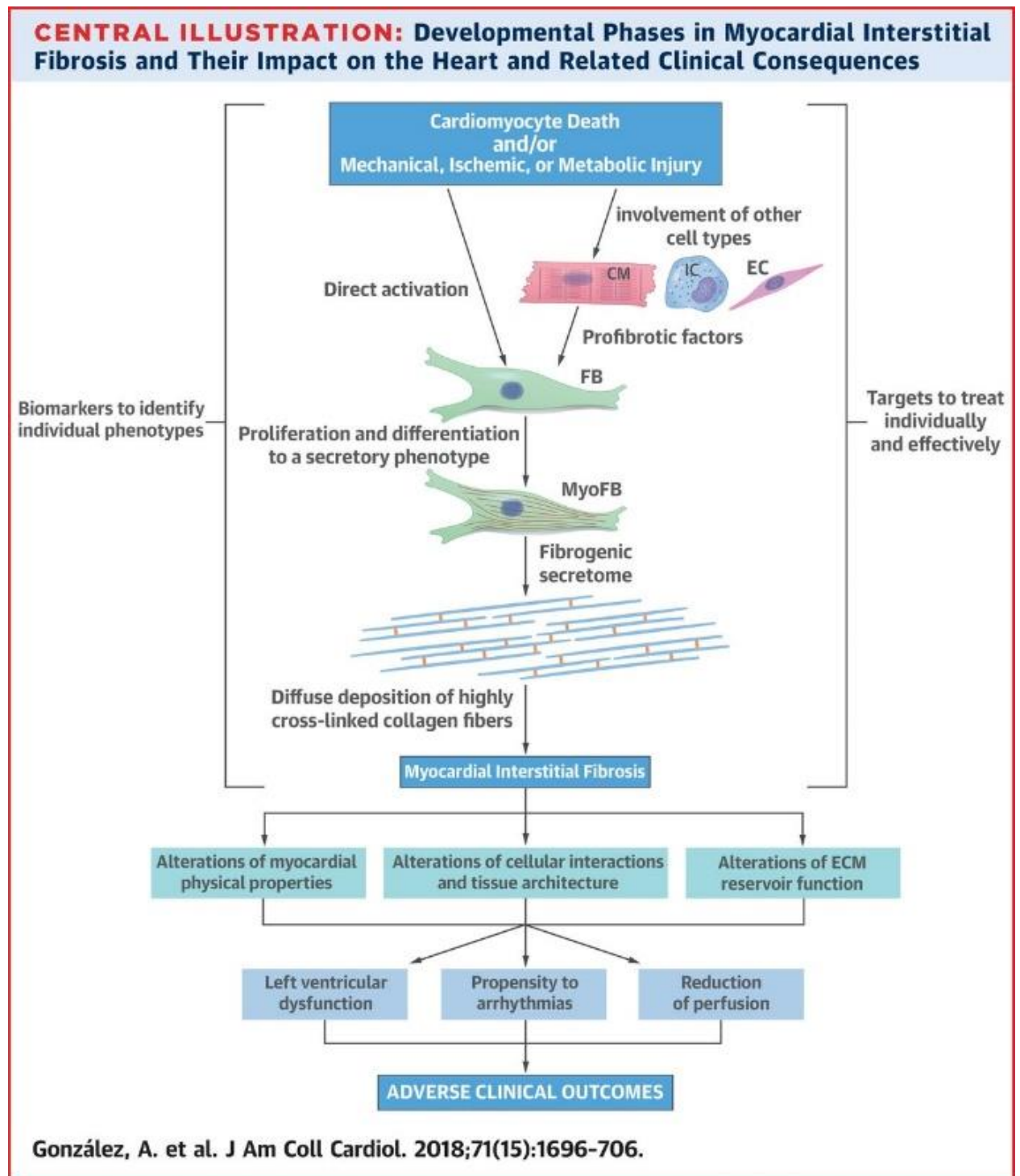


Figure 2-14: Mécanismes de développement de fibrose myocardique interstitielle, issue de : [50].

2.5. L'IRM cardiaque : biomarqueurs d'imagerie

Comme nous venons de l'introduire, l'IRM cardiaque est considérée comme le *gold standard* pour la caractérisation du tissu myocardique. Plusieurs techniques d'imagerie qualitatives et quantitatives constituent un protocole clinique d'IRM cardiaque, ce dernier pouvant varier selon l'indication de l'examen [70], [84]. Les protocoles sont généralement élaborés par les constructeurs d'IRM eux-mêmes et par les sociétés savantes du domaine de la recherche IRM telle la *SCMR*²⁹ ou la *SFR*³⁰. Plusieurs protocoles ont été proposés depuis presque deux décennies et ils sont mis à jour pour tenir compte des avancées technologiques apportées par la communauté IRM [88], [89]. On peut résumer l'étude cardiaque par IRM en 3 catégories : étude morphologique (anatomique), étude de la fonction (mouvements) et étude de viabilité (perfusion) [53]. L'étude de perfusion peut également être réalisée en condition de stress pharmacologique (par administration intraveineuse d'adénosine par exemple), dans le cadre de l'étude des maladies des artères coronaires (*CAD*³¹) donnant lieu à une atteinte ischémique[90]. Plus récemment, ces protocoles ont été complétés par l'émergence de nouveaux biomarqueurs d'IRM tels que les mesures de T_1 , T_2 , T_2^* , ECV ou encore des mesures de perfusion quantitatives. Comme précédemment évoqué, les techniques de mesures quantitatives de T_1 et d'ECV se sont révélées particulièrement intéressantes pour le diagnostic de nombreuses pathologies cardiaques dont la fibrose. Un exemple des tendances de valeurs de T_1 et d'ECV a été donnée dans la revue de littérature de Radenkovic et al., Heart Fail. Review, 2017 et est rapporté en Figure 2-15.

²⁹ *SCMR: Society of Cardiovascular Magnetic Resonance*

³⁰ *SFR : Société Française de Radiologie*

³¹ *CAD: Coronary Artery Disease*

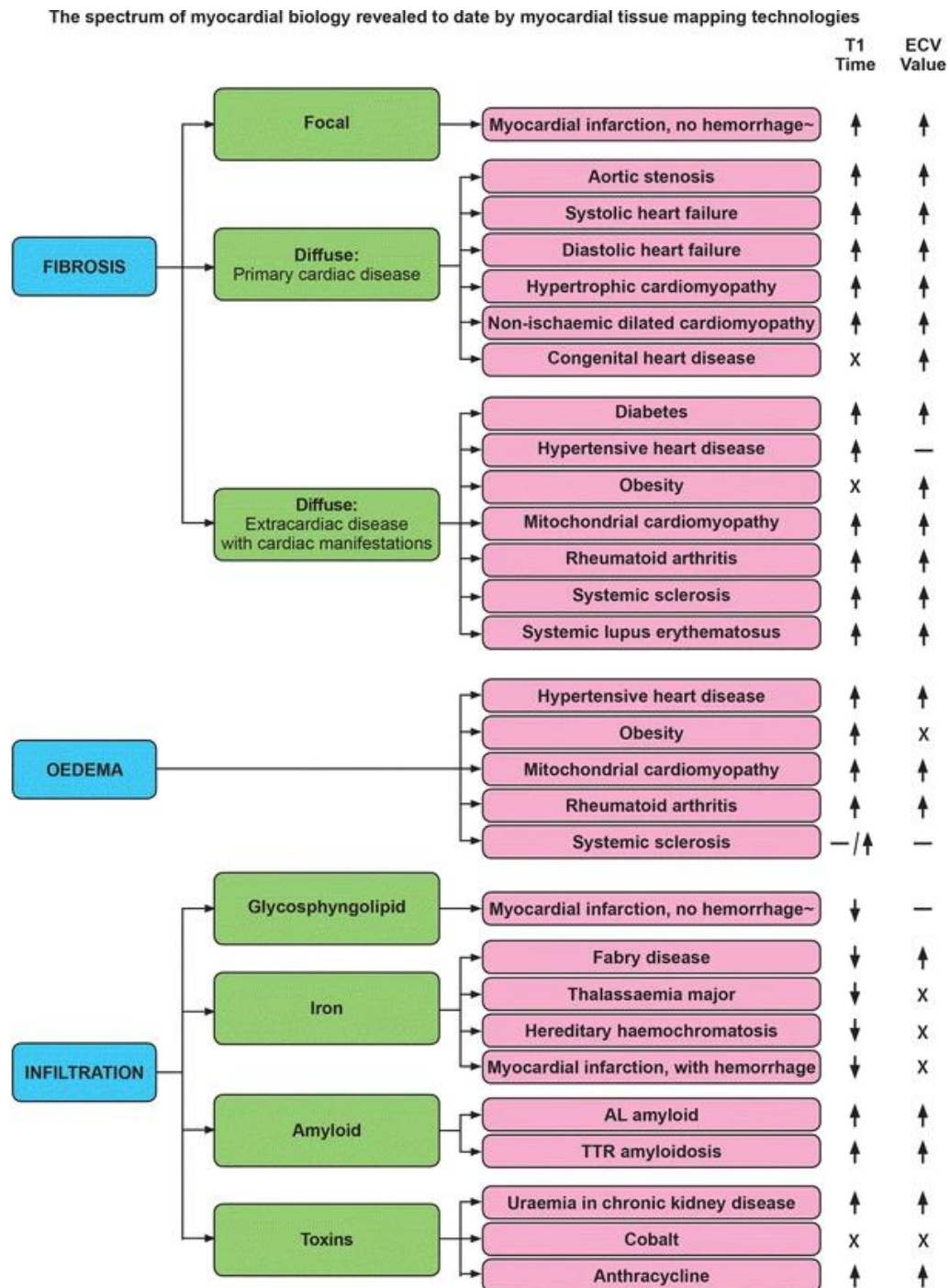


Figure 2-15 : Exemples d'évolution significative (augmentation↑ ou diminution↓) des valeurs de T_1 et d'ECV pour diverses cardiomyopathies. — signifie qu'il n'y pas de différence significative établie. X indique un manque de données. Issue de Radenkovic et al., Heart Fail. Review, 2017

2.5.1. Mesure du T_1 en IRM cardiaque

Comme nous l'avons vu dans la partie 1.2, p.13, l'évolution de la valeur de l'aimantation longitudinale se caractérise par l'équation de M_z du système d'équations de Bloch en 1.10, p.14. Elle est directement dépendante de la valeur du paramètre T_1 que nous avons défini comme étant équivalent au temps pour lequel 63% de la valeur de M_z est recouvert. La méthode standard de mesure du T_1 consiste à effectuer un échantillonnage de la courbe de repousse de M_z puis à ajuster un modèle de repousse de M_z à trois paramètres en utilisant typiquement un algorithme de Levenberg-Marquardt ou Trust-Region :

$$A - B \cdot e^{(-\frac{t}{T_1})} \quad (2.2)$$

Techniquement, la méthode *gold standard* est composée de plusieurs acquisitions de l'aimantation avec une séquence Spin Echo (SE), à plusieurs temps TI et après une préparation avec un pulse d'inversion. Ce dernier permet d'augmenter la plage dynamique de la repousse de M_z et ainsi d'augmenter la précision de mesure du T_1 . Il a également l'avantage d'offrir un meilleur *SNR* que lors de l'utilisation d'un pulse de saturation.

Le désavantage de cette technique est qu'elle nécessite le recours à un paramétrage du TR de l'ordre de la dizaine de secondes afin d'assurer une repousse totale de M_z entre deux *shots* de TI (*i.e.* $5 \times T_1$) ce qui la rend inutilisable en condition clinique et particulièrement pour un examen cardiaque. Le développement de techniques de mesure de T_1 adaptées au cœur répond à une volonté de caractérisation du myocarde. En effet, dans le cas où il y a prolifération de fibrose dans le tissu, cela entraîne une modification de la composition de la MEC, ce qui se traduit en IRM par une modification de la repousse de M_z et donc de la valeur de T_1 du tissu.

Plusieurs revues de littérature ont été publiées durant la dernière décennie faisant l'inventaire des techniques de mesures du T_1 myocardique, leurs avantages/inconvénients et leurs implications/applications cliniques. Les revues de littérature ayant inspirées cette partie bibliographique sont listées en tableau 4.

Tableau 4: Liste non exhaustive des revues de littérature portant sur les techniques de cartographie T_1 cardiaque et leurs applications cliniques. La liste est non exhaustive mais a largement contribué à l'élaboration de cette sous partie.

ANNEE	JOURNAL	TITRE	AUTEUR	REF.
2019	MRI Clinics	<i>The Value of T1 Mapping techniques in the assessment of myocardial interstitial fibrosis</i>	Gomes, De Padua et Vieira Alves	[91]
2019	JACC: Cardiovascular Imaging	<i>Myocardial T1 and ECV Measurement</i>	Robinson, Chow et Salerno	[92]
2018	European Journal of Radiology	<i>Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation et, Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications</i>	Reiter et al.	[93], [94]
2017	JCMR	<i>Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review</i>	Haaf et al.	[95]
2017	Heart Failure Review	<i>T1 mapping in cardiac MRI</i>	Radenkovic et al.	[96]
2017	Int. Journal of Cardiovascular Imaging	<i>Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders</i>	Piechnik et al.	[97]
2016	Clinical radiology	<i>Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI</i>	Everett et al.	[8]
2016	Radiology	<i>State of the art: clinical applications of cardiac T1 mapping</i>	Schelbert et Messroghli	[98]
2016	JACC: Cardiovascular Imaging	<i>T1 Mapping</i>	Taylor et al.	[6]
2014	Radiology	<i>Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE</i>	Roujol et al.	[99]
2014	JCMR	<i>T1-mapping in the heart: accuracy and precision</i>	Kellman et Hansen	[100]
2013	JACC: Cardiovascular Imaging	<i>Advances in Parametric Mapping With CMR Imaging</i>	Salerno et Kramer	[5]
2013	JACC: Cardiovascular Imaging	<i>T1 Mapping for Myocardial Extracellular Volume Measurement by CMR</i>	White et al.	[101]

Même s'il existe une technique de mesure du T_1 basée sur la répétition de deux acquisitions SPGR en faisant varier la valeur de l'angle de bascule (VFA^{32}) [102] qui a par ailleurs été appliquée à l'examen cardiaque au laboratoire IADI [103] ; la très grande majorité des techniques de mesure du T_1 appliquées au cœur est basée sur l'utilisation d'un pulse de préparation (saturation ou inversion). Une manière classique de présenter l'ensemble des techniques de cartographie T_1 myocardique est de les classer en deux groupes : le premier utilisant un pulse de saturation et le deuxième utilisant un pulse d'inversion. Il existe néanmoins d'autres méthodes comme des méthodes mixtes (SAPPHIRE³³ [104]) utilisant ces deux types de pulses ou encore des méthodes issues d'approche multi paramétrique type *fingerprinting* [105] ou *multitasking* [106] permettant l'extraction de plusieurs cartes (T_2 , DPw et T_1). Aujourd'hui, la méthode la plus répandue en clinique est la méthode « MOLLI » basée sur le principe d'une acquisition « Look-Locker » [107] elle-même utilisant un pulse d'inversion à la suite de laquelle plusieurs acquisitions à différents TI sont effectuées. La méthode classique de cartographie T_1 utilisant un pulse de saturation est la méthode SASHA présentée par Chow et al. en 2014 [2]. Du fait de l'utilisation d'un pulse de saturation, elle présente l'avantage d'être moins dépendante du rythme cardiaque du patient, et permet d'éviter les effets Look-Locker, par la réalisation d'un seul échantillon par pulse de préparation. Elle permet donc d'atteindre une mesure du T_1 plus juste au détriment de la précision en raison des nombreuses répétitions d'expérience de préparation d'aimantation et la perte de SNR induite par l'utilisation d'un pulse de saturation (*i.e.* Plage dynamique plus restreinte). Une des difficultés de l'utilisation et de l'interprétation des mesures de T_1 est que la valeur du T_1 mesurée dépend de la technique de mesure elle-même, des paramètres d'acquisition, du champ magnétique en plus des conditions pathophysiologiques. Une récente méta-analyse de Gottbrecht et al. [108] incluant 120 études utilisant les techniques MOLLI et shMOLLI fait état d'une valeur moyenne du T_1 myocardique sain de $976 \pm 7\text{ms}$ (95% Intervalle de Confiance (IC)) à 1,5T et de $1159 \pm 16\text{ms}$ (95% IC) à 3T. Aussi, les dernières recommandations préconisent que chaque centre définisse la valeur normale du T_1 physiologique en fonction de la pratique et de la technique de mesure du T_1 [108], [109].

Dans les travaux présentés dans cette thèse, nous nous sommes servis de la méthode la plus répandue et jugée comme étant la plus reproductible en milieu clinique : MOLLI [6], [99]. Nous nous intéresserons donc à décrire brièvement le principe de fonctionnement de cette technique et ses applications sans aborder plus en détail les autres techniques de cartographie T_1 du myocarde.

³² *VFA: Variable Flip Angle*

³³ *SAPPHIRE: SATuration Pulse Prepared Heart-rate-independent Inversion REcovery*

2.5.1.i. MOLLI

Proposée par Messroghli et al. en 2004 [1], cette méthode repose sur l'acquisition prospective successive de plusieurs « blocs » Look-Locker (LL) synchronisée sur le rythme cardiaque du patient. Chaque bloc est constitué d'une préparation d'inversion suivie d'un certain nombre d'acquisitions (SPGR ou bSSFP) séparées entre elles par un intervalle RR lorsque l'acquisition est « *single-shot* ». Chaque bloc Look-Locker est séparé par un certain nombre d'intervalles RR ou de secondes défini par l'utilisateur (3 RR ou 3 secondes usuellement). L'utilisation d'un temps fixe de repos permet une meilleure maîtrise du temps de repousse de l'aimantation M_z entre deux blocs LL et rend la méthode MOLLI moins sensible aux rythmes cardiaques élevés ou aux arythmies.

Le temps TI séparant le pulse d'inversion et la première acquisition est incrémenté d'une certaine valeur pour chaque bloc LL (usuellement 80ms). Le nombre de blocs LL, le nombre d'acquisitions pour chaque LL et la durée d'attente entre deux LL définissent ce que l'on appelle le schéma d'acquisition de MOLLI. La séquence proposée originellement par Messroghli est répartie sur 17 battements cardiaques et est notée 3(3)3(3)5 signifiant trois blocs LL composés dans l'ordre de 3 puis 3 puis 5 acquisitions « échantillons » chacun séparé par 3 intervalles RR « de repos », marqués entre parenthèses. Il existe aujourd'hui de nombreuses variantes à ce schéma afin d'ajuster au mieux l'échantillonnage de M_z , réduire les effets de T_2 et la dépendance de la mesure au rythme cardiaque du patient. Les schémas les plus utilisés aujourd'hui en clinique sont : 5(3)3 pour la cartographie T_1 avant injection (cartographie T_1 native) [110] ; un exemple est donné en Figure 2-16, Taylors et al., 2017 ; et 4(1)3(1)2 pour la cartographie T_1 post injection [6].

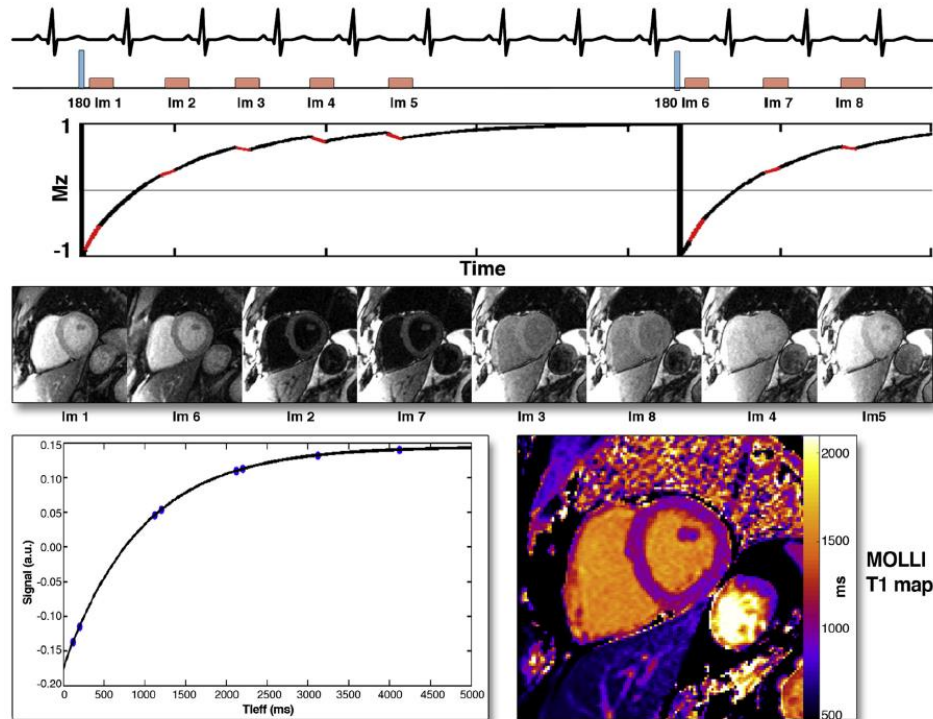


Figure 2-16 : Exemple de schéma d'acquisition MOLLI 5(3)3 utilisé dans les travaux présentés dans cette thèse. En haut, l'acquisition prospective des images pondérées T_1 et leur fenêtrage avec le signal ECG. En bas à gauche le résultat de la régression du modèle 2.2. En bas à droite, la cartographie T_1 résultante de l'estimation du T_1 pixel à pixel. Image issue de Taylors et al., 2017, JACC Cardiovascular Imaging

La séquence shMOLLI (*short-MOLLI*) [111], proposée par Piechnik et al. en 2010 est une des principales variantes de la séquence originale car elle propose un schéma d'acquisition extrêmement court (5(1)1(1)1) et une régression du modèle adaptées aux données mesurées. Ceci permettant une réduction de la durée de l'apnée et de la dépendance de la mesure au rythme cardiaque du patient.

Un des effets de l'utilisation des techniques Look-Locker est l'introduction d'un biais de mesure lors de l'échantillonnage de la courbe de M_z résultant en une mesure d'un T_1 apparent noté T_1^* inférieure à la vraie valeur du T_1 . La vraie valeur de T_1 peut être estimée en appliquant la correction proposée par Look et Locker [1], [107]:

$$T_1 = \left(\frac{B}{A} - 1\right) \cdot T_1^* \quad (2.3)$$

Les améliorations successives de MOLLI et sa reproductibilité en ont fait la technique de cartographie T_1 la plus utilisée à ce jour pour la caractérisation tissulaire trouvant de nombreuses applications cliniques (sarcoïdose, myocardite, cœur post-transplantation, cardiomyopathies dilatées, cardiomyopathie hypertrophiée, Takotsubo) [95]. Même si elle reste une technique quantitative avancée et n'est pas disponible nativement sur tous les scanners IRM, elle est de plus en plus utilisée et fait partie intégrante des derniers protocoles d'IRM cardiaque standardisés [109]. La technique de mesure du T_1 est également utilisée afin d'estimer le volume extracellulaire du myocarde, l'ECV mais requiert d'avoir recours à l'injection d'un produit de contraste.

2.6. L'IRM cardiaque : injection de produit de contraste

2.6.1. Méthodes d'injection

L'injection de l'AC en IRM, réalisée par voie intra veineuse, est généralement réalisée en « bolus ». Une dose variante entre 0,1mmol/kg et 0,2 mmol/kg d'AC (dans notre cas du Gd-DOTA) avec une concentration généralement de 0,5 mmol/mL est administrée à un débit élevé (3-5mL/s). Il existe également des méthodes d'injection IV du produit de contraste en infusion avec un débit plus lent mais moins utilisé en IRM cardiaque.

2.6.2. But de l'injection

Le but de l'IRM cardiaque injectée est d'augmenter le contraste entre un myocarde sain et un myocarde dont la perfusion est altérée et de mesurer la perfusion tissulaire myocardique. Le moyen utilisé pour étudier cette perfusion tissulaire en IRM et en IRM cardiaque particulièrement est d'imager la distribution de l'AC dans le tissu étudié. Les AC utilisés en IRM cardiaque étant tous des AC extravasculaires, leurs compartiments de répartition sont donc : le compartiment vasculaire (plasmatique, V_p) et le compartiment interstitiel (V_e). Ainsi, la distribution de ce type d'AC peut être décrite en 2 phases : l'extravasation (ou *wash-in*) où l'AC passe du compartiment plasmatique du sang au compartiment interstitiel du tissu. Puis la résorption de l'AC du compartiment interstitiel au compartiment plasmatique (ou *wash-out*). La première phase est la plus fugasse et ne dure que quelques secondes alors que la phase de *wash-out* dure plusieurs dizaines de minutes et est fonction dans un premier temps des volumes compartimentaux V_e et V_p , ainsi que de la fonction d'élimination rénale. En IRM cardiaque, deux méthodes d'analyse qualitative coexistent pour la visualisation du produit de contraste : une méthode de visualisation « statique » : l'IRM de rehaussement tardif (*LGE*) et une méthode « dynamique » : l'IRM de premier passage (ou *first-pass imaging*).

2.6.3. Imagerie statique de rehaussement : rehaussement tardif (LGE)

La première application clinique de l'injection de produit de contraste en IRM cardiaque est la mise en évidence de fibrose de remplacement par visualisation des zones de rétention d'un AC (initialement) plusieurs dizaines de minutes après injection. Cette technique, aussi connue comme IRM de rehaussement tardif et couramment appelée par l'acronyme anglais LGE pour *Late Gadolinium Enhancement*, a été explorée pour la première fois par Dulce et al. en 1993. Elle est aujourd'hui reconnue comme le *gold standard* pour la mesure de ce qu'on appelle la viabilité du tissu cardiaque et en particulier dans la caractérisation de cicatrice de remplacement post-infarctus notamment [70], [87], [112].

Le principe repose sur la mise en évidence de zones de fibrose cicatricielle où l'AC va s'extravaser du compartiment plasmatique (V_p) au compartiment interstitiel (V_e) dans lequel il va diffuser plus ou moins lentement. Il va ensuite être résorbé plus lentement du compartiment interstitiel au compartiment plasmatique. Les zones où le V_e sera plus important vont voir leur concentration en AC plus importante (Figure 2-17, issue de [113]) résultant une diminution du T_1 plus importante et donc une intensité de signal plus importante en pondération T_1 . A noter que le volume plasmatique variant très peu, on parle également d'élévation de l'ECV, directement lié à l'élévation du V_e seul. L'imagerie est généralement réalisée 10-20 minutes [87] après injection du bolus afin de maximiser le contraste entre zones lésées et zones saines.

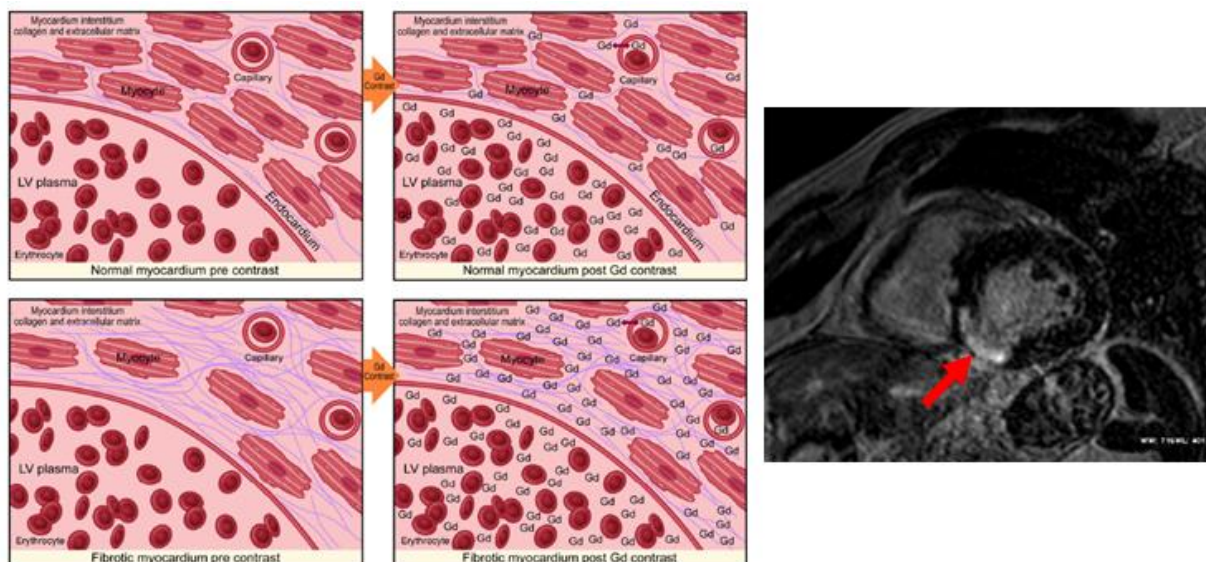


Figure 2-17 : Dispersion d'un Gd-DOTA dans le myocarde sain et dans le myocarde fibrosé.

Les séquences utilisées sont des séquences écho de gradients avec préparation d'aimantation par un pulse d'inversion afin d'augmenter le contraste en T_1 et de maximiser le CSB. Ainsi, le temps TI (Temps d'Inversion) entre le pulse d'inversion et l'acquisition de l'image et le mode de reconstruction (Magnitude *versus* Phase) vont déterminer le CSB entre la zone infarctée et le reste du myocarde sain (Figure 2-18 de [112]).

Cette technique permet de visualiser les zones de fibres focales [114] mais ne permet pas de différencier les mécanismes sous-jacents à la rétention du gadolinium dans la lésion, nécrose, lésion chronique, obstruction microvasculaire etc. Elle reste également en échec dans le diagnostic de la fibrose interstitielle diffuse. Elle permet néanmoins de visualiser les zones d'élévation de l'ECV. Cette élévation du volume extracellulaire est observée dans un très grand nombre de pathologies (*c.f.* Figure 2-15) et est également liée à la prolifération de fibrose [114]. Ce paramètre représente donc un potentiel biomarqueur non invasif pour le diagnostic de fibrose cardiaque et sa quantification via l'utilisation des cartographies T_1 est un axe majeur de recherche en IRM cardiaque et est de plus en plus utilisé en clinique à ce jour.

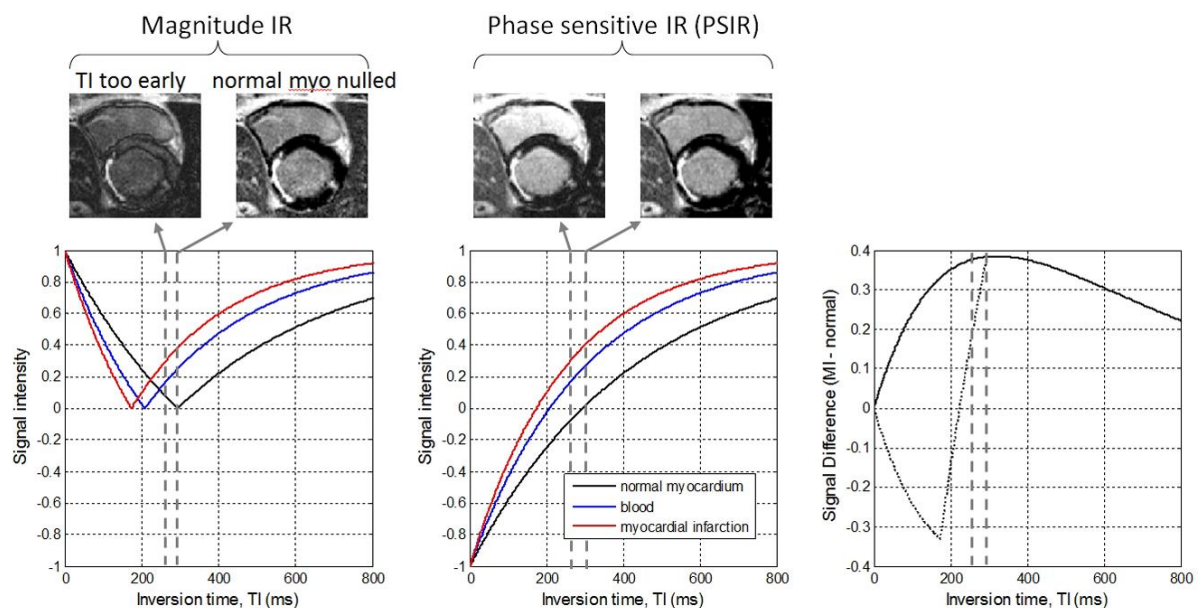


Figure 2-18 : Impact du choix du TI et du mode de reconstruction sur le CSB d'un examen myocardique avec atteinte fibrotique cicatricielle issue de Kellman et al., JMRI, 2012

2.6.4. Quantification d'imagerie statique : cartographie ECV

La quantification du volume extracellulaire myocardique par IRM est dénommée cartographie d'ECV ou (*ECV mapping*) et nécessite l'utilisation de la cartographie T_1 décrite précédemment. Tout d'abord, la mesure de l'ECV n'est pas une mesure absolue d'un volume mais est une fraction de volume. Cette mesure est en fait le reflet de la variation de la valeur de T_1 du tissu entre un état sans présence d'AC (T_1 natif) et la valeur de T_1 lorsque la concentration d'AC est équivalente dans les compartiments de distribution de celui-ci (*i.e.* V_p et V_e) rapportée à cette variation dans le sang totale (V_b). Il est à noter que la relation liant R_1 et concentration d'agent de contraste étant linéaire (*c.f.* équation 1.27), mesurer une variation de T_1 dans un volume revient à mesurer directement une variation de concentration en AC dans ce même volume. Décrite pour la première fois par Arhenden et al. en 1999 [3], cette méthode d'estimation de l'ECV repose sur la mesure du coefficient de partage tissulaire noté λ_{AC} d'un agent de contraste extracellulaire lorsque celui-ci se trouve en concentrations égales dans les compartiments plasmatiques et extravasculaires-extracellulaires. Ce coefficient est défini comme le rapport de concentration en AC du tissu (C_t) avec la concentration en AC dans le sang (C_b) tel que [115] :

$$\lambda_{AC} = \frac{C_t}{C_b} \quad (2.4)$$

D'après la loi de Fick reprise dans le modèle de Kety [116], il est admis qu'après un certain temps suivant l'injection de l'AC, et avant résorption de l'AC, un état d'équilibre entre la concentration de l'AC dans le volume plasmatique (C_p) et celle dans le volume extracellulaire extravasculaire (C_e) sera atteint. Ainsi, on aura :

$$C_p = C_e, \text{ avec } C_b = C_p \cdot (1 - Hct) \quad (2.5)$$

Hct, étant l'hématocrite. En prenant V_e et V_p comme des fractions du volume total de distribution de l'AC V_t , on peut représenter la concentration C_t telle que :

$$C_t = V_p \cdot C_p + V_e \cdot C_e \quad (2.6)$$

Au point d'équilibre des concentrations, *i.e.* $C_p = C_e$ en reprenant l'équation 2.4 et en injectant l'équation 2.6, on peut alors supposer que le coefficient de partage de l'AC est égal à :

$$\lambda_{AC} = \frac{C_p \cdot (V_p + V_e)}{C_p \cdot (1 - Hct)} \quad (2.7)$$

Soit,

$$\lambda_{AC} = \frac{V_p + V_e}{(1 - Hct)} \quad (2.8)$$

Avec, $ECV = V_p + V_e$, on a alors :

$$\lambda_{AC} = \frac{ECV}{(1 - Hct)} \quad (2.9)$$

Soit,

$$ECV = (1 - Hct) \cdot \frac{C_t}{C_p} \quad (2.10)$$

Au point d'équilibre des concentrations, en estimant les valeurs de C_t et C_b , il devient alors possible d'estimer le coefficient de répartition de l'AC extravasculaire dans un tissu c'est-à-dire le volume extracellulaire, c'est à dire l'ECV. L'estimation de ces concentrations est réalisée par l'utilisation de mesures du T_1 après arrivée d'un agent de contraste. Pour rappel, la modification du T_1 par l'AC du T_1 du tissu natif est telle que :

$$\frac{1}{T_{1post}} = \frac{1}{T_{1natif}} + r1 \cdot [AC] \quad (2.11)$$

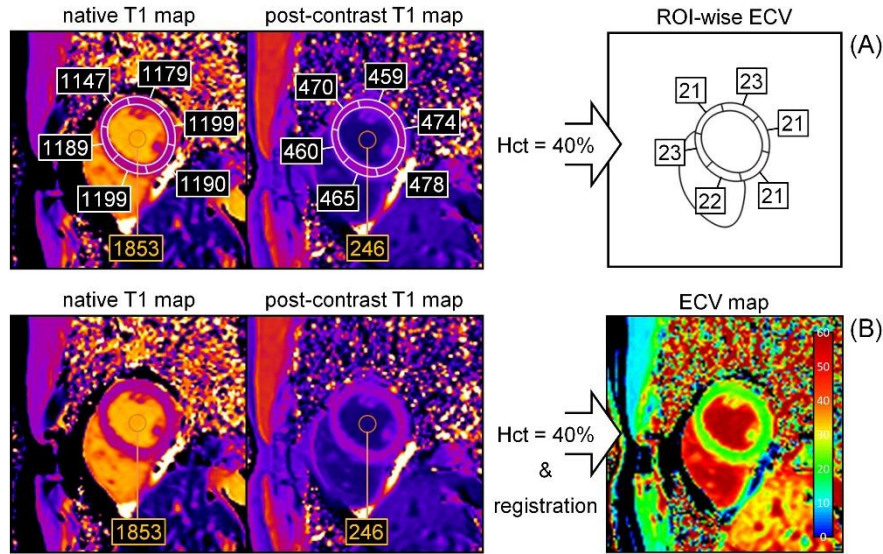
Avec $r1$, la relaxivité de l'AC. Il est alors possible de déterminer λ_{AC} (équation 2.4) ou l'ECV (à l'état d'équilibre) avec :

$$C_t = \frac{1}{T_{1post_{tissu}}} - \frac{1}{T_{1natif_{tissu}}} \quad \text{et} \quad C_b = \frac{1}{T_{1post_{sang}}} - \frac{1}{T_{1natif_{sang}}} \quad (2.12)$$

On a alors :

$$ECV = (1 - Hct) \cdot \frac{C_t}{C_b} = (1 - Hct) \cdot \frac{\frac{1}{T_{1post\,tissu}} - \frac{1}{T_{1natif\,tissu}}}{\frac{1}{T_{1post\,sang}} - \frac{1}{T_{1natif\,sang}}} \quad (2.13)$$

La méthode utilisée en clinique consiste donc à acquérir une carte de T_1 avant injection appelé T_{10} ou T_1 natif et une carte de T_1 post injection programmée plusieurs minutes après injection ; l'analyse peut être conduite par segmentation *AHA* ou pixel à pixel pour la formation d'une carte quantitative d'ECV (Figure 2-19, issue de [93]).



Plusieurs points techniques nécessaires à l'estimation de l'ECV sont cruciaux pour assurer une mesure fiable et robuste de ce paramètre. Certains font encore l'objet de recherche avancée :

- Définition du temps pour lequel l'équilibre des concentrations est atteint. Dans le cas le plus courant de l'injection d'un bolus tel que décrit en introduction de cette sous partie (2.6.1. , p.63), le temps minimum auquel la carte de T_1 post injection doit pouvoir être acquise est de 10 minutes selon les dernières recommandations de la *SCMR* et de plusieurs revues de littérature récentes ([87], [93], [109], [117]). Il s'agit d'un consensus relativement récent, et le temps pour lequel l'équilibre des concentrations est atteint est en fait variable selon les paramètres du bolus administré et la nature du tissu étudié (perméabilité, perfusion etc.)[118]. S'il est important de respecter ce délai minimum de 10 minutes, il est tout aussi important de respecter ce temps sur l'ensemble des examens afin de pouvoir les comparer, ce qui n'est pas toujours évident à réaliser dans des conditions cliniques réelles.
- Mesure de l'hématocrite. Le calcul de l'ECV est directement proportionnel à 1-Hct. L'hématocrite est défini comme le pourcentage du volume cellulaire du sang total. Il est mesuré individuellement pour chaque patient et est généralement compris en 37% et 50% chez l'Homme (homme et femme confondus) et possède une grande variabilité inter individu en fonction de l'âge du sexe etc, mais aussi intra individu (posture lors de la mesure, heure de la mesure, saison, température etc). Cette variabilité de mesure de l'Hct en fonction de la posture et son impact *in fine* sur la mesure d'ECV a été investiguée par Englom et al. en 2018. Ils démontrent une variabilité de l'Hct mesuré avant et après l'examen IRM conduisant à des mesures d'ECV variant de $24,7\text{ms} \pm 3,8\%$ avec l'Hct mesuré avant l'examen à $26,2\text{ms} \pm 4,2\%$ avec l'Hct mesuré après l'examen IRM. La solution préconisée par la communauté scientifique aujourd'hui est de standardiser la mesure de l'hématocrite au sein de l'établissement ou de l'étude considérée. Une autre solution consiste à estimer une valeur « synthétique » de l'Hct dérivée de la mesure du T_1 du sang ([119], [120]) mais cette technique ne fait cependant pas encore l'unanimité quant à sa fiabilité [121].
- Le recalage des cartes de T_1 natives et post injection ainsi que leur acquisition durant la même phase cardiaque. Enfin, lors du calcul de l'ECV pixel à pixel, il est parfois nécessaire de procéder à une étape de recalage des cartes de T_1 de sorte à garantir que chaque coordonnée des cartes T_1 coïncide. Une autre difficulté concerne les cartes de T_1 elles-mêmes et le recalage des différentes images pondérées T_1 servant à la génération des cartes T_1 . Celles-ci présentant des contrastes différents, l'utilisation d'algorithme de correction de mouvements (respiratoire ou involontaire du patient) est rendue plus difficile. Plusieurs solutions ont été proposées et certaines sont par ailleurs disponibles en ligne sur certains IRM comme l'algorithme proposé par Xue et al. [122] pour le recalage des images pondérées T_1 . En revanche, le recalage des cartes de T_1 native et post injection est dans la plupart des cas une tâche à réaliser « *offline* » avant la création des cartes d'ECV [110], [123]. L'intégration de logiciels de post traitement en ligne commence à apparaître.

D'après le méta-analyse de Gootbrecht et al. [108] précédemment citée, la valeur moyenne des mesures d'ECV du myocarde sain issues de 81 études portant sur un total de 3872 patients est de 25,9 % (95% CI : 25,5% - 26,3) à 1,5T et de 25,9% (95% CI : 25,4% - 26,4%) à 3T. La mesure d'ECV n'est donc pas dépendante du champ magnétique contrairement à la mesure du T_1 . De plus, plusieurs études ont démontré une corrélation entre la valeur d'ECV et la présence de fibrose par analyse histologique [124], [125]. La mesure d'ECV dépend néanmoins de la technique de T_1 utilisée [92]. Il a par ailleurs été démontré que l'utilisation de la séquence MOLLI comme technique de mesure du T_1 conduit à une légère surestimation de l'ECV du myocarde sain [12-5]. Comme montré en Figure 2-15 et illustré Figure 2-20, issue de Robinson et al., 2019 [127], on constate une élévation de la valeur de l'ECV dans la plupart des pathologies cardiaques.

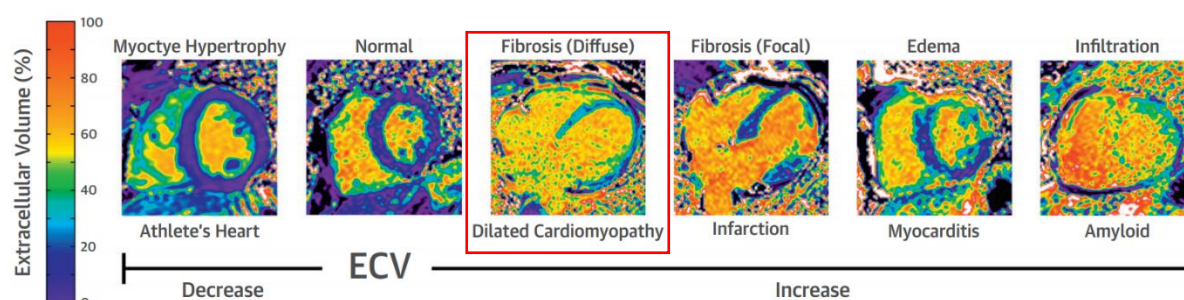


Figure 2-20: évolution de la valeur d'ECV en fonction de l'état pathophysiologique du myocarde. L'encadrée rouge montre le type de pathologie cardiaque qui nous intéresse dans le cadre de cette thèse. Issue de Robinson et al., JACC, 2019

Certaines mesures rapportées de la littérature sont également listées dans le Tableau 5.

Tableau 5: Mesures d'ECV issues de la littérature

Méthode	ECV	ECV	ECV	REFS.:
	Myocarde sain %	Fibrose Locale %	Fibrose Diffuse % (nom des pathologies)	
T_1 MOLLI	-	-	28,8±6,9 (sténose aortique) 28,8±5,9 (régurgitation aortique) 29,8±3,6 (régurgitation mitrale)	[128]
T_1 MOLLI	27,8	57	-	[129]
T_1 MOLLI	27±3	51±8	29,1 ± 5 (HCM)	[4]
T_1 MOLLI	24 ± 6	-	31 ± 6	[130]

La mesure de l'ECV représente donc aujourd'hui un outil extrêmement important dans le diagnostic de fibrose locale voire de fibrose diffuse. Il constitue un biomarqueur d'imagerie auquel nous pourrions comparer d'autres biomarqueurs issus de l'analyse de rehaussement de contraste dynamique dans la suite de ce manuscrit.

2.6.5. Imagerie dynamique de perfusion myocardique

Etudiée pour la première fois par Atkinson en 1990 [131], l'imagerie de premier passage cardiaque (ou *first-pass imaging*) consiste à imager l'évolution du signal dans le myocarde pendant les premières secondes suivant l'injection. Cela revient techniquement à effectuer une acquisition d'une ou plusieurs coupes en PA de type bSSFP ou SPGR (FLASH) en *single-shot* sur plusieurs intervalles RR pendant une durée d'au moins 60s. Le résultat est une représentation dynamique du passage de produit de contraste dans les cavités du cœur et dans le myocarde (Figure 2-21).

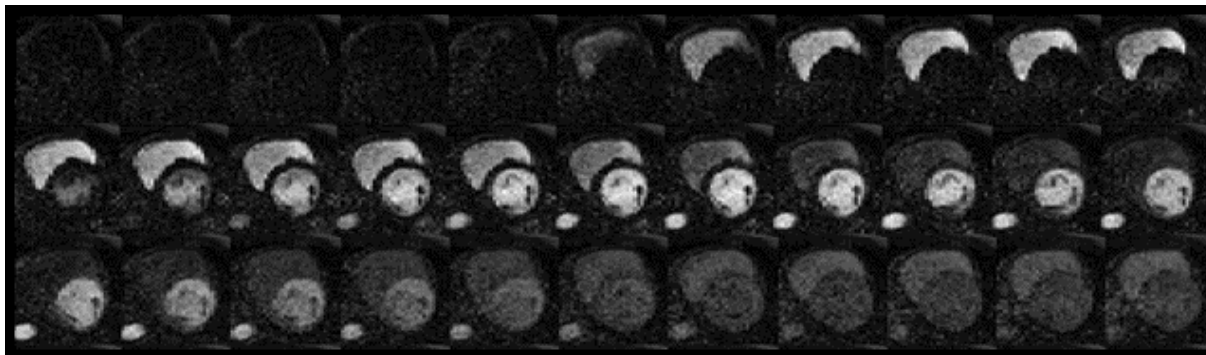


Figure 2-21 : Exemple d'images dynamiques de premier passage

La motivation derrière ce type de méthode est de visualiser des zones de déficit de perfusion liées à une altération de la micro vascularisation, ce que ne permettent pas les techniques statiques comme le LGE. La méthode consiste donc à étudier une zone d'intérêt dans le myocarde et d'analyser la phase de prise de contraste (*wash-in*) et son reflux progressif (*wash-out*) dans la circulation sanguine de l'AC. Ainsi, plusieurs niveaux d'analyse de l'imagerie de premier passage existent :

- L'analyse qualitative des images et des courbes de rehaussement d'une région d'intérêt. Elle repose sur le fait que la forme décrite par la courbe de rehaussement de signal est le reflet d'un certain type de pathologie.
- L'analyse semi-quantitative qui consiste à extraire des métriques directement depuis les courbes d'évolution du signal. Ces métriques peuvent avoir une interprétation physiologique ou non mais ne requiert pas l'utilisation de modèle.
- L'analyse quantitative qui consiste à extraire des paramètres de la microcirculation à travers l'utilisation de modèles pharmacocinétiques ou non, plus ou moins complexes.

L'analyse par zones d'intérêt des séquences dynamiques de premier passage aboutit à l'obtention de courbes de dynamique de signal comme illustré en Figure 2-22. La dénomination DCE s'intéresse à l'analyse qualitative, semi quantitative ou quantitative des courbes de rehaussement. On parle d'analyse de premier passage quand l'analyse du rehaussement n'est effectuée que sur la première partie du passage du bolus, c'est-à-dire après un passage dans la grande circulation. Dans la suite du manuscrit, on parlera d'analyse DCE pour désigner notre analyse de perfusion allant au-delà du premier passage (5 minutes sur notre exemple).

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous intéresserons aux différents moyens de quantification de l'IRM de perfusion cardiaque.

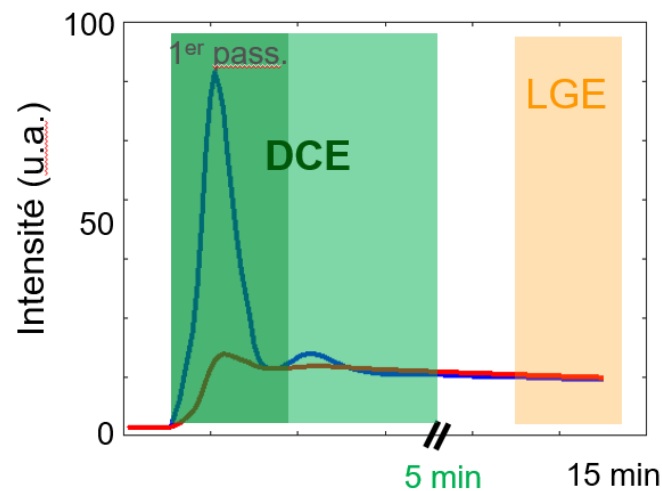


Figure 2-22 : Exemple de courbes de rehaussement vasculaire en bleue et myocardique, en rouge. Les dénominations de quantification dynamique sont notées en vert. L'étude statique LGE (Late Gadolinium Enhancement) est notée en orange.

2.6.6. Quantification de perfusion myocardique

2.6.6.i. Analyse semi-quantitative (non paramétrique)

L'analyse semi quantitative de perfusion myocardique s'intéresse aux métriques des courbes de rehaussement de signal mesurées sur le myocarde généralement segmenté en segments AHA. Il ne s'agit donc pas de mesure ou de modélisation de paramètres physiologiques tels que la perfusion ou la perméabilité. C'est pourquoi l'on fait référence à ces mesures comme des mesures semi quantitatives car elles consistent à quantifier uniquement les courbes observées sans *a priori* sur la structure analysée. Les paramètres les plus étudiés en IRM de perfusion myocardique sont : la pente maximale du signal de rehaussement (pente de *wash-in*) [132], le pic maximal de rehaussement (S_{max}), l'air sous la courbe ($IAUC^{34}$) de rehaussement myocardique depuis le début du rehaussement à l'instant t du maximum de rehaussement vasculaire ou fonction d'entrée artérielle *i.e.* AIF^{35}) [133], l'aire sous la courbe totale (AUC^{36}) et le temps entre le début du rehaussement et le maximum de rehaussement de signal observé (ou TTP^{37}). Ces paramètres sont illustrés sur le schéma en Figure 2-23 et sont de plus en plus utilisés en milieu clinique en raison de leur performance en termes de sensibilité et de spécificité en comparaison avec des méthodes diagnostiques standard plus « invasives » comme le TEP ou l'imagerie par rayon X [134], [135].

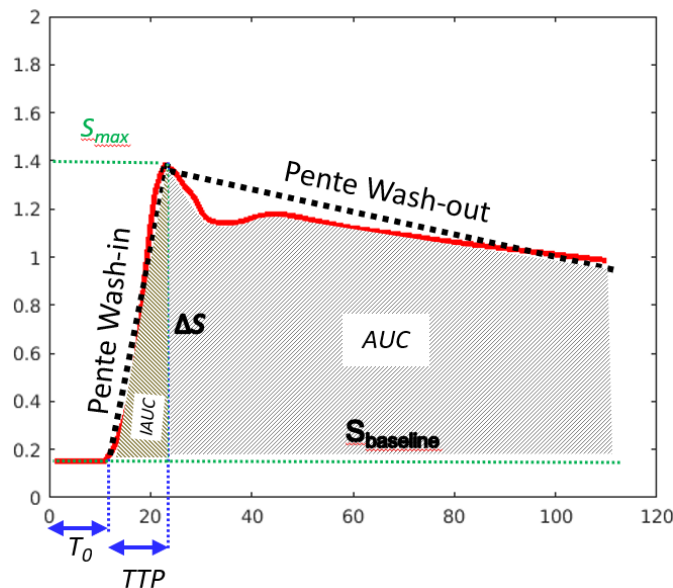


Figure 2-23: Exemple de paramètres semi quantitatifs utilisés en quantification de perfusion myocardique. En rouge une courbe de rehaussement de signal provenant d'une zone d'intérêt placée sur le tissu myocardique.

³⁴ IAUC: Initial Area Under the Curve

³⁵ AIF: Arterial Input Function

³⁶ AUC: Area Under the Curve

³⁷ TTP: Time To Peak

2.6.6.ii. Analyse quantitative (paramétrique)

L'analyse quantitative de l'IRM de perfusion myocardique consiste à l'extraction de paramètres ayant une signification physiologique sur le tissu étudié. La théorie de l'exploitation quantitative des courbes de rehaussement en concentration d'AC mesurées par IRM repose sur le principe de conservation des masses de Fick. Il est considéré que pour un volume de tissu donné, la concentration en AC $C(t)$ (dans notre cas : Gd-DOTA) est définie comme la quantité de molécules d'AC $Q(t)$ divisée par le volume de distribution V , on a alors :

$$C(t) = \frac{Q(t)}{V} \quad (2.14)$$

D'après l'application de la loi de conservation des masses de Eugène Fick, on peut également exprimer la concentration d'AC dans un volume tissulaire donné par la différence entre la concentration en AC en sortie de volume et la concentration en AC dans en entrée, on a alors :

$$\frac{dC(t)}{dt} = F_{out} \cdot C_{out}(t) - F_{in} \cdot C_{in}(t) \quad (2.15)$$

D'après la théorie du volume central exposé par Zierler [136] et en considérant les conditions de transports de l'AC à travers le tissu comme stationnaire (*i.e.* le temps de transit moyen de l'AC dans le tissu ne dépend pas du temps d'injection) et linéaire (*i.e.* le temps de transit moyen de l'AC dans le tissu ne dépend pas de la concentration en AC) on peut alors considéré le flux veineux sortant total ($F_{out} \cdot C_{out}(t)$) comme le produit de convolution entre le flux artériel entrant total ($F_{in} \cdot C_{in}(t)$) et une fonction de densité de probabilité du temps de transit moyen de l'AC dans le tissu $H(t)$, on a alors :

$$F_{out} \cdot C_{out}(t) = F_{in} \cdot C_{in}(t) * H(t) \quad (2.16)$$

En insérant l'équation 2.15 dans l'équation 2.15 et en intégrant on aboutit à la relation entre la concentration $C(t)$ et la fonction d'entrée dans le tissu de l'AC tel que [136]–[138]:

$$C(t) = R_{in}(t) * F_{in} \cdot C_{in}(t) \quad (2.17)$$

Avec $R_{in}(t)$ la fonction résiduelle représentant la fraction d'AC injecté à $t=0$ encore présente à un instant t .

On aboutit donc à l'expression de la concentration tissulaire en AC par le produit de convolution de la fonction réponse impulsionnelle $I(t) = F_p \cdot R(t)$ de la concentration en AC de la fonction d'entrée artérielle du volume étudié $C_p(t)$ aussi appelée AIF.

$$C_t(t) = I(t) * C_p(t) \quad (2.18)$$

Il est possible sans émettre d'hypothèse supplémentaire sur la forme que peut prendre $R(t)$, de résoudre l'équation 2.15 numériquement en effectuant la déconvolution de $C_t(t)$ par $C_p(t)$ [137]. On peut alors déduire F_p , le flux d'AC qu'on assimilera à la perfusion tissulaire. En partant du principe que $R(0) = 1$ et que par définition R est décroissant en fonction de t de telle sorte que $F_p = \max(I)$. Il est également possible de dériver le paramètre de MTT ainsi que le volume de distribution total de l'AC, V . La méthode de déconvolution sans modèle étant très sensible au bruit de mesure. Une méthode de réduction de cette sensibilité est de contraindre la déconvolution par la modélisation de $R(t)$ par une fonction de Fermi. Il s'agit du premier modèle utilisé empiriquement pour l'évaluation de F_p [33], [139]. Il est encore aujourd'hui particulièrement utilisé et recommandé [138], [140] :

$$R(t) = \frac{A}{1 + \exp(-t - w/\tau)} \quad (2.19)$$

Il s'agit donc d'un modèle à 3 paramètres (A , et τ) optimisables facilement afin de rendre le processus de déconvolution plus robuste aux bruits sur les courbes mesurées. Ces paramètres n'ont pas de signification physiologique directe. Seule l'amplitude de $R(t)$ à $t=0$ ou $\max(R(t))$ permet d'obtenir une estimation de F_p à condition de ne prendre des données uniquement issues du premier passage de l'AC (c.f. Figure 2-22). La fonction de Fermi a été utilisée de façon empirique pour son approximation correcte de la forme d'une fonction impulsionnelle tissulaire. Sa simplicité d'utilisation et sa robustesse aux bruits intégrés dans les données à traiter en ont fait un modèle particulièrement apprécié pour l'estimation de la perfusion myocardique notamment sous forme de carte paramétrique de F_p ou MBF^{38} [141]–[144]. Il est par ailleurs rapporté des valeurs de MBF au repos de 1mL/kg sur l'ensemble des segments AHA par Hsu et al. en utilisant ce modèle. En revanche, le modèle de Fermi est limité par le fait que seul le flux sanguin myocardique est mesurable directement. Dès lors, d'autres modèles ont été utilisés pour relater la structure, les différents compartiments et la fonction du tissu myocardique. Plusieurs modèles sont utilisés et il n'y a actuellement pas de consensus sur le modèle à utiliser pour quantifier la perfusion myocardique même si les modèles les plus reproductibles et les plus simples d'utilisation et économique en temps de post traitement sont conseillés.

Parmi les modèles pharmacocinétique (PK) les plus utilisés on peut citer les modèles compartimentaux qui décrivent les échanges d'AC entre les compartiments du volume étudié. Un des modèles les plus utilisés en analyse de perméabilité tissulaire, notamment sur le cerveau, est le modèle de Tofts (TM^{39}) ainsi que son extension : le modèle de Tofts étendu (ETM^{40}).

³⁸ *MBF: Myocardial Blood Flow*

³⁹ *TM: Tofts Model*

⁴⁰ *ETM: Extended Tofts Model*

Modèle compartimental de Tofts étendu

Introduit par P.Tofts et Kermode à partir du modèle de Kety [116] pour la première fois en 1991 [145], le modèle de Tofts est appliqué à la mesure de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique. Il est le premier à apporter une uniformisation des paramètres de perfusion et de perméabilité [146] et s'est progressivement imposé comme un standard dans l'étude DCE [147]. Son modèle est basé sur la diffusion de l'AC de la partie vasculaire à l'espace extracellulaire extravasculaire à une « vitesse » ou plutôt une constante temporelle appelée K^{trans} . L'AC retourne ensuite dans le capillaire à une vitesse K^{ep} . Ces constantes d'échange sont exprimées généralement en min^{-1} . La fonction résidu du modèle $R_{TM}(t)$ est caractérisée par :

$$R_{TM}(t) = K_{trans} e^{-\frac{K_{ep} t}{V_e}} \quad (2.20)$$

Le modèle de Tofts a ensuite été complété par la prise en compte du signal tissulaire provenant des capillaires eux même (C_p, V_p) conduisant au modèle de Tofts étendu à 3 paramètres : V_e, K^{ep}, K^{trans} [148]:

$$C_t(t) = C_p V_p + K_{trans} e^{-K_{ep} t} * C_p(t) \quad (2.21)$$

Avec,

$$K_{ep} = \frac{K_{trans}}{V_e} \quad (2.22)$$

Il est à noter qu'il est représenté ici, pour la partie vasculaire la concentration plasmatique et non sanguine totale. La relation liant les deux est donnée par l'équation 2.5.

Il a été démontré que K^{trans} est un paramètre hybride qui renseigne à la fois la perfusion et la perméabilité (*c.f.* 2.3.3.ii, p.50) du tissu en fonction du régime de celui-ci. Il est particulièrement adapté à la modélisation des tissus richement perfusés ou très pauvrement vascularisés ce qui peut potentiellement impacter l'interprétation des résultats issus de l'utilisation de ce modèle et plus particulièrement K^{trans} . Ce modèle a été utilisé pour l'étude du myocarde par Pack et al. en 2008 pour la quantification du volume extra cellulaire V_e [149]. Ils ont rapporté une corrélation entre les valeurs de V_e et les valeurs du rapport des concentrations tissulaire et sanguine C_t/C_b (λ_{AC}). Ils rapportent une valeur moyenne de V_e du myocarde sain au repos de $23,6 \pm 6,3\%$ et de $23,9 \pm 4,3\%$ à l'état de stress. Enfin ce modèle est en fait un cas particulier d'un modèle plus complet et de plus en plus utilisé ; le modèle bi-compartimental d'échanges : 2CXM

Modèle d'échanges 2CXM

Il s'agit d'une généralisation du modèle de Tofts étendu à 2 compartiments, V_p et V_e . Il repose sur plusieurs hypothèses :

- ✓ Les échanges entre les compartiments sont bidirectionnels et symétriques
- ✓ Le produit de contraste est réparti à concentrations différentes dans chaque compartiment mais de façon « homogène » au sein d'un compartiment.
- ✓ Le flux vasculaire est constant entre l'entrée du volume étudié et la sortie.

Il est défini par un système de trois équations différentielles suivantes :

$$\begin{aligned}\frac{dC_p}{dt} &= \frac{PS}{v_p} (C_e(t) - C_p(t)) + \frac{F_p}{v_p} (C_a(t) - C_p(t)), \\ \frac{dC_e}{dt} &= \frac{PS}{v_e} (C_p(t) - C_e(t)), \\ C_t(t) &= v_p C_p(t) + v_e C_e(t)\end{aligned}\tag{2.23}$$

La fonction résidu du modèle de 2CXM, $R_{2CXM}(t)$, est notée :

$$R_{2CXM}(t) = Be^{-m_+t} + (1 - B)e^{-m_-t}\tag{2.24}$$

Avec,

$$m_{\pm} = \frac{1}{2}(a + b \pm \sqrt{(a + b)^2 - 4bc}), \quad B = \frac{m_2 - c}{m_2 - m_1},$$

Et,

$$a = \frac{F_p + PS}{V_p}, \quad b = \frac{PS}{V_e}, \quad c = \frac{F_p}{V_p}$$

Avec respectivement, C_p , C_a et C_e les concentrations en agent de contraste plasmatique intravasculaire, plasmatique artérielle et de l'EES.

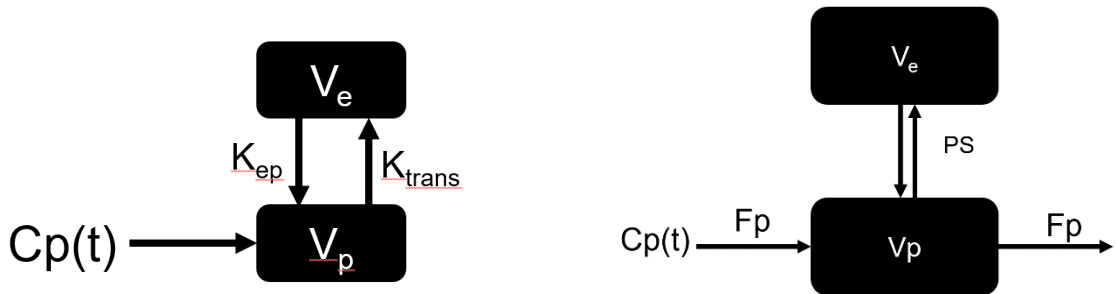


Figure 2-24: Schéma simplifié du modèle de Tofts étendu (ETM) à gauche et du modèle 2CXM à droite

Ce modèle permet donc, d'extraire à la fois des données de perméabilité du tissu étudié ainsi que de perfusion, il est donc plus complet que le modèle de Tofts étendu mais requiert un post traitement plus lourd. Il est plus sensible au bruit et à la résolution temporelle que le *Tofts model*.

Il existe d'autres modèles pour la quantification de la perfusion myocardique plus ou moins complexes comme le modèle d'échanges sang/tissu : BTEX (*Blood Tissue Exchange*) qui est lui-même une simplification du modèle pharmacocinétique de Bassingthwaite et al.[150], [151]. Il a été utilisé ces dernières années par les équipes de P. Kellman [152] et dans d'autres travaux [153]–[155]. Un aperçu des modèles les plus utilisés en quantification d'IRM de perfusion myocardique est proposé en Figure 2-25.

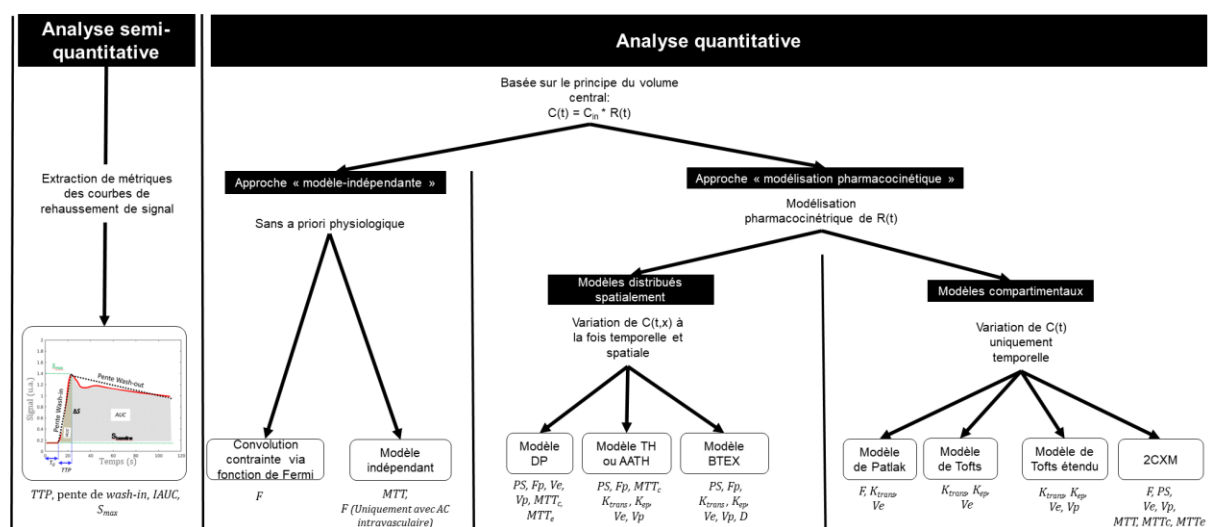


Figure 2-25: Schéma de classification d'analyse de perfusion myocardique

De nombreuses revues de littérature ont répertorié les modèles utilisés pour l'analyse DCE en général [61], [137], [139], [147], [156], [157]. Il existe plusieurs façons de classifier les modèles, soit selon leur façon de modéliser le volume tissulaire (compartimentale, distribuée etc.), soit selon leur fonction et les contraintes appliquées (e.g. 2CXM et lien avec le modèle de Tofts)

Une étape cruciale à la quantification de ces paramètres par ces modèles est l'échantillonnage de l'AIF. Cet aspect n'a pas été abordé dans cette partie et sera détaillé au - Chapitre 4 -, p.87. Cette étape est primordiale et un mauvais ou un sous échantillonnage de cette courbe conduit à une mauvaise estimation importante des paramètres du modèle. De manière générale, la résolution temporelle et la durée de l'acquisition dynamique sont des paramètres d'acquisition cruciaux à maintenir élevés pour garantir une meilleure quantification. La résolution spatiale ne doit pas pour autant être négligée afin d'éviter les phénomènes de volume partiel *i.e.* plusieurs tissus de natures différentes cohabitant dans un même pixel de l'image et produisant un signal biaisé pouvant fausser l'analyse. L'analyse quantitative DCE d'IRM de perfusion myocardique doit donc répondre à une chaîne d'étapes de qualité afin de garantir une estimation des paramètres quantitatifs fiable et robuste. Le prochain chapitre présentera ces étapes.

- Chapitre 3 -

Définition d'un processus d'analyse DCE-IRM myocardique

Le concept d'IRM de perfusion ayant été abordé au chapitre précédent, nous nous intéresserons dans un premier temps à la définition des étapes importantes d'un protocole d'analyse DCE-IRM myocardique. Chacune des étapes du post traitement définies dans ce chapitre sera détaillée dans les chapitres suivants. Il est à noter que nous nous intéresserons uniquement à l'analyse DCE-IRM pondérée T_1 (T_{1w} DCE-MRI) et l'utilisation du terme DCE-IRM se réfère à cette sous-catégorie d'étude quantitative d'IRM de perfusion. L'analyse dynamique de susceptibilité T_2^ (T_{2w} DSC-MRI) ne sera pas traitée. L'analyse DCE-MRI regroupe une chaîne d'actions complexes et chacune d'entre elles doit être maîtrisée complètement pour aboutir à la mesure de paramètres physiologiques justes, précis et robustes. Bien que l'on retrouve ce type de flux de travail dans l'étude de la perfusion de plusieurs organes, celui-ci est adapté à l'étude de l'IRM de perfusion cardiaque. Aussi, nous rappelons que ces étapes sont interdépendantes et même si chacune peut faire l'objet de développements approfondis, elles doivent être considérées dans une stratégie globale d'analyse quantitative de l'IRM de perfusion cardiaque type DCE-IRM pondérée T_1 .*

Plusieurs revues de la littérature ont fait l'inventaire des étapes importantes d'un protocole d'analyse DCE-IRM myocardique. On peut citer les travaux de M. Jerosch-Herold de 2004 et 2010 respectivement, considérés comme des articles de référence pour la description d'un protocole d'analyse DCE-IRM myocardique. On peut également noter les travaux de G.J. Pelgrim et al. [61] de 2016 qui s'attachent à comparer l'analyse DCE-IRM et CT scan. Plus récemment encore, P. Kellman et al. ont proposé un protocole DCE-IRM optimisé, construit autour d'une technique d'acquisition permettant une mesure plus juste de la fonction d'entrée artérielle [152].

Afin de mettre en exergue les points importants de notre protocole, un flux de travail générique et chronologique d'analyse DCE-IRM myocardique est donné en Figure 3-1

On peut ainsi, fragmenter le flux d'analyse en quatre grandes étapes : La stratégie d'acquisition, le prétraitement des données, la conversion du signal et la modélisation.

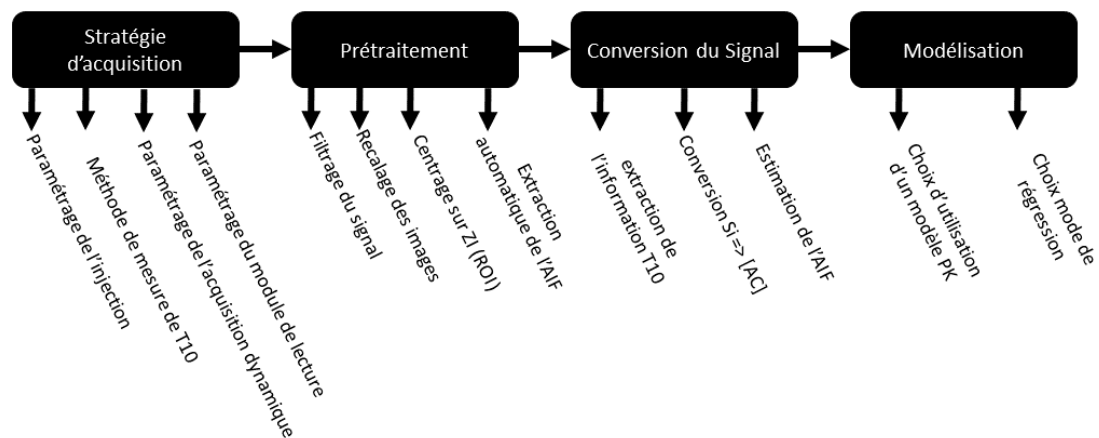


Figure 3-1: Schéma logique générique et chronologique simplifié d'analyse DCE-IRM myocardique

3.1. Stratégie d'acquisition et conversion du signal

Si de manière générale, le choix de la stratégie d'acquisition DCE est guidé par la recherche du meilleur rapport signal sur bruit et le meilleur rapport contraste sur bruit avec la meilleure résolution spatiale et la meilleure plage dynamique ou *Dynamic Range* (DR) de T_1 possible, il est restreint par plusieurs impératifs. Premièrement, les contraintes intrinsèques à un examen cardiaque *i.e.* gestion des mouvements respiratoire/cardiaque, gestion des artéfacts de flux, de susceptibilité et des phénomènes de transfert d'aimantation (*a fortiori* à 3T). Deuxièmement, il est contraint par le choix des outils de post traitement des données *i.e.* stratégie de conversion du signal en concentration d'agent de contraste et choix du modèle essentiellement. En fonction du choix de modèle, la sensibilité des paramètres à extraire va dépendre des paramètres de l'injection (dose,

débit), des paramètres d'acquisition dynamique (résolution temporelle, résolution spatiale, temps d'acquisition), des paramètres du module de lecture (TR, TS, FA, B1) et de la méthode de mesure du T_{10} , *i.e.* T_1 avant arrivée du produit de contraste (*baseline*).

Intrinsèquement liée à la stratégie d'acquisition, la conversion du signal en concentration d'agent de contraste est une partie cruciale et sujette à incorporation de nombreuses erreurs pour la quantification DCE-IRM. Elle est effectuée généralement en deux étapes :

- La première étape est le calcul pour chaque dynamique de la valeur de T_1 correspondant au signal mesuré à l'aide de l'équation du signal du module de lecture utilisé. De nombreuses méthodes existent et seront discutées dans le chapitre correspondant.
- La deuxième étape, plus triviale consiste en la conversion des valeurs de T_1 calculées précédemment en concentration d'agent de contraste ([CA]). Cette relation est linéaire et nécessite la connaissance du T_{10} .

Ces deux étapes sont en fait à considérer comme un canevas classique de conversion du signal pour un protocole DCE-IRM, les chapitres suivants détailleront ces étapes et décrirons d'autres méthodes plus récentes de conversion du signal.

Une autre problématique dans la conversion du signal est celle de la conversion du signal provenant de la partie vasculaire. L'arrivée rapide d'un bolus d'agent de contraste fortement concentré dans les ventricules va d'une part induire des phénomènes de susceptibilité magnétique aux interfaces des tissus et se caractérisera dans certain cas par l'apparition d'un artefact de bord sombre appelé *dark rim artifact*. D'autre part, la forte concentration de chélate de gadolinium aura un effet T_2^* qui induira une légère destruction du signal aboutissant à une sous-estimation du pic de rehaussement. De plus, en fonction des paramètres d'acquisition, la relation entre concentration d'agent de contraste et signal mesuré ne sera plus linéaire au-delà d'une certaine concentration d'AC ce qui induit également une sous-estimation du pic de rehaussement vasculaire. Ces problématiques sont bien connues de la communauté IRM et deux types de solutions ont été proposées afin d'acquérir la plus justement possible le rehaussement vasculaire et permettant une conversion du signal fiable de l'ensemble de la dynamique.

3.2. Prétraitement et Modélisation

La phase de prétraitement regroupe plusieurs étapes qui consistent à préparer les données pour les étapes de conversion du signal de modélisation.

La première étape de cette phase consiste à corriger les inhomogénéités d'antennes. Il ne s'agit pas d'une étape spécifique à un protocole DCE et la problématique de la correction des inhomogénéités d'antennes est un problème très répandu et très étudié dans le domaine de l'IRM [158]–[162]. Dans le cas d'un examen DCE cardiaque, les antennes utilisées sont généralement des réseaux d'antennes de surface réceptrices produisant une faible homogénéité du signal. Les solutions les plus répandues sont :

- soit le filtrage *a posteriori* de ces images reconstruites par l'application d'un algorithme de type « *Surface Coil Intensity Correction* » (SCIC) [163] ou correction d'intensité des antennes de surface
- soit la correction des inhomogénéités du signal par une carte de sensibilité d'antenne réalisée avant l'acquisition des données.

Cette étape de correction est cruciale et il a été démontré l'importance de l'application d'une telle correction en IRM qualitative et quantitative sur divers organes [164].

La deuxième étape de prétraitement des données est essentielle dans l'étude DCE des organes en mouvement. La durée d'acquisition du rehaussement dynamique, même limité au premier passage ne permet pas sa réalisation en apnée. Les acquisitions de perfusion sont donc réalisées selon deux types de paradigmes :

- Respiration libre partielle : il est demandé au patient de tenir une apnée le maximum de temps possible. Ce paradigme à l'avantage de supprimer les mouvements respiratoires au moment de l'acquisition de la *baseline* et quelques secondes supplémentaires. En revanche, la tenue de l'apnée est variable d'un patient à un autre rendant l'expérience peu reproductible. De plus, le relâchement de l'apnée conduit à générer un mouvement respiratoire généralement plus fort qu'en respiration normale et à tendance à se produire pendant la prise de contraste.
- Respiration libre totale : aucune apnée n'est demandée et la correction des mouvements respiratoires est effectuée en post traitement.

La correction de mouvements respiratoires est un domaine translationnel en IRM cardiaque et de nombreuses techniques ont été développées pour la réalisation de plusieurs types d'acquisition. La difficulté du recalage d'images de perfusion cardiaque reconstruites est liée aux changements d'intensité d'une image à l'autre lors du passage de l'agent de contraste. Ainsi les algorithmes de recalage utilisant des indicateurs de similarités basés sur l'intensité des pixels demeurent en difficulté dans cette application. Cette étape a fait l'objet d'un développement spécifique pour cette thèse et sera décrite au chapitre 6.

Les autres étapes de prétraitements visent à réduire au maximum les interactions utilisateurs afin d'augmenter la reproductibilité et la vitesse de traitement du flux de travail. En ce sens, la reconnaissance automatique de la zone d'intérêt et le rognage de cette zone vise à accélérer le temps de calcul en limitant le nombre de pixels à traiter à une zone restreinte autour du cœur. L'extraction automatique de la zone vasculaire d'où sera échantillonné l'AIF s'inscrit dans cette même stratégie.

Contrairement à l'ordre chronologique allant de l'acquisition à la mesure des paramètres, la première étape à l'élaboration d'une analyse DCE-IRM est la définition du ou des modèle(s) utilisé(s). Ce sont ces modèles qui vont définir les besoins/limites en termes d'acquisition et de prétraitement des données. Initialement, le projet consistait à produire une analyse de perméabilité du tissu myocardique, et le modèle de Tofts étendu nous a servi de base afin de définir la méthode et les paramètres d'acquisition de nos données.

En conclusion, un flux d'analyse quantitative de perfusion peut être décrit en quatre grandes phases intriquées les unes aux autres.

- La phase d'acquisition des données doit prendre en compte les problématiques de conversion du signal en concentration d'agent de contraste, en particulier pour le cas de l'AIF. Deux solutions sont décrites dans la littérature : Dual Bolus et Dual Sequence. La troisième option peu recommandée est d'utiliser un modèle d'AIF sur l'ensemble de la population. Les paramètres d'acquisition dynamique que sont la durée d'acquisition et la résolution temporelle doivent être choisis en fonction de la sensibilité des paramètres du modèle choisi. La préparation de la conversion du signal en valeur de T_1 consiste à préparer la mesure du T_{10} ou T_1 avant arrivée du bolus. Deux méthodes coexistent : une première méthode consiste à l'acquisition séparée d'une carte de T_1 avec les méthodes de mesure du T_1 utilisées classiquement en IRM cardiaque, l'autre méthode, plus analytique nécessite l'acquisition d'image pondérée en densité de proton avant l'injection afin de pouvoir calculer le T_1 selon le rapport $S_i = S_{(T_{1w})}/S_{(DPw)}$. Le T_{10} est alors considéré comme la moyenne des T_1 calculée durant la phase de *baseline*.
- Le prétraitement consiste à préparer les données acquises à la phase de conversion et de modélisation. Le filtrage du signal est une étape essentielle pour garantir une répartition plus homogène du signal recueilli. En DCE-IRM cardiaque, l'étape de recalage est une étape non triviale mais essentielle pour assurer une quantification de la perfusion fiable. Les étapes de rognage autour du cœur et d'extraction automatique du signal provenant de la partie vasculaire sont optionnelles mais permettent de limiter l'intervention de l'utilisateur et par la même d'augmenter la rapidité et la reproductibilité du traitement des données.
- La phase de conversion du signal est une étape très sensible dans la quantification DCE-IRM. Elle est en fait composée d'une première conversion du signal en T_1 , puis d'une deuxième conversion du T_1 en concentration d'agent de contraste. Cette méthode n'est pas la seule et d'autres existent comme l'utilisation d'abaques de conversion. La non linéarité de la relation signal concentration d'agent de contraste en particulier dans la partie vasculaire impose une acquisition adaptée pour les limiter/corriger les effets de T_2^* et de saturation du pic de l'AIF.
- L'étape de modélisation est gouvernée par le choix d'un modèle pharmacocinétique ou non. Cette étape consiste à estimer les valeurs des paramètres du modèle utilisé aux données mesurées par une méthode de régression choisie.

PARTIE II:

Développements en IRM de perfusion cardiaque

- Chapitre 4 -

Simulation des données dynamiques : Optimisation des paramètres d'acquisition

Un des premiers travaux réalisés durant cette thèse pour la mise en place d'un workflow de post traitement d'analyse DCE IRM a été de caractériser les erreurs d'estimation des paramètres de différents modèles pharmacocinétiques. Ce chapitre présente les travaux de simulations réalisés afin de déterminer les paramètres d'acquisition nécessaires à l'analyse DCE de données d'IRM de perfusion cardiaque

4.1. Introduction

La mesure fiable et robuste des paramètres de l'ETM dépend d'un grand nombre de paramètres se trouvant sur toute la chaîne de post traitement des données mais aussi de l'acquisition des données. L'intégrité des données est un des premiers pré-requis pour assurer une régression correcte du modèle aux données. Ainsi on peut déterminer plusieurs facteurs pouvant impacter une régression correcte du modèle aux courbes de rehaussement $C_p(t)$ et $C_t(t)$:

- L'échantillonnage complet de la courbe *i.e.* la durée d'acquisition nécessaire T^{scan} .
- L'écart type du bruit ainsi que son niveau moyen (σ_{bruit}),
- Le niveau d'échantillonnage (δt) ou la résolution temporelle de l'acquisition.

De nombreux travaux ont été effectués afin de déterminer l'impact de ces facteurs sur l'estimation des paramètres de différents modèles pharmacocinétiques dont l'ETM [165]–[167]. Concernant la résolution temporelle, une fréquence d'échantillonnage très élevée *i.e.* $\delta t < 1s$ permet de garantir une estimation fiable des paramètres de l'ETM. Cependant, dans des conditions cliniques, il est difficile de respecter cette contrainte et un compromis doit être fait entre résolution temporelle et mouvements physiologiques. Tofts, recommande une résolution temporelle inférieure à 3s pour l'échantillonnage de l'AIF ainsi qu'une durée d'acquisition allant au moins jusqu'au plateau de rehaussement dont l'amplitude varie essentiellement en fonction du V_e [147], [168, p. 1]. Il est assez intuitif de comprendre que l'échantillonnage juste de la fonction d'entrée artérielle requiert une résolution temporelle inférieure à celle du rehaussement tissulaire. En effet, c'est dans ce compartiment que la prise de contraste est la plus rapide et importante. Aussi une résolution temporelle trop faible (*i.e.* $\delta t > 3s$) aura pour effet de tronquer le pic de rehaussement de l'AIF aboutissant à un biais dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Concernant la durée d'acquisition nécessaire, il y a également un compromis à trouver entre la mesure du phénomène complet de prise de contraste tissulaire et les contraintes cliniques ne permettant pas un allongement excessif du temps total d'examen. La durée d'acquisition minimale des données dynamiques pour l'estimation des paramètres de l'ETM est généralement estimée entre 3 et 5 minutes [147], [156], [168, p. 1]. Cette durée peut être allongée jusqu'à 10 minutes dans l'exploration de certains organes (reins) ou pathologies tumorales *i.e.* lorsque le V_e est important. Le niveau de bruit également a une influence sur les paramètres estimés lors de la régression du modèle aux données. De la même manière que pour les précédents facteurs cités, un compromis doit être trouvé entre le rapport signal/contraste sur bruit et la rapidité d'acquisition. Tous les paramètres ne sont pas sensibles de la même manière à ces facteurs d'erreurs [149], [169]. Dans notre étude portant sur l'étude de la fibrose, nous nous intéressons particulièrement aux erreurs d'estimation du V_e qui, comme nous l'avons vu dans le chapitre 2 semble être un paramètre microcirculatoire important pour la quantification de fibrose. L'objectif de ces travaux de simulations étaient de :

- déterminer la durée d'acquisition T^{scan} minimale
- déterminer la fréquence d'échantillonnage δt maximale
- déterminer l'impact du niveau de bruit σ_{bruit} sur les courbes de concentration tissulaires et plasmatique et la valeur maximale

Afin de garantir une estimation des paramètres de l'ETM et particulièrement V_e juste et précis.

4.2. Méthodes

Un environnement de simulation a été créé sous le logiciel Matlab (*The Matworks, Natick, USA*) afin de calculer des courbes d'AIF, $C_p(t)$ et de rehaussement tissulaire $C_t(t)$. Notre stratégie a été de recréer une courbe de rehaussement vasculaire la plus proche possible d'une AIF physiologique ($C_p(t)_{\text{truth}}$), puis de calculer les courbes tissulaires par produit de convolution avec la fonction tissulaire impulsionnelle du modèle de Tofts.

4.2.1. Modélisation d'AIF

La première problématique à laquelle nous nous sommes confrontés a concerné la création d'une courbe de rehaussement vasculaire $C_p(t)$ via l'utilisation de modèles.

Il existe plusieurs méthodes de modélisation de l'AIF. On peut noter comme particulièrement utilisée, l'AIF de Weinmann [38], également décrite par Tofts et Kermode en 1989 [145], qui se caractérise par trois exponentielles décroissantes réalisées à partir de la moyenne de mesures de concentration en AC dans des échantillons biologiques issus de 20 patients. Elle est utilisée pour l'étude de la barrière hématoencéphalique et est utile pour modéliser l'évolution du contraste de la partie vasculaire sur plusieurs dizaines de minutes (120min [145]).

Un autre modèle paramétrique extrêmement utilisé surtout depuis les années 2000 est le modèle de Parker, publié en 2006 [170] et créé à partir de données expérimentales d'IRM sur 23 patients. Elle est décrite comme la somme de deux fonctions gaussiennes avec une fonction sigmoïde modulée par une fonction exponentielle. Échantillonnée avec une fréquence temporelle de 5s, elle représente le plus fidèlement le rehaussement de contraste tel que l'on peut le mesurer en IRM même si des différences peuvent être observées [171].

Tableau 6 : Exemples de modèle d'AIF utilisés dans la littérature pour la reproduction de courbe de rehaussement vasculaire

NOM :	FORME :	REFS. :
Modèle de Weinmann	$A \cdot \sum_{n=1}^N b_n \cdot e^{(-m_n \cdot t)}, N = 3$	[38], [145]
Modèle bi-exponentiel	$\sum_{n=1}^N A_n \cdot e^{(-m_n \cdot t)}, N = 2$	[172], [173]
Modèle gamma-variate	$A \cdot t^\alpha \cdot e^{(-t/\beta)}$	[100] – [102]
Modèle de Parker	$\sum_{n=1}^N \frac{A_n}{\sigma_n \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot e^{\left(\frac{-(t-T_n)^2}{2\sigma_n^2}\right)} + \frac{\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t}}{(1 + e^{(-s \cdot (t-\tau))})}, N = 2$	[170]

Il existe de nombreuses autres méthodes de modélisation paramétrique de l'AIF [177] dont les principales sont résumées dans le Tableau 6. D'autres modèles non paramétriques ont également été proposés comme celui proposé par Fritz-Hansen en 1996 [178] qui correspond à la numérisation de la moyenne des mesures de rehaussement vasculaire IRM et de prélèvements sanguins

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus ni de recommandations quant à l'utilisation d'un modèle d'AIF particulier pour la simulation de données de type DCE-IRM. Aussi, le choix final du modèle doit correspondre au mieux à l'application de simulations censées représenter une réalité physique ; ce choix est laissé à l'investigateur de l'étude. Dans notre étude, nous avons testé au préalable plusieurs modèles (Bi-exponentiel, Gamma-variate, Fritz-Hansen, Parker). Nous avons choisi de travailler avec le modèle de Parker qui nous semblait le plus approprié à notre application. Les paramètres choisis sont synthétisés dans le Tableau 7 et la courbe résultante en Figure 4-1.

Tableau 7 : Valeurs des paramètres choisis pour la simulation d'une AIF avec le modèle de Parker

$A_{1;2}$	$\sigma_{1;2}$	$T_{1;2}$	a	β	s	τ
48,5 ; 19,8	3,4 ; 7,9	10,2 ; 21,6	1,05	0,003	0,63	29,0

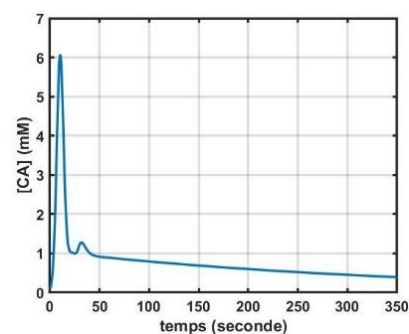


Figure 4-1 : Simulation de la courbe $C_p(t)$ avec les paramètres du tableau ci-contre

4.2.2. Facteurs d'erreurs d'estimation : bruit, durée d'acquisition et fréquence d'acquisition

Les paramètres originaux β_{truth} ont été sélectionnés aléatoirement à l'instar d'une méthode de simulation de Monte Carlo classique, dans une gamme de valeurs pouvant être mesurées sur le myocarde (Tableau 8). Pour chaque facteur testé, 1000 triplets de paramètres β_{truth} (K^{trans} , V_e , V_p) ont été générés et 1000 courbes tissulaires ($C_t(t)_{truth}$) différentes ont été simulées. K^{ep} a été calculé tel que $K^{ep} = K^{trans}/V_e$. Les courbes $C_t(t)_{truth}$ ont été calculées par la convolution de l'AIF et de la fonction tissulaire impulsionnelle du model de Tofts étendu. Un exemple de 10 courbes tissulaires et de la courbe AIF est donné en Figure 4-2.

Tableau 8 : Bornes des valeurs des paramètres du modèle pour la simulation des courbes tissulaires

$K^{trans} (min^{-1})$	$K^{ep} (min^{-1})$	V_e	V_p
[0,1 - 1,5]	[0,7 - 3,75]	[0,15 - 0,4]	[0,03 - 0,12]

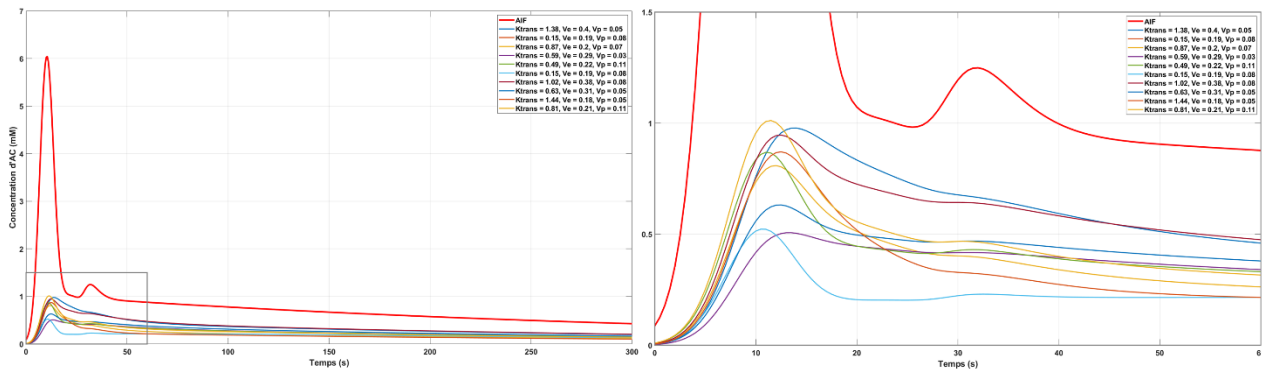


Figure 4-2 : Exemple de 10 courbes de rehaussement tissulaire générées aléatoirement. La courbe d'AIF correspond à la courbe issue du modèle de Parker représenté en Figure 4-1

Une fois les courbes de rehaussement calculées, la deuxième étape était de les modifier selon le facteur d'altération d'estimation des paramètres que nous voulions tester (*i.e.* ajout de bruit, détérioration de la fréquence d'échantillonnage, troncature de la durée des courbes) ; aboutissant aux courbes $C_p(t)_{alter}$ et $C_t(t)_{alter}$.

Les courbes tissulaires ont été altérées pour chacun des trois facteurs testés comme suit :

- Une durée d'acquisition initiale de 20 secondes a été choisie puis allongée d'un pas de 10 secondes jusqu'à 300 secondes d'acquisition alors que la résolution temporelle était de 1s et l'écart type de bruit a été établi à 0,03 mM afin de reproduire un écart-type de bruit gaussien et une fréquence d'échantillonnage observée en clinique.

- L'impact de la période d'échantillonnage a été testé en prenant une durée d'acquisition de 300s et l'écart-type de bruit de 0,03mM. Une fréquence d'échantillonnage maximale de 0,5s a été choisie et progressivement dégradée par intervalle de 0,5s jusqu'à une fréquence d'échantillonnage de 10s.
- L'impact du bruit a été testé en prenant une fréquence d'échantillonnage de 1s et une durée d'acquisition de 300s. Un bruit gaussien de moyenne centrée sur 0 a été ajouté aux courbes tissulaires et à l'AIF avec un écart type progressivement augmenté de 0,01 à 0,20mM avec un pas de 0,01mM.

Les paramètres des facteurs d'altération étudiés sont résumés en Tableau 9Tableau .

Tableau 9 : Résumé des paramètres des facteurs d'altération testés.

Facteur d'altération testé :	Durée d'acquisition T^{scan} (seconde) :	Fréquence d'échantillonnage δt (seconde) :	Bruit σ_{bruit} (mM):
Durée d'acquisition (T^{scan})	[30 : 10 : 300]	1	0,03
Fréquence d'échantillonnage (δt)	120	[0,5 : 0,5 : 10]	0,03
Bruit (σ_{bruit})	120	1	[0,01 : 0,01 : 0,19]

Les courbes altérées sont utilisées comme données d'entrée pour l'estimation des paramètres β_{est} de l'ETM. Les paramètres de l'ETM ont été estimés par régression linéaire des données altérées $C_t(t)_{alter}$ et $C_p(t)_{alter}$ au modèle par un algorithme type *Trust-region*. Il est à noter que les paramètres ajustés sont K^{trans} , K^{ep} et V_p , la valeur de V_e est calculée après régression des données à partir des données de K^{trans} et K^{ep} . Les paramètres estimés sont comparés aux paramètres originaux β_{truth} en calculant le coefficient de variation $\Delta\beta\%$ des valeurs estimées par rapport aux β_{truth} tel que :

$$\Delta\beta\% = 100 \cdot \frac{\beta_{est} - \beta_{truth}}{\beta_{truth}} \quad (4.1)$$

Le schéma logique de l'étude de simulation est représenté en Figure 4-3.

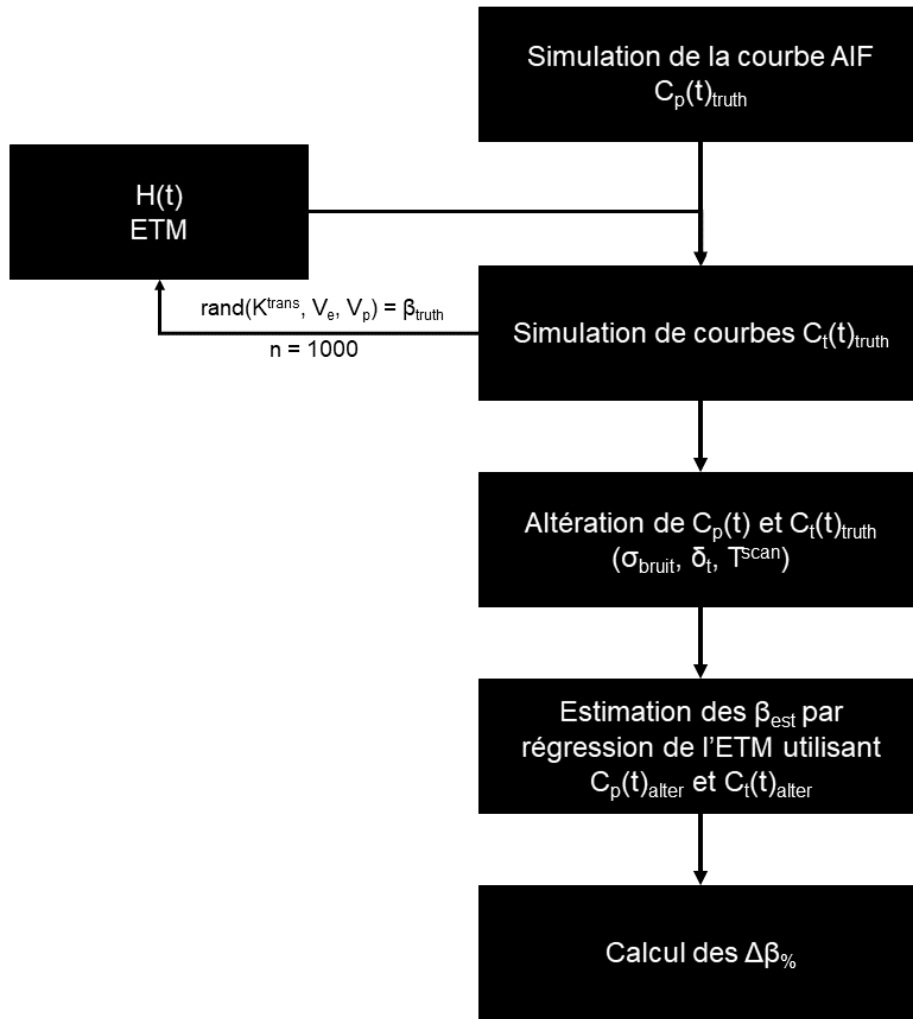


Figure 4-3 : Résumé schématique de la méthode de notre simulation. « rand » fait référence à la définition aléatoire des paramètres mentionnés entre parenthèse

Les deux premiers indicateurs extraits de ce banc de simulation ont été, la moyenne $\pm$ écart-type (SD^{41}) de l'ensemble des 1000 valeurs de $\Delta\beta_{\%}$. Ils sont représentés sous forme de courbes représentant l'erreur d'estimation moyenne $\pm$ SD en fonction de la valeur du facteur d'altération testé. Ces deux indicateurs vont nous permettre de déterminer la valeur de facteur d'altération limite au-dessus ou en dessous de laquelle les données sont trop altérées pour extraire avec justesse (moyenne) et précision (SD) chacun des paramètres de l'ETM. Pour cela, nous avons défini un seuil d'acceptation à 5% de moyenne $\pm$ SD de $\Delta\beta_{\%}$.

Le troisième indicateur que nous avons utilisé est la représentation des estimations des paramètres de l'ETM (β_{est}) sous forme de carte paramétrique. Cet indicateur permettra

⁴¹ SD = Standard Deviation

de rendre compte du spectre des valeurs de chacun des paramètres et des erreurs d'estimation en fonction de leur valeur initiale. Pour chaque facteur testé, 4 cartes des estimations de chacun des paramètres de l'ETM sont données en exemple en comparaison de la carte « *ground-truth* ». Chaque carte a une dimension de 32x31 représentant les 992 valeurs estimées correspondantes aux 992 premières valeurs prescrites, réparties en ordre croissant.

4.3. Résultats

4.3.1. Durée d'acquisition

Les valeurs des moyennes $\pm$ écart-type pour chacun des temps d'acquisition T^{scan} testés sur 1000 triplets de valeurs de paramètres sont présentées en Figure 4-4. On observe pour les quatre paramètres les plus fortes variations d'erreur d'estimation lorsque le temps d'acquisition est le plus court. Concernant V_e , de très fortes erreurs d'estimation moyennes ($2,10^3 - 9.96\%$) sont observées pour les temps d'acquisition les plus courts (20-60s). La durée d'acquisition minimale permettant une erreur d'estimation moyenne $\pm$ SD inférieure à 5% est observée à 120s ($-0,02 \pm 3,51\%$). On observe une diminution de la variation d'erreur d'estimation du V_e proportionnelle à l'allongement de la durée d'acquisition mais, accompagnée d'une légère sous-estimation inversement proportionnelle à la durée d'acquisition ($-0,72 \pm 1,36$ pour $T^{scan} = 300s$).

Ces résultats, sont également observables sur les cartes paramétriques d'estimation des paramètres β_{est} en Figure 4-7.a. Ces cartes permettent de visualiser une meilleure estimation de l'ensemble des valeurs testées pour les 4 paramètres avec l'augmentation de la durée d'acquisition T^{scan} , confirmant les résultats présentés en Figure 4-4. On peut observer également une plus grande variation de valeurs estimées de V_e pour les T^{scan} de 20s, 60s et également 120s en comparaison avec les autres paramètres.

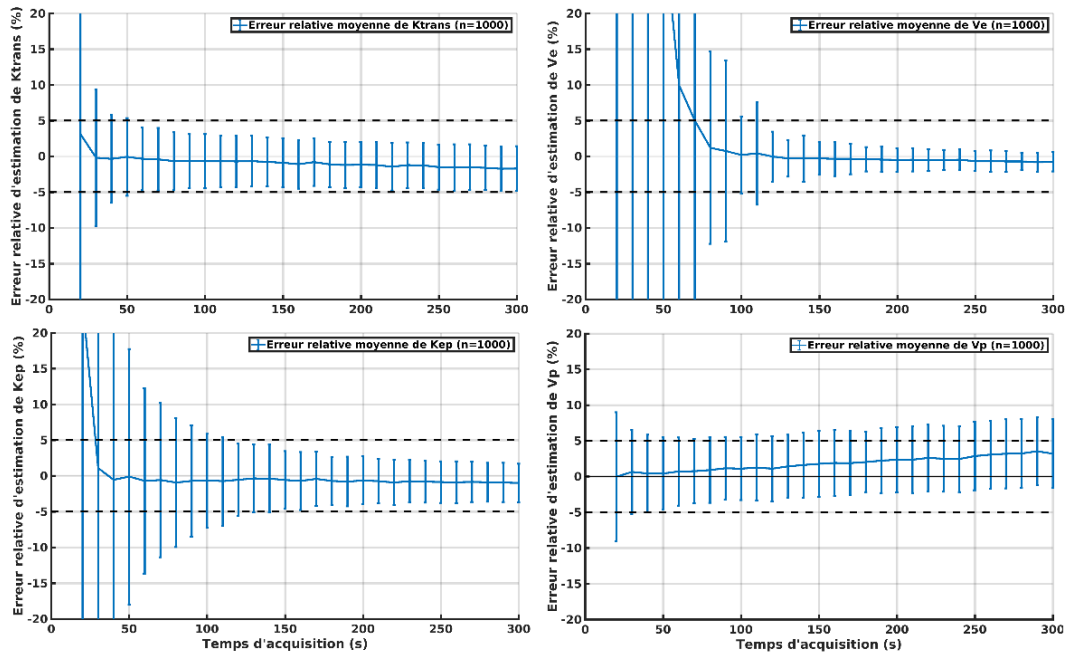


Figure 4-4 : Moyennes $\pm$ SD d'erreur d'estimation des paramètres de l'ETM en fonction de la durée d'acquisition.

4.3.2. Résolution temporelle

La moyenne $\pm$ SD des erreurs d'estimation des paramètres en fonction de la résolution temporelle d'échantillonnage (δt) des courbes tissulaires et de l'AIF sont représentées en Figure 4-5. Pour les 4 paramètres, on observe une augmentation des moyennes $\pm$ SD des erreurs relatives d'estimation avec l'augmentation de la période d'échantillonnage (*i.e.* diminution de la fréquence d'échantillonnage). Cependant, on observe plusieurs inflexions dans la variation des erreurs moyennes d'estimation même si, pour l'ensemble des 4 paramètres, on retrouve une moyenne $\pm$ SD supérieure à notre critère à partir d'un $\delta t=2s$ (K^{trans} : $0,7 \pm 6,4\%$; K^{ep} : $-0,5 \pm 18,6\%$; V_p : $0,2 \pm 6,7\%$; V_e : $23,9 \pm 359\%$). Concernant les erreurs d'estimations de V_e , on observe pour une résolution temporelle de $0,5s$ une moyenne des erreurs d'estimation égale à $0,5\% \pm 7,7\%$. Ces valeurs s'accroissant considérablement pour un $\delta t=1s$, $\Delta V_e\% = 6.5 \pm 154\%$. En observant la Figure 4-7.b, on constate que V_e est le paramètre le plus sensible à une dégradation de δt . De façon similaire aux estimations du V_e lors de l'ajout d'un haut niveau de bruit (cf paragraphe suivant), les estimations de V_e sont très éloignées des V_e prescrits. On observe également de plus grandes variations d'estimation de K^{ep} pour un δt dégradé, comparé à K^{trans} et V_p , spécialement pour les valeurs basses alors que ce sont les hautes valeurs de K^{trans} qui semblent le plus affectées par des erreurs d'estimations aboutissant à une sous-estimation.

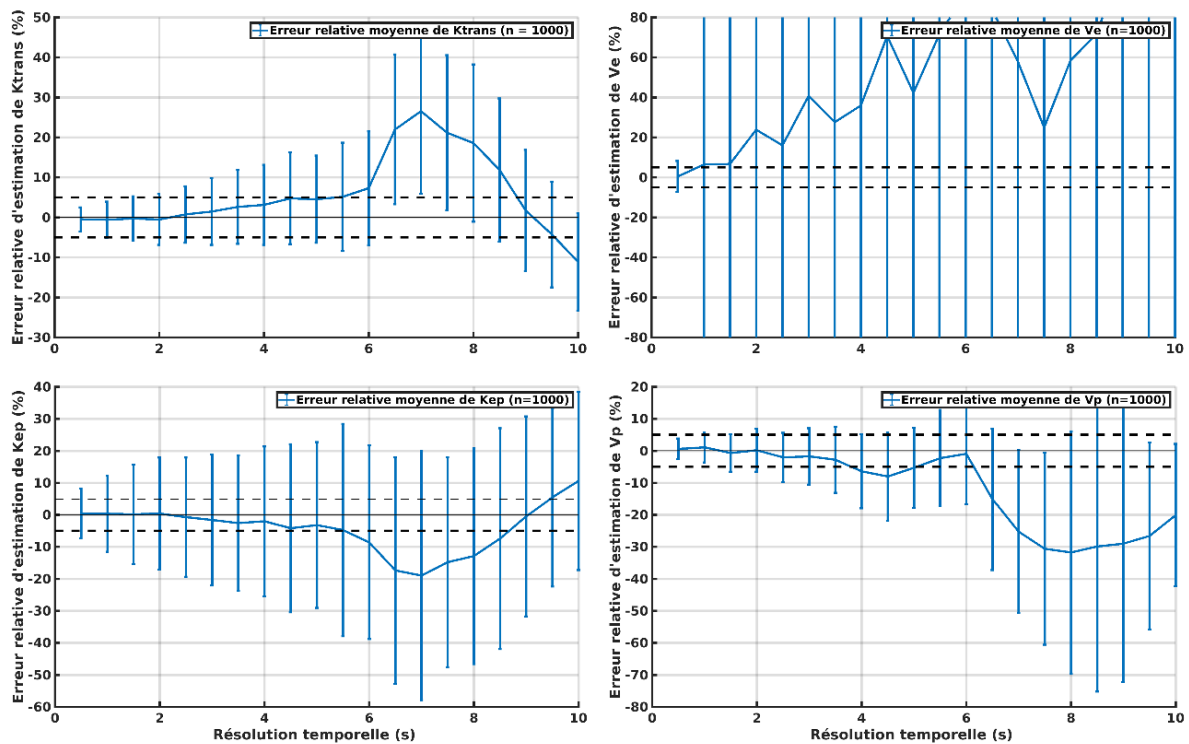


Figure 4-5 : Moyennes $\pm$ SD d'erreurs relatives d'estimation des paramètres de l'ETM en fonction de la résolution temporelle de l'échantillonnage des courbes tissulaires et de l'AIF

4.3.3. Bruit

La moyenne $\pm$ écart-type pour chacun des niveaux de bruit testés sur 1000 triplets de valeurs de paramètres est résumée en Figure 4-6. On observe une augmentation des erreurs relatives d'estimation des 4 paramètres proportionnellement à l'augmentation du niveau de bruit. K^{trans} et K^{ep} sont les paramètres dont les valeurs sont sous-estimées avec l'augmentation du bruit, en résulte une surestimation des erreurs de V_e . La valeur de V_p est également, en moyenne surestimée avec l'augmentation du niveau de bruit. Concernant V_e , on observe une moyenne $\pm$ SD dépassant le seuil de $\pm 5\%$ ($0,18 \pm 9,9$) pour un $\sigma_{\text{bruit}} = 0,05$ mM. Au-delà de $\sigma_{\text{bruit}} = 0,06$ mM, on observe de très grandes variations d'estimation de V_e avec des valeurs de SD $> 38\%$. Concernant les autres paramètres, la valeur de $\sigma_{\text{bruit}} = 0,04$ mM semble être la limite à partir de laquelle la moyenne ou l'écart type des erreurs d'estimations relatives dépasse le seuil fixé de 5% ($K^{\text{trans}} = -1,2 \pm 4,7$; $K^{\text{ep}} = -0,7 \pm 6,5$; $V_p : 2,6 \pm 6,3$).

La Figure 4-7.c confirme ces résultats avec une estimation de l'ensemble des valeurs de chacun des paramètres visuellement proches de la carte « *ground truth* » pour un $\sigma_{\text{bruit}} = 0,03$ mM. On constate également une moins bonne estimation des hautes valeurs de K^{trans} et K^{ep} avec l'augmentation du niveau de bruit conduisant à une sous-estimation de ces paramètres. Concernant V_e , les erreurs d'estimation de ce paramètre avec l'augmentation du niveau de bruit s'apparentent à un bruit de type « poivre et sel » avec donc, des écarts plus grands entre le V_e estimé et le V_e défini, confirmant les résultats présentés en Figure 4-6.

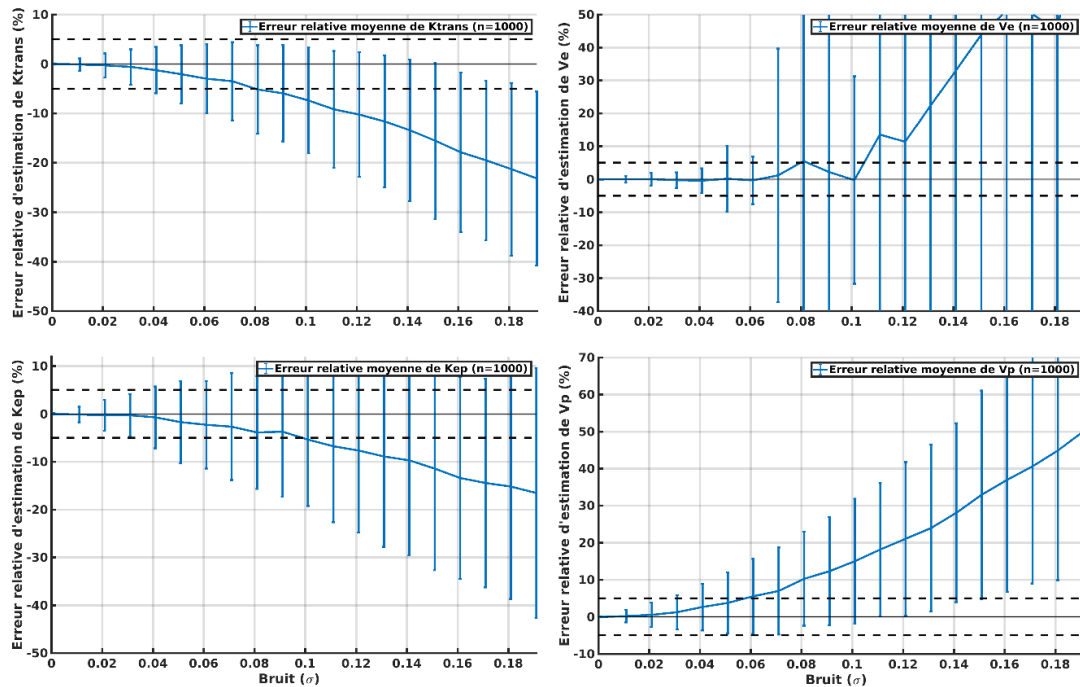


Figure 4-6 : Moyenne $\pm$ SD d'erreur d'estimation relative des paramètres de l'ETM en fonction du niveau de bruit ajouté aux courbes tissulaires et de l'AIF

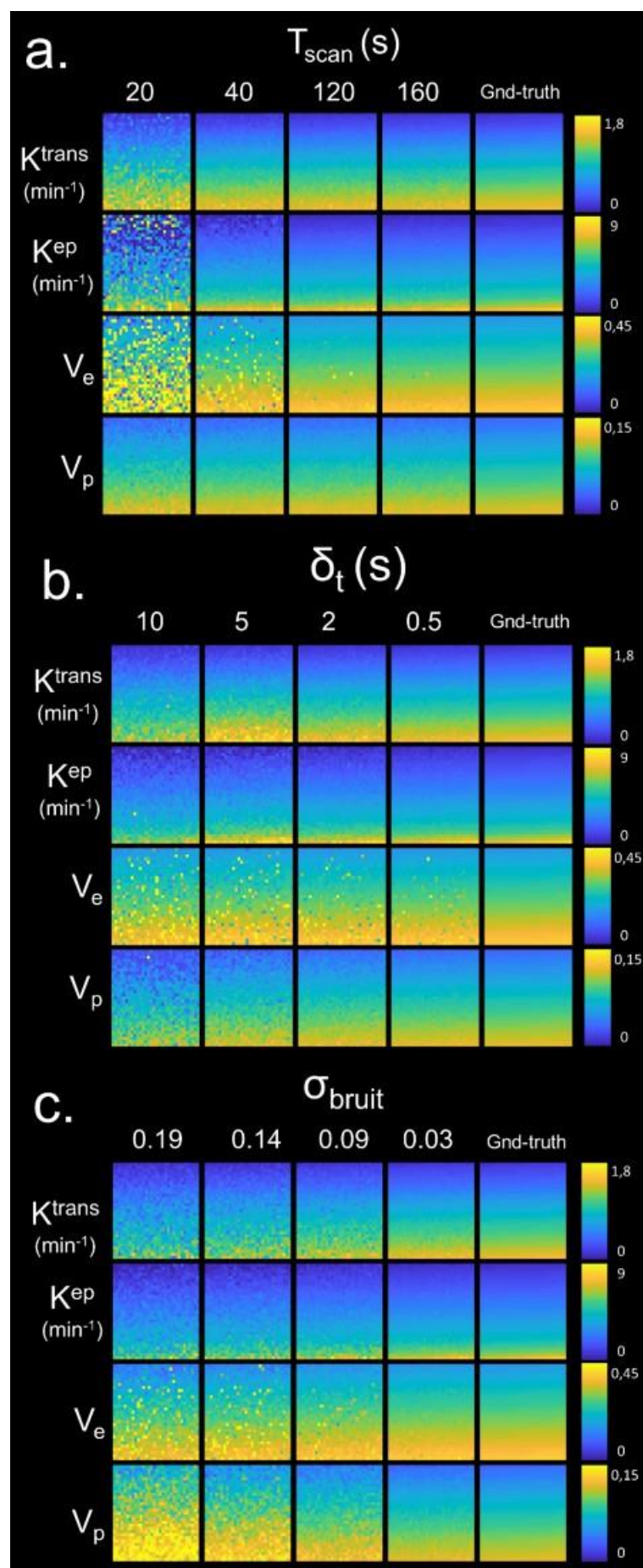


Figure 4-7: Cartes des valeurs de paramètres estimés (K^{trans} , K^{ep} , V_p et V_e) en fonction des trois facteurs testés : niveau de bruit, durée d'acquisition et fréquence d'échantillonnage des paramètres simulés.

4.4. Discussion

Cette étude de simulation avait pour but de nous aider à déterminer les paramètres d'acquisition garantissant une estimation juste et précise (*i.e.* moyenne $\pm$ SD de $\Delta\beta_{\%} < 5\%$) des paramètres de l'ETM. Nous avons étudié trois facteurs de dégradation de l'estimation des paramètres que sont : la durée d'acquisition, le niveau de bruit et la résolution temporelle d'échantillonnage.

Les résultats principaux de cette étude montrent une nette dégradation de la justesse mais surtout de la précision d'estimation des paramètres de l'ETM à mesure que : le niveau de bruit augmente, la résolution temporelle d'échantillonnage diminue et que la durée d'acquisition se raccourcit. Cette étude nous a permis de déterminer les valeurs seuils minimales de ces trois facteurs afin de garantir une estimation juste et précise des paramètres de l'ETM selon notre critère, V_e : $T_{min}^{scan} = 120s$; $\sigma_{bruit,min} = 0,3$ et $\delta_{t,min} = 0,5s$. Ces résultats sont en concordance avec d'autres études de simulation réalisées sur l'ETM. Pack et al. [149] ont étudié l'impact des erreurs d'estimation du V_e en fonction de la durée d'acquisition et ont déterminé une durée minimale d'acquisition de 30s et 90s pour garantir une estimation d'un V_e physiologique et pathologique, respectivement, avec moins de 5% d'erreur. Cependant, l'étude était limitée à uniquement deux ensembles de valeurs de K^{trans} , V_p , et K^{ep}/V_e définis comme physiologique ou pathologique. L'impact de la durée d'acquisition ainsi que la fréquence d'échantillonnage ont été étudiés par Aerts et al. [167] sur une plus grande plage de valeurs de paramètres de l'ETM. Ils ont pu définir une durée d'acquisition minimale de 2min et une fréquence d'échantillonnage 0,3s pour assurer une précision de mesure de haute valeur de K^{trans} (*i.e.* $> 0,5min^{-1}$). Ils reportent également le besoin d'une fréquence d'échantillonnage plus importante pour les plus basses valeurs de V_e . Ils déterminent une résolution temporelle minimale de 5s couplée à une durée d'acquisition comprise entre 2 et 7 min. Ces résultats sont similaires à ceux présentés dans les travaux de Lopata et al. [166] ou à d'autres études appliquées à d'autres organes et notamment le sein [103]–[105].

4.4.1. Durée d'acquisition

Nos résultats confirment la littérature en ce qui concerne la variation de la précision et de la justesse de mesure des paramètres de l'ETM en fonction de la durée d'acquisition. Les articles cités font également état d'une durée d'acquisition minimale de 120s pour la mesure fiable des paramètres V_e ou K^{trans} . Une nuance cependant peut être apportée sur la légère élévation des erreurs moyennes d'estimation avec une durée d'acquisition plus élevée. Aerts et collègues [167] rapportent qu'une durée d'acquisition supérieure à 7 min n'améliore pas de façon significative la précision ou la justesse de mesure. Dans notre étude, nous observons une augmentation des erreurs moyennes d'estimations de K^{trans} et V_p avec l'augmentation de la durée d'acquisition. Cette observation est également notable pour K^{ep} mais est très peu visible pour V_e même si une légère sous-estimation du paramètre est à reporter pour une durée d'acquisition excédant 230s. La méthode de régression choisie et ses conditions d'initialisation ont une influence sur l'estimation des paramètres finaux et peuvent conduire à faire converger la régression vers des minimas locaux. Une solution serait de produire un algorithme itératif avec pour chaque itération

une initialisation différente des paramètres et de conserver les paramètres issus de la régression produisant le meilleur coefficient de détermination : R^2 . Cette méthode rendrait l'algorithme plus robuste au prix d'un temps de traitement s'allongeant d'un coefficient égal au nombre d'itérations choisi.

4.4.2. Résolution temporelle

Nos résultats diffèrent légèrement concernant la résolution temporelle minimale pour l'estimation du V_e . Dans notre étude nous avons observé qu'une résolution temporelle de 1s conduisait déjà à une erreur moyenne de V_e égale à $6,5 \pm 154,1\%$ soit un écart-type de mesure bien supérieur à la littérature. La valeur extrêmement importante de SD de V_e provient du fait que V_e est calculé à partir des valeurs estimées de K^{trans} et K^{ep} . Ainsi, avec un $\Delta K^{\text{ep}}\% = -0,5 \pm 7,7\%$ et $\Delta K^{\text{trans}}\% = -0,6 \pm 4,5\%$, il est possible d'obtenir une combinaison de valeurs de $K^{\text{trans}}/K^{\text{ep}}$ aboutissant à des valeurs de V_e dépourvues de signification physique (*i.e.* $V_e > 1$). En ôtant de l'analyse les valeurs de $V_e > 1$ on obtient pour un $\delta_t = 1s$, $\Delta V_e\% = 0 \pm 4,3\%$. Il s'agit d'un effet du design de notre étude par l'attribution aléatoire de valeurs de paramètres de l'ETM sans *a priori* sur le sens physique ou physiologique de la combinaison des paramètres entre eux et du choix de la forme du modèle de l'ETM. On peut considérer le nombre d'estimations du V_e supérieur à 1 comme un indicateur de fiabilité de l'estimation du V_e (Figure 4-8).

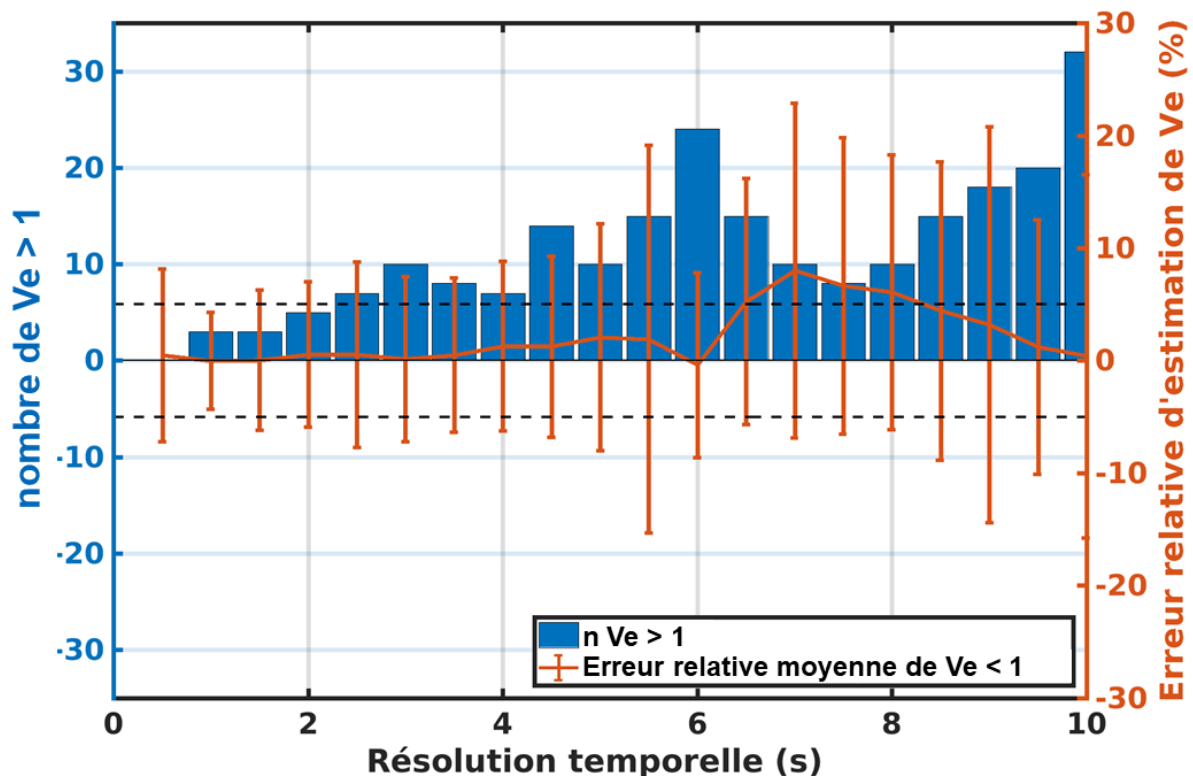


Figure 4-8: Nombre d'estimations du V_e hors limites physiques ($V_e > 1$) et erreur d'estimation du $V_e < 1$ en fonction de la résolution temporelle.

Enfin, l'application cardiaque de notre étude et l'acquisition dépendante du rythme cardiaque va conditionner fortement la résolution temporelle effective de l'acquisition. Le rythme cardiaque du patient (ou intervalle RR) est une variable importante qui varie fortement d'un patient à un autre (variabilité inter-patient) et qui peut également varier pendant l'examen (variabilité intra-patient). Cette contrainte spécifique à l'imagerie de perfusion cardiaque déjà discutée dans le Chapitre 2 impose une acquisition *single-shot* et donc l'utilisation de paramètres d'acquisition rendant possible la reconstruction d'une image par intervalle RR. En général, cet intervalle RR dépasse rarement 1s (le rythme cardiaque moyen variant entre 60 et 100 bpm soit un RR de 1000ms à 600ms) *a fortiori* dans la population de patients nécessitant un examen d'IRM cardiaque. Ainsi, dans le cas d'un intervalle RR de 1s et d'une acquisition *single-shot*, notre simulation permet d'attendre une estimation de V_e avec une erreur de $0 \pm 4,3\%$.

4.4.3. Bruit

Concernant l'impact du niveau de bruit sur l'estimation des paramètres nous observons, dans notre étude, une rapide sous-estimation des paramètres K^{trans} et K^{ep} alors que V_p est surestimé avec l'augmentation du niveau de bruit (à partir de 0,03 de SD). C'est une tendance non surprenante que l'on retrouve également dans la littérature mais sous forme d'étude du SNR ou CNR [182]–[184]. Dans notre étude nous avons choisi d'analyser l'impact du bruit sur les courbes de concentration tissulaire et non directement le *SNR* ou *CNR*. Cependant, bien que ces derniers soient plus parlants en termes d'analyse d'images, ils sont en fait équivalents dans leur analyse. Ainsi, une augmentation du niveau de bruit ajouté à un signal de magnitude inchangée aboutira à une diminution du *SNR* et du *CNR*. De façon similaire à la résolution temporelle de très fortes variations d'estimation de calcul du V_e sont observées pour un $\sigma_{\text{bruit}} > 0.06$. Ces fortes variations sont également imputables aux calculs de valeurs de V_e à partir de K^{trans} et K^{ep} aboutissant à l'estimation de $V_e > 1$. Notre étude de l'impact du bruit sur la précision et justesse d'estimation des paramètres de l'ETM montre l'importance des choix des paramètres de la séquence influant sur l'augmentation du bruit ou la diminution du niveau de signal capté par l'antenne.

4.5. Conclusion

Cette étude de simulation nous a permis de déterminer les valeurs limites de paramètres d'acquisition dynamiques afin de garantir des erreurs de justesse et de précision des paramètres de l'ETM ne dépassant pas 5%. Ainsi dans la suite de ce travail nous considérons la durée d'acquisition minimale T^{scan} à 120s et une résolution temporelle minimale à atteindre de 1s. Une réserve est émise sur les fluctuations de la résolution temporelle d'un examen à un autre en raison de la variation du rythme cardiaque des patients. Notre simulation nous permet de quantifier le niveau d'erreur d'estimation si ces conditions minimales ne sont pas respectées. Notre étude rappelle également l'impact du niveau de bruit sur l'estimation des paramètres de l'ETM. Ce niveau de bruit est directement lié aux paramètres d'acquisition permettant la réalisation d'une acquisition type *single-shot*. *i.e.* technique d'imagerie parallèle et facteur d'imagerie parallèle ainsi que fourrier partiel. Il est également lié aux paramètres intrinsèques de la séquence utilisée *i.e.* angle de bascule, TE/TR et TI. Il y a un équilibre entre rapidité d'acquisition et SNR/CNR qui a déjà été décrit en chapitre 2 et à travers la simulation du signal de la séquence utilisée, nous avons déterminé les ordres de grandeurs de ces paramètres. A la suite de cette étude de simulation nous sommes donc capables de donner les paramètres dynamiques requis pour l'analyse quantitative de rehaussement de contraste en IRM de perfusion cardiaque. Nous pouvons également, à partir des définitions données dans la sous-section 1.3.2 (traitant de la séquence FLASH et de la notion de *SNR*), et des résultats de cette étude sur l'impact de niveau de bruit, donner des valeurs de paramètres d'acquisition satisfaisant ces contraintes. Cependant, d'autres investigations décrites dans le chapitre suivant sont nécessaires pour confirmer ces paramètres d'acquisitions comme adéquats en termes de CNR et traitement du signal.

Tableau 10 : Paramètres d'acquisition recommandés pour un protocole d'acquisition DCE IRM cardiaque type écho de gradient SR Turbo FLASH à 3T

Paramètres dynamique		Paramètres séquence			
Temps d'acquisition (s)	Résolution temporelle (s)	FA (°)	TE/TR (ms)	TI (ms)	PAT (GRAPPA)
>120s	<1s	5-15	1/2	90<TI<110	2-3

- Chapitre 5 -

Quête de linéarité : Conversion du signal et mesure de l'AIF

Nous venons de définir dans le chapitre précédent les paramètres d'acquisition dynamique du signal lors de l'utilisation d'une séquence type SR-turbo FLASH qui constitue notre module d'acquisition DCE-IRM. Ces paramètres nous permettent d'échantillonner le rehaussement de signal sur une coupe donnée et aboutissent à l'obtention d'une série d'images telle que représentée en Figure 2-21, p.71. Ce chapitre a pour but de présenter l'étape de conversion du signal mesuré en concentration d'agent de contraste indispensable à l'obtention des paramètres quantitatifs issus de l'IRM de perfusion

5.1. Introduction

Analogiquement à de nombreux travaux de modélisation de phénomènes physiques, la recherche d'une relation liant la valeur du signal mesuré et la concentration d'agent de contraste est à la base des concepts et travaux présentés dans ce chapitre. Si la valeur du signal et la valeur de la concentration en AC ([AC]) évoluent linéairement pour les faibles [AC], cette relation devient de moins en moins linéaire et plus difficile à établir à mesure que la concentration en AC augmente (Figure 5-1)[185].

5.1.1. Problématiques

Ce comportement complexifie la conversion du signal, en particulier dans le compartiment vasculaire (*i.e.* quantification de l'AIF) où les concentrations sont les plus élevées. La conversion du signal est une étape commune à l'analyse DCE IRM, quel que soit l'organe, et représente une des étapes les plus critiques. En effet, les erreurs d'estimation des hautes valeurs de concentration d'AC liées à des phénomènes de saturation du signal vont conduire à l'obtention d'une AIF « saturée » ou « écimée » c'est-à-dire une sous-estimation de son pic de rehaussement. Or, la sous-estimation du pic de rehaussement de l'AIF aboutit à des erreurs d'estimation des paramètres DCE tels que K^{trans} ou V_p s'agissant du modèle de Tofts [186], [187] (*c.f.* simulation d'erreurs d'estimation du pic d'AIF en ANNEXE). On attribue l'effet de saturation du signal à la fois aux paramètres d'acquisition de la séquence [188] *e.g.* α , TE, TR, TS (pour les séquences avec une préparation de l'aimantation au moyen d'impulsion de saturation), aux effets de T_1 (dépendant du TR/TS) ainsi que de T_2^* (dépendant du TE) [185], [187, p. 2]. Il est donc nécessaire d'adapter les paramètres de la séquence et/ou de l'injection afin de mesurer le plus *justement* possible le rehaussement vasculaire *i.e.* l'AIF avec le meilleur $SNR | CNR$ possible (*c.f.* 1.3.2.ii).

Classiquement, la conversion consiste en une mesure du T_1 avant injection (T_{10}) du tissu considéré, la conversion du signal dynamique en valeurs de T_1 puis en valeurs de concentration en AC (Figure 5-6.A).). Cependant, cette méthode ne permet pas, à elle seule, de garantir une conversion juste du signal de l'AIF et des solutions ont été proposées pour y remédier. A ce jour, on peut regrouper les méthodologies de conversion du signal pour une analyse de la perfusion myocardique (ou DCE myocardique) en trois stratégies : i) conversion du signal en concentration d'agent de contraste sans hypothèse de linéarité, ii) conversion du signal par normalisation avec le signal de base et iii) conversion par normalisation du signal pondéré T_1 par un signal pondéré DP. Ces processus ne consistent pas seulement à convertir le signal en concentration d'agent de contraste mais incorporent également les prétraitements nécessaires à l'étape de conversion.

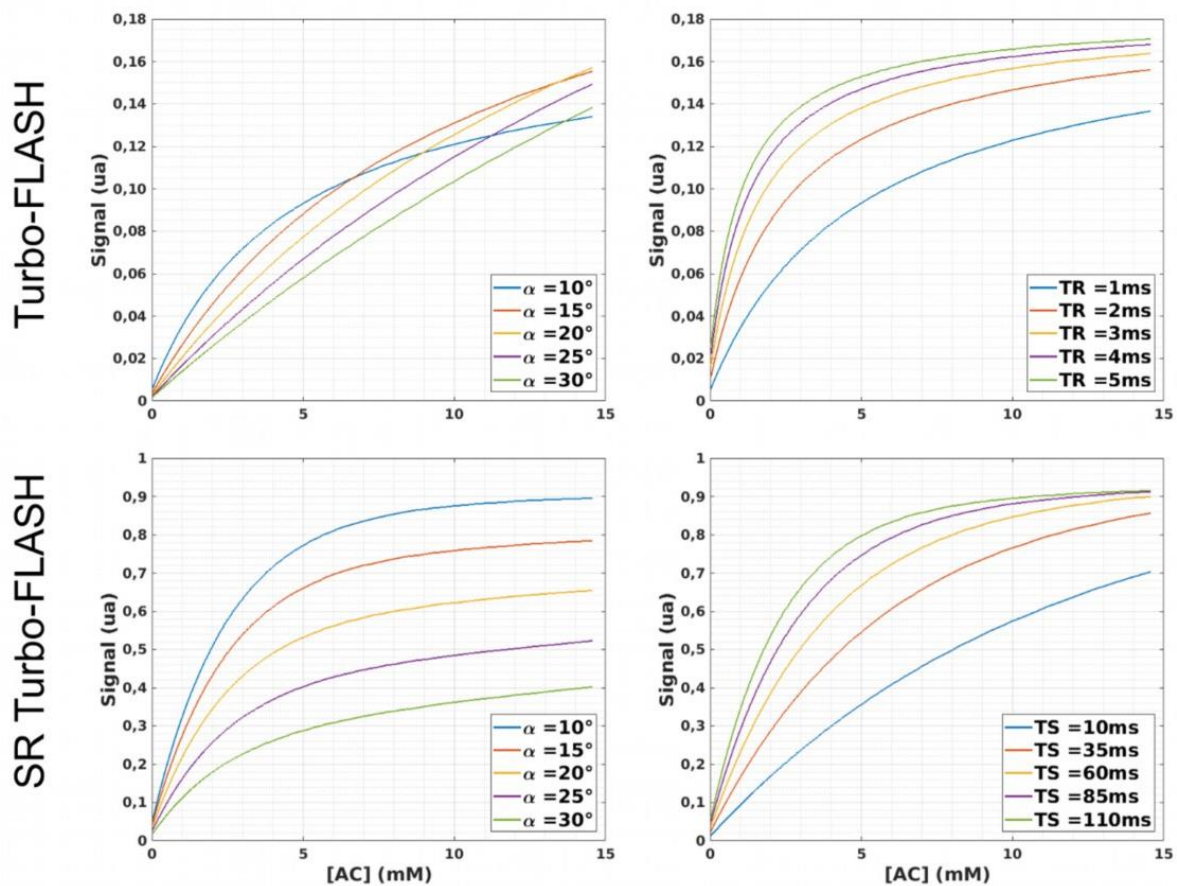


Figure 5-1: Simulation du signal Turbo-FLASH et SR Turbo-FLASH en fonction de valeurs de concentration en AC. Pour Turbo-FLASH : à gauche, le TR choisi est de 1ms ; à droite, l'angle choisi est l'angle de Ernst calculé dans le - chapitre 1-, sous-section 1.3.2.i, p27 : $10,5^\circ$. Pour SR Turbo-FLASH : à gauche, TR=1ms et TS = 110ms ; à droite, alpha = 10° et TR = 1ms, nombre de lignes acquises avant le centre de l'espace k est $n = 10$ dans les deux cas. On constate une perte de linéarité à mesure que la concentration en AC augmente dans tous les cas. Cette perte de linéarité est dépendante du TR et de l'angle de bascule α pour Turbo-FLASH. Elle dépend de α et fortement du TS pour SR-Turbo-FLASH. On note également que l'angle de Ernst ($10,5^\circ$) n'est pas la valeur de d'angle de bascule la plus adaptée pour assurer une linéarité entre signal et [AC], il y a donc un compromis à trouver entre SNR/CNR et linéarité du signal.

5.1.2. Conversion absolue par calcul du T_1 puis de [AC]

Il s'agit de la méthode classique de conversion du signal en concentration d'agent de contraste et elle ne nécessite pas de protocole d'acquisition ou de séquences spéciales. Elle est réalisée en deux étapes : 1/ Conversion du signal mesuré en T_1 via l'équation du signal de la séquence, dans notre cas il s'agit de l'équation 1.25 décrite en 1.3.2.i. 2/ Conversion du T_1 en concentration d'agent de contraste via l'équation 1.27. décrite en 1.3.3. Dans cette équation, la valeur de la relaxivité de l'agent de contraste et la valeur du T_1 natif (T_{10}) sont des valeurs connues (*c.f.* 5.4.1. sur la relaxivité). Il est donc possible en connaissant la valeur du T_1 à un instant t de déterminer la valeur de concentration en agent de contraste [AC] à ce même instant. Comme nous venons de le voir (Figure 5-1), cette technique ne permet pas de convertir de façon linéaire le signal mesuré pour les hautes valeurs de concentration d'AC. De plus, sans correction apportée, la mesure aboutira à une saturation du signal et des effets de T_2^* qui conduiront à une sous-estimation du pic d'AIF lors de la conversion en concentration d'AC et *in fine* à une erreur de mesure des paramètres pharmacocinétiques. En suivant cette méthode, Jerosch-Herold et al. ont rapporté une sous-estimation du pic d'AIF estimé à 26% pour une concentration de 3 mmol/l [33] ($\alpha=18^\circ$, $TD = 10\text{ms}$, $N^{42} = 60-90$, $TR/TE= 2.2/1.2\text{ms}$). Le même auteur rappelle également qu'une sous-estimation de près de 30% du pic d'AIF conduit à une sous-estimation quasi équivalente des paramètres de perfusion [138]. Cette méthode est donc la plus directe mais comporte 2 obstacles majeurs à relever : 1/ l'acquisition d'une carte T_1 avant injection impliquant ainsi une étape de recalage supplémentaire entre cette dernière et les acquisitions DCE et 2/ l'implémentation d'une méthode de correction du pic d'AIF de sorte à garantir une estimation des paramètres pharmacocinétiques la moins biaisée possible. Cette méthodologie de conversion du signal est schématisée en Figure 5-6.A.

⁴² N = nombre de lignes d'encodage de phase

5.1.3. Conversion relative par normalisation du signal de *baseline* S_0

Il s'agit d'une méthode reposant sur l'hypothèse de linéarité entre signal et concentration d'AC. La méthode présentée notamment par Ingrisch et Sourbon en 2013 [189] consiste à normaliser le signal par le signal de base avant injection tel que :

$$C(t) = \frac{R_{10}}{r_1} \frac{S(t) - S_0}{S_0} \quad (5.1)$$

Avec $R_{10} = 1/T_{10}$ et S_0 le signal avant injection. Biglands et al. en 2015[190], démontrent dans l'annexe de leur article que la conversion du signal en concentration d'agent de contraste peut être réalisée en partant du T_{10} sanguin sans *a priori* sur le T_1 du myocarde. Ce qui aboutit à :

$$C(t) = \frac{R_{10,sang}}{r_1} \frac{S(t) - S(0)}{S_{sang}(0)} \quad (5.2)$$

Cette adaptation permet de se passer d'une étape de recalage entre la carte de T_{10} et la série d'images DCE et de ne mesurer uniquement que la valeur de T_1 du sang. Cependant, afin de respecter l'hypothèse de linéarité entre le signal mesuré et la concentration d'agent de contraste, cette méthode nécessite le recours à 2 injections en bolus de doses différentes, le « *dual bolus* » ou « injection duale ».

5.1.3.i. Dual bolus

Ce protocole d'acquisition a été proposé par Christian et al. en 2004 [191] puis appliqué sur l'Homme pour la première fois en 2006 par Hsu et al. [143] et enfin comparé à un protocole simple bolus en 2008 [192] sur une population canine. Il consiste à précéder l'injection d'un bolus de concentration usuelle par l'injection d'un bolus d'une concentration moins élevé d'un facteur connu (typiquement d'un facteur 10 ou 20). On obtient alors successivement deux dynamiques de signal dont la première sera exploitée pour extraire l'AIF et la deuxième dynamique pour l'extraction des courbes tissulaires (Figure 5-2, [143]).

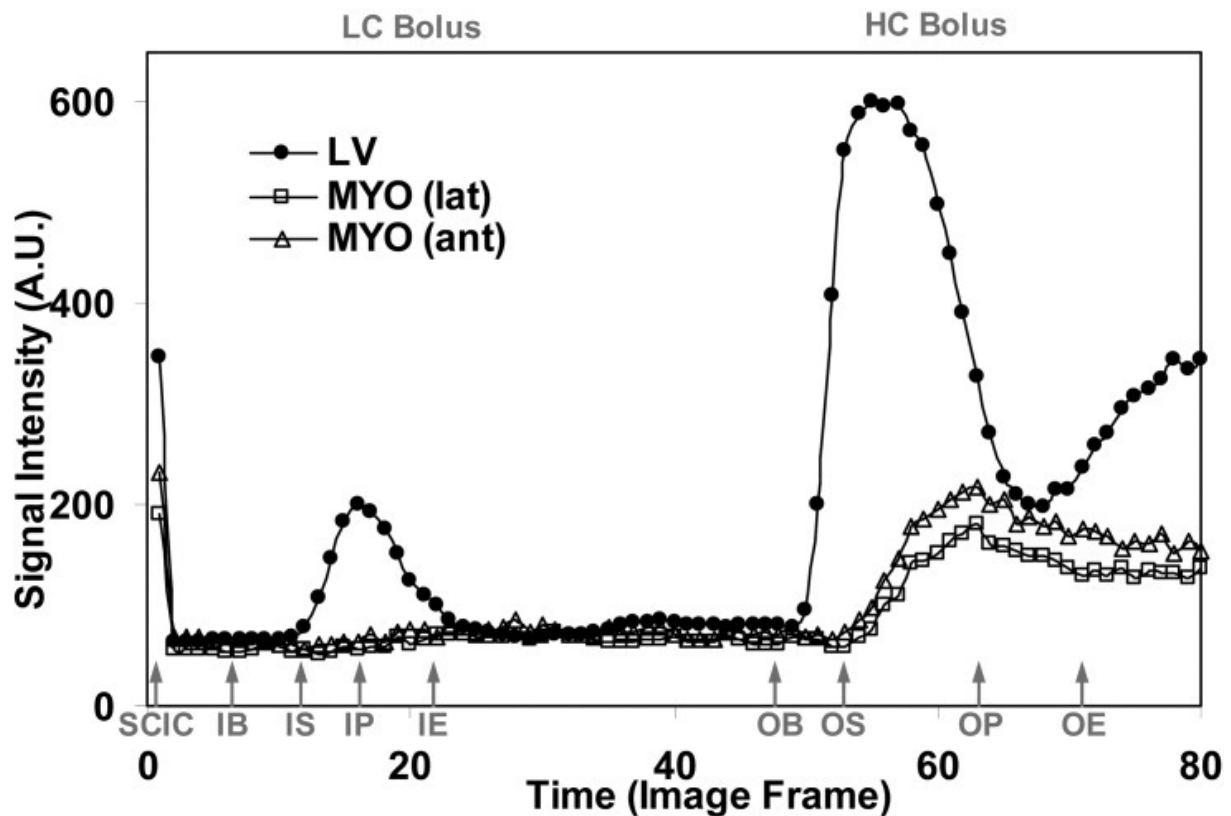


Figure 5-2: Exemple de rehaussement obtenu lors d'un protocole dual bolus (issue de Hsu et al., *JMRI*, 2006). La première partie de la dynamique (LC bolus) est obtenue après injection d'un bolus faiblement concentré, ici de 0,005 mmol/kg et est utilisée pour l'extraction de l'AIF. La deuxième partie obtenue après injection d'un bolus fortement concentré, ici à 0,1 mmol/kg (HC bolus) est utilisée pour l'extraction du signal tissulaire. La courbe de rehaussement vasculaire mesurée lors du 1^{er} bolus est remise à l'échelle d'un facteur dépendant directement du facteur d'échelle entre le premier bolus faiblement concentré (LC bolus) et le deuxième bolus fortement concentré (HC bolus), ici un facteur 20.

La courbe de rehaussement vasculaire mesurée après injection du bolus faiblement concentré est ensuite remise à l'échelle par le même facteur d'échelle liant les concentrations des deux bolus. L'injection d'un bolus de plus faible concentration permet de diminuer la concentration maximale d'agent de contraste dans le compartiment vasculaire et donc de diminuer les effets de saturation du signal de l'AIF et les effets de T_2^* rencontrés lors de l'injection d'un bolus « complet ».

L'avantage de ce protocole est sa stratégie directe consistant à éviter d'atteindre des concentrations trop importantes pour l'analyse du rehaussement vasculaire ce qui supprime l'origine du phénomène de saturation du signal. Son inconvénient majeur est le recours à 2 injections qui nécessite un protocole et du matériel spécifique. Même si des protocoles d'acquisition *dual bolus* ont été publiés, dont celui de Ishida et collègues en 2011[193], il reste néanmoins plus complexe à mettre en place qu'une technique simple bolus.

*
**

La technique dual bolus permet donc d'assurer une relation linéaire entre signal mesuré et concentration d'agent de contraste permettant une estimation plus juste de l'AIF. Utilisée conjointement avec la technique de conversion du signal par normalisation du signal de base et une carte de T_{10} pour la mesure du T_{10} du sang, ce processus complet permet l'utilisation de modèles pharmacocinétiques pour l'extraction de paramètres de perméabilité ou de perfusion (Figure 5-6.B). Ce type de processus a été utilisé dernièrement par Scannell et al. [194] dans l'étude d'une méthode Bayésienne d'estimation des paramètres de perfusion. Ces deux techniques ne sont pas systématiquement concomitantes et il est ainsi possible de trouver dans la littérature l'utilisation d'un protocole d'acquisition *dual bolus* couplé à une conversion du signal par modélisation (*LUT*), sans passer par le T_1 . Ce type de processus (*dual-bolus* + *LUT*) est notamment utilisé dans le travail sur la première application du *dual bolus* chez l'Homme de Hsu et al. en 2006, [143] se servant de la méthode de Sekihara [195] pour la modélisation du signal.

5.1.4. Modélisation du signal et normalisation DP

Enfin la troisième méthode de conversion du signal consiste à modéliser le signal afin de créer une table de conversion entre signal acquis et concentration d'agent de contraste. La première étape consiste à modéliser le signal d'une acquisition écho de gradient accélérée et préparée par une impulsion de saturation pondérée T_1 telle que décrite par l'équation 5.3, puis de normaliser ce signal par le même type d'acquisition sans préparation et pondérée en DP. Proposé par Cernicanu et Alex en 2006 [196], la normalisation de l'acquisition pondérée T_1 par une acquisition pondérée DP aura pour effet de simplifier l'équation en supprimant le terme d'échelle ΔM_0 lié au gain et aux inhomogénéités d'antenne communs aux deux acquisitions. On aura alors :

$$S(T_1, TR, TD, n) = \frac{S_{T_1}}{S_{DP}} = \frac{\Delta M_0 \left[\left(1 - e^{\left(\frac{-TD}{T_1} \right)} \right) a_{T_1}^{n-1} + (1-b) \frac{1-a_{T_1}^{n-1}}{1-a_{T_1}} \right]}{\Delta M_0 \left[a_{DP}^{n-1} + (1-b) \frac{1-a_{DP}^{n-1}}{1-a_{DP}} \right]}$$

$$a_{T_1} = b \cdot \cos(\alpha_{T_1}), \quad a_{DP} = b \cdot \cos(\alpha_{DP}) \quad \text{et} \quad b = e^{\left(\frac{TR}{T_1} \right)} \quad (5.3)$$

Cette équation permet donc, en connaissant les autres termes de l'équation (paramètres d'acquisition), de calculer en une seule mesure la valeur du T_1 . Enfin la concentration en agent de contraste est calculée à partir de l'équation 1.27. Dans ce cas le T_{10} correspond à la moyenne du T_1 calculé des signaux de la ligne de base. Ces deux étapes peuvent être combinées en une seule étape de conversion à l'aide de la création d'une table de conversion (*LUT*) comme illustré en Figure 5-3. Cette table de conversion est généralement créée à partir de données *in vitro* i.e. d'un fantôme constitué de plusieurs solutions à différentes concentrations en gadolinium. Si la modélisation *in vitro* d'une relation non linéaire entre signal et concentration d'AC est robuste, la conversion de signal issue de données *in vivo* soumis à plus de bruits thermiques et physiologiques l'est beaucoup moins. Comme définie précédemment, la relation au début linéaire entre signal et concentration d'agent de contraste va s'atténuer à mesure que la concentration en [AC] augmente, ceci biaisant l'échantillonnage de l'AIF.

On peut donc définir une gamme dynamique (*dynamic range*)⁴³ d'une séquence définie par ses paramètres d'acquisition pour lesquels la relation est linéaire. Au-delà du *dynamic range*, on observera un phénomène de saturation du signal. La gamme dynamique étant dépendante des paramètres d'acquisition et notamment du TS (Figure 5-1) il est donc possible de l'augmenter en diminuant la valeur du TS. Ceci permettra de convertir le signal provenant de plus grandes valeurs de concentration de gadolinium et *in fine* d'échantillonner plus justement l'AIF.

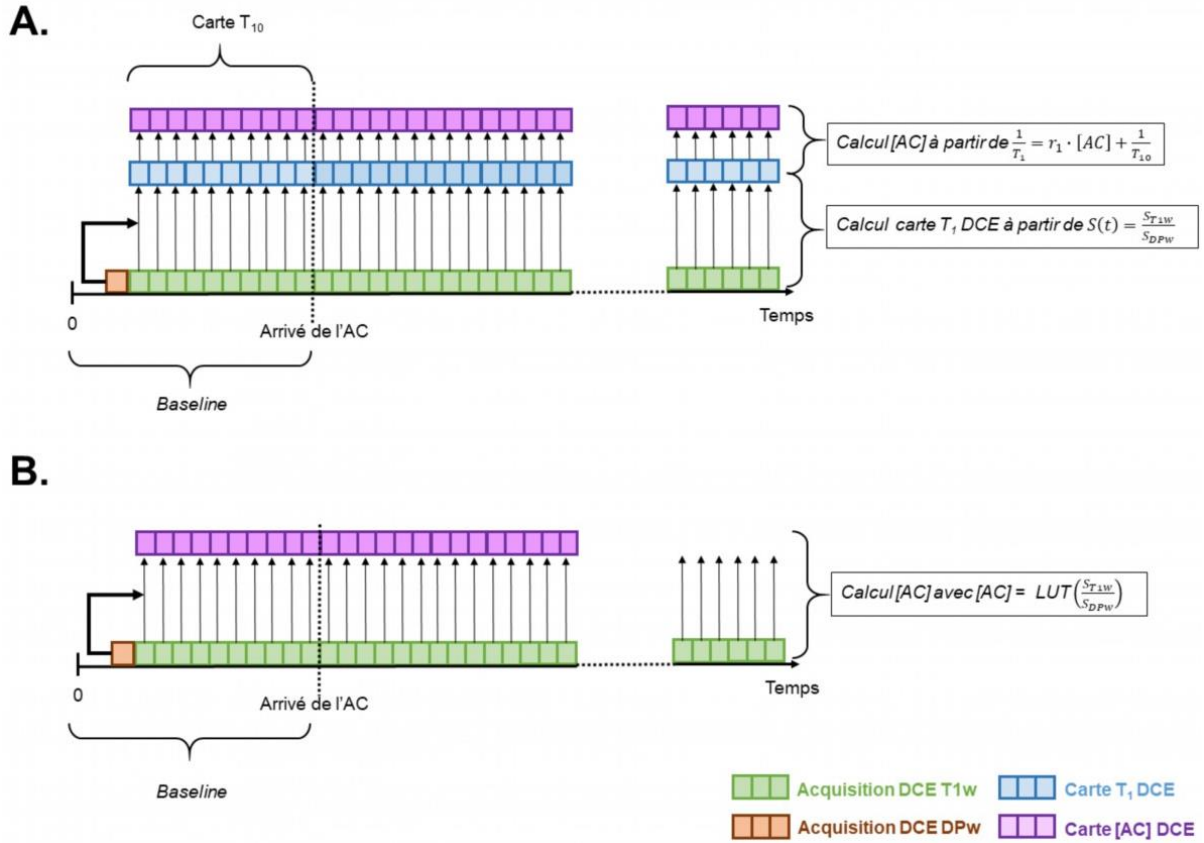


Figure 5-3: Schéma d'acquisition DCE $DP_w + T_{1w}$ pour le calcul de la concentration en agent de contraste via calcul du T_1 (A) ou via l'utilisation d'une LUT calculée sur données *in vitro*

⁴³ Gamme dynamique : définie comme le ratio entre la plus grande et la plus petite valeur pour lesquelles un système est défini, dans notre cas pour lesquelles une relation linéaire existe entre SI et [CA].

5.1.4.i. Dual Sequence

En 2004, Gatehouse et al. [197] proposent un protocole d'acquisition duale *i.e.* deux TS pour l'IRM de perfusion cardiaque qui sera repris et amélioré par la suite [198], [199]. Ce protocole consiste à réaliser dans un seul intervalle RR, une acquisition basse résolution et TS faible, dédiée à l'extraction de l'AIF, puis une acquisition haute résolution et TS plus long pour l'extraction des courbes tissulaires (Figure 5-4, issue de Kellman et al., JCMR, 2017 [152]).

L'avantage d'un protocole d'acquisition *dual-sequence* est qu'il ne nécessite qu'une injection contrairement au protocole *dual-bolus*. De plus, elle est virtuellement non consommatrice de temps d'acquisition supplémentaire puisque l'acquisition basse résolution est réalisée en amont de l'acquisition haute résolution dans le même intervalle RR. Dans le protocole présenté en Figure 5-4, Kellman et al. démontrent la possibilité de réaliser 3 coupes DCE haute résolution suivant l'acquisition basse résolution pour l'échantillonnage de l'AIF permettant ainsi une couverture du VG de sa partie basale à apicale.

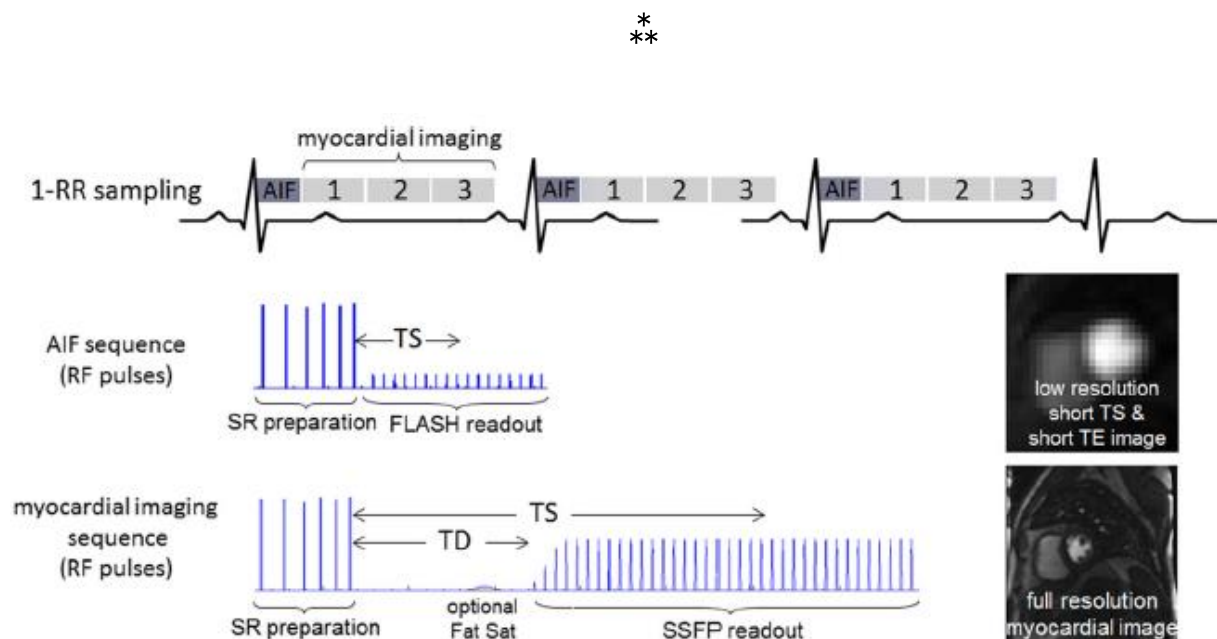


Figure 5-4: Exemple de protocole dual saturation ou dual sequence (issue de Kellman et al, JCMR, 2017)

En alliant ce protocole d'acquisition avec la normalisation du signal par des cartes DP acquises pour chacune des séries (basse résolution et haute résolution), on peut calculer une table de conversion dédiée à la conversion du signal vasculaire qui servira à estimer l'AIF et une table de conversion dédiée à la conversion du signal myocardique qui servira à estimer les courbes de concentrations tissulaires (Figure 5-5, issue de Kim et Axel, 2006,[199]).

Ce type de processus (*Dual-Sequence* + normalisation DP + *LUT*), représenté en Figure 5-6. C a plusieurs avantages. Premièrement il permet une acquisition en un RR de l'AIF et de la perfusion tissulaire en haute résolution. La normalisation DP offre l'avantage d'un calcul du T_1 sans besoin d'acquisition de carte T_{10} séparée du reste de l'acquisition DCE. Elle permet également de supprimer les inhomogénéités d'antenne. Enfin le calcul au préalable d'une LUT permet une conversion directe du signal en [CA]. En revanche, ce processus reste sensible aux effets de T_2^* lors de l'acquisition de l'AIF contrairement au protocole *dual-bolus*. Il est possible de minimiser ces effets en choisissant un TE le plus petit possible ($TE \ll T_2^*$) et de les corriger en réalisant l'acquisition de deux échos.

Une autre difficulté relevée par l'utilisation d'une acquisition à TS très faible et l'utilisation d'une *LUT* calculée in vitro est la nécessité de réaliser une impulsion de saturation homogène. Une impulsion de saturation inhomogène conduira localement à conserver une magnétisation résiduelle qui biaisera le signal mesuré. L'utilisation d'impulsions adiabatiques comme BIR-4 [200] pourrait garantir un excellent niveau d'homogénéité mais leur utilisation est peu recommandée à très haut champ, comme à 3T, en raison de leur haut taux d'absorption spécifique (SAR^{44}). Classiquement une préparation de saturation composée de 6 impulsions est choisie [152]. Enfin la majeure limitation de cette technique est qu'elle requiert une séquence particulière que tous les constructeurs ne proposent pas systématiquement. Il n'est donc pas possible de réaliser ce protocole sans posséder cette séquence spécifique.

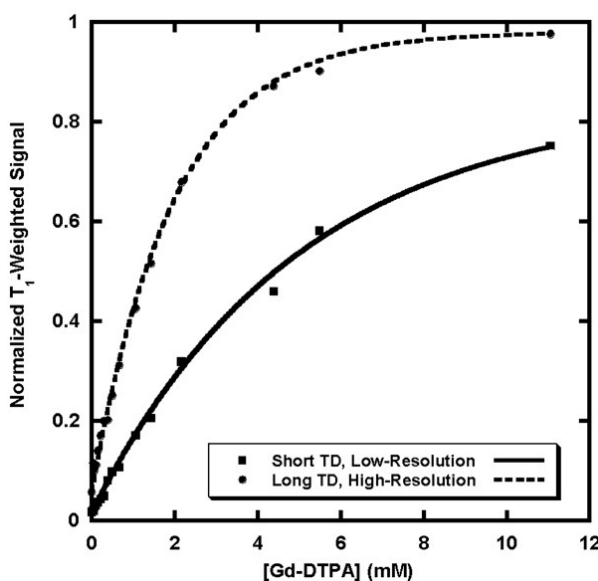


Figure 5-5: Exemple de *LUT* de conversion du signal normalisé en [CA]. La ligne en pointillée représente la *LUT* pour l'acquisition haute résolution et long TS (TD). La ligne pleine représente la *LUT* pour la conversion du signal provenant de l'acquisition basse résolution et petit TS. (Issue de Kim et Axel, 2006, JMRI)

⁴⁴ *SAR* : Specific Absorption Rate

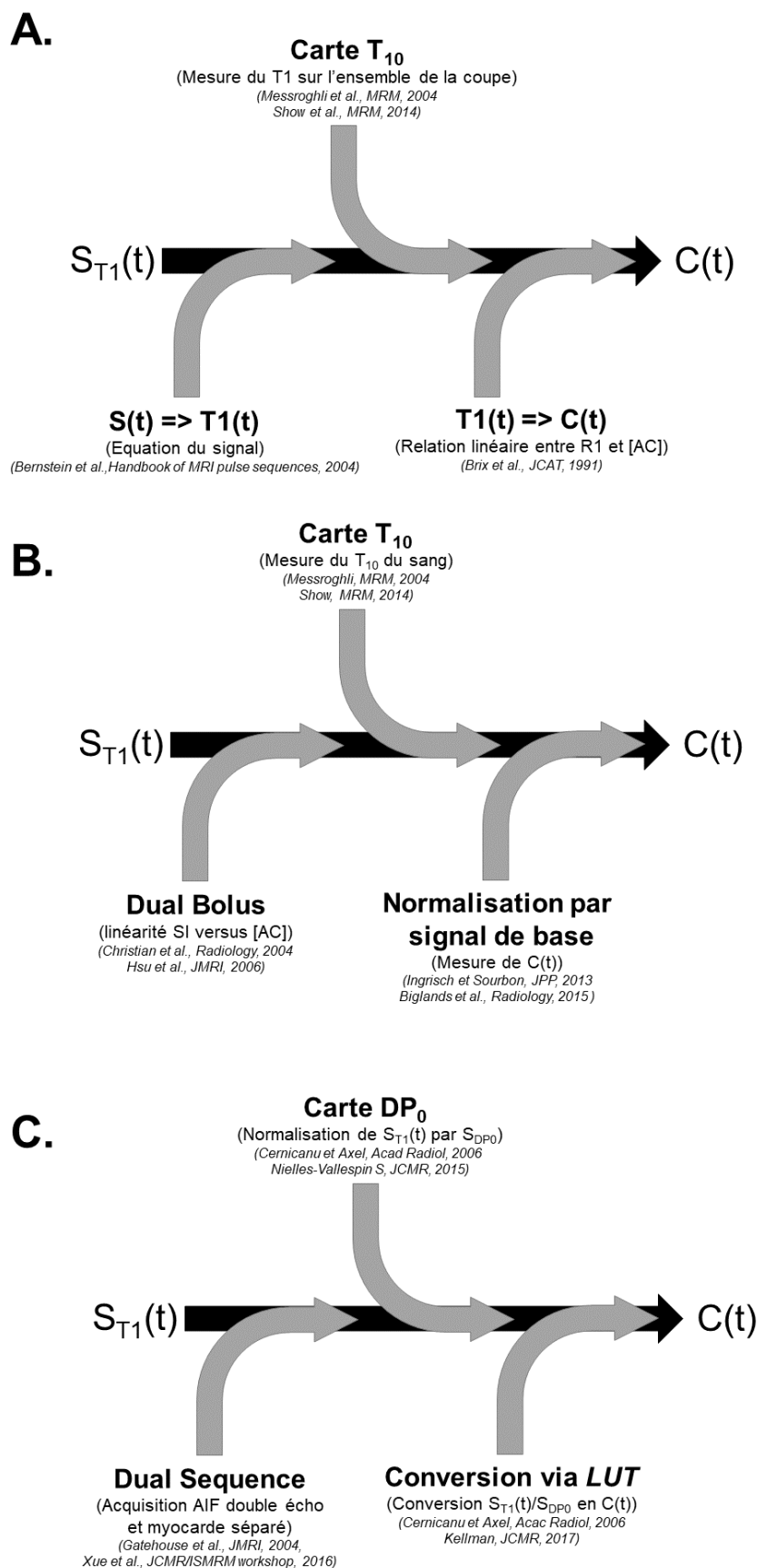


Figure 5-6 : Représentation schématique des trois méthodes complètes de conversion du signal proposé dans la littérature.

A. Il s'agit de la méthode classique que nous avons utilisée dans les travaux présentés dans ce manuscrit. Le signal est d'abord converti en valeur de T_1 (ou R_1) via l'équation du signal de la séquence utilisé, puis en $[CA]$ via l'équation 1.26

B. La méthode alliant l'utilisation d'une acquisition double injection ou (dual bolus) avec la conversion du signal directement en concentration d'AC par normalisation du signal par le signal de base. Le dual bolus permet de garantir une relation linéaire entre le signal mesuré et la concentration en AC pour la mesure de l'AIF (faible bolus) et du myocarde (bolus complet). Cette technique nécessite la connaissance du T_{10} du sang, le plus souvent mesuré via une carte T_1 réalisé avant injection.

C. La méthode utilisant une double acquisition (dual sequence) incluant une normalisation du signal par carte DP et complété par l'utilisation d'une LUT pour la conversion du rapport de signal en concentration d'AC. La dual sequence permet l'acquisition séparée du rehaussement vasculaire pour la mesure de l'AIF sans saturation du signal et de l'acquisition du rehaussement dans le myocarde. La normalisation par carte DP permet la correction des inhomogénéités d'antennes et la conversion du signal en T_1 puis $[CA]$ via une LUT dédié à l'AIF et une autre dédié au myocarde.

5.1.5. Objectifs

Cette longue partie introductive nous a permis de poser la principale problématique rencontrée lors de la conversion du signal en concentration d'AC : la conversion du signal provenant de la partie vasculaire, *i.e.* l'AIF. L'état de l'art établi ici nous permet d'identifier 3 méthodes de conversion du signal qui possèdent chacune leurs avantages et inconvénients (résumé dans le Tableau 11).

Le protocole d'acquisition *Dual-Sequence* nous semblait être la meilleure solution pour l'échantillonnage de l'AIF sans avoir recours à de multiples injections, cependant nous n'étions pas en mesure de réaliser ce type de protocole nécessitant une séquence spécifique. Nous avons donc réalisé l'étape de conversion du signal en utilisant une séquence SR-turbo FLASH sans protocole adapté à l'échantillonnage de l'AIF. Le premier objectif des travaux présentés dans ce chapitre a été de déterminer la gamme dynamique et le seuil de saturation de la séquence SR-turbo FLASH que nous utiliserons ultérieurement pour des examens cliniques. Ceux-ci nécessiteront donc une étape de correction de l'AIF *a posteriori*. Une séquence prototype de type *dual-sequence* nous a été fournie par le constructeur de notre IRM à la fin de cette thèse et nous avons pu réaliser quelques acquisitions tests. Les objectifs principaux de ce chapitre consacré à la conversion du signal sont donc :

- La caractérisation d'une séquence SR-FLASH utilisée en clinique pour réaliser la conversion du signal en concentration d'agent de contraste.
- La conception d'un algorithme de correction de l'échantillonnage de l'AIF.

Tableau 11 : Résumé des méthodes de conversion du signal en concentration d'agent de contraste issue de la littérature. On notera la possibilité d'utiliser une séquence double écho pour l'acquisition de l'AIF en dual-sequence afin de pouvoir corriger l'effet T_2^* . [†]Résultat de conversion pour une séquence FLASH

	Normalisation par signal de <i>baseline</i>	Normalisation DP et table de conversion (<i>LUT</i>)	Conversion absolue
Prérequis	Linéarité $S_i \Rightarrow [AC]$ Prot. <i>dual bolus</i>	Prot. <i>dual sequ.</i> Carte DP Création d'une <i>LUT</i>	–
Equations	$C(t) = \frac{R_{10,sang}}{r_1} \cdot \left(\frac{S(t) - S(0)}{S_{sang}(0)} \right)$	$S = \frac{S_{T1}}{S_{DP}}, C(t) = LUT \left(\frac{S_{T1}}{S_{DP}}(t) \right)$	$C(t) = \frac{R1 - R10}{r1}$
T₁₀	Sang uniquement	Non	Carte T ₁₀ complète
Correction inhomogénéités d'antenne	Non	Oui	Non
AIF	Complète	Complète, effets T_2^{*++}	Saturée, effets T_2^{*++}
Sensibilité à α	+	+++	+
Facilité de mise en œuvre	--	---	++
Temps de calcul	--	-	++

5.2. Mesure du seuil de saturation sur fantôme

Comme nous venons de le rappeler dans la partie introductive, nous disposons pour l'acquisition de nos données d'une séquence SR-turbo FLASH sans protocole *dual-sequence* ni *dual-bolus*. La première étape a donc été de caractériser la plage dynamique de notre séquence pour un jeu de paramètres utilisé en clinique. L'objectif de cette expérience est dans un premier temps, de déterminer l'étendue de la gamme dynamique de signal pour laquelle une relation de linéarité est caractérisée entre signaux mesurés et concentrations en AC. Dans un deuxième temps, nous avons également caractérisé la justesse de la conversion du signal à partir de données mesurées par rapport à des valeurs de concentrations en AC connues. Afin de remplir ces objectifs, des mesures de signaux ont été effectuées expérimentalement sur un objet test ou « *fantôme* » présentant plusieurs valeurs de concentration en AC connues.

5.2.1. Méthodes

5.2.1.i. Design du Fantôme

Le fantôme se compose de 9 flacons d'un mélange de Chélate de gadolinium (Gd-DOTA, Dotarem®, Guerbet, France) et d'agarose 3% (Euromedex, France). L'agarose 3% a pour rôle de maintenir une répartition homogène du Gd-DOTA dans l'ensemble du tube⁴⁵, de diminuer les artéfacts liés aux vibrations de l'eau lors de l'acquisition et d'assurer une meilleure homogénéité de la température.

Chaque flacon possède un volume de mélange de 60mL et une section transversale maximale d'un diamètre de 30mm permettant la mesure du signal par zone d'intérêt sans incorporation de pixel du bord en verre du flacon ou de pixels pollués par des effets de volume partiel. Les flacons sont maintenus par un support en PLA⁴⁶ imprimé en 3D dont les dimensions ont été ajustées à la circonférence maximale des flacons et les dimensions de la boîte contenant les 9 tubes. Cette boîte a ensuite été remplie d'eau et maintenue à température ambiante afin de charger l'antenne et de maintenir une meilleure homogénéité de la température. Les 9 concentrations et le design du fantôme sont résumés en Figure 5-7.

⁴⁵ Les chélates de gadolinium étant des éléments à densité moléculaire élevée (l'élément gadolinium a une densité moléculaire de 7,9 g/cm³), ils ont tendance à se déposer naturellement par effet de gravité au fond des récipients lorsqu'ils sont mélangés avec un solvant moins dense qu'eux comme l'eau.

⁴⁶ Acide polylactique : matériau utilisé notamment en impression 3D en raison de ses propriétés de fusion basse température et de son faible coût.

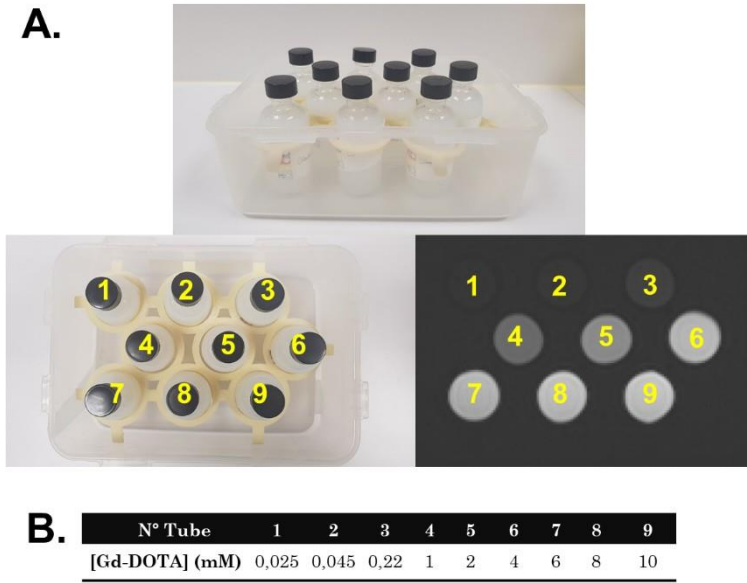


Figure 5-7: Fantôme IRM d'Agarose + Gd-DOTA de 9 concentrations allant de 0,025 mM à 10mM. A. photos et acquisition IRM pondérée T_1 avec numérotation des flacons.

B. Tableau récapitulatif des concentrations de Gd-DOTA pour chacun des tubes numérotés (la concentration d'agarose est de 3% pour l'ensemble des flacons)

5.2.1.ii. Acquisition

L'acquisition a été réalisée sur un scanner 3T Prisma (Siemens, Allemagne). Les paramètres de la séquence SR-Turbo-FLASH étaient : TE/TR = 1,1/4,0ms ; TS/TD = 90/19,4ms ; $\alpha = 10^\circ$; FoV = 170x220cm ; Matrice = 93x160 ; N = 99 ; GRAPPA 3. Les images utilisées ont été au préalable traitées par un filtre type SCIC en utilisant la fonction « manual pre-scan » proposé par le constructeur au moment de l'acquisition. L'orientation de la coupe est représentée en Figure 5-7 ; le nombre total d'images réalisée par coup est de 10.

5.2.1.iii. Post traitement

Pour chacun des 9 flacons, le signal est mesuré sur l'image moyenne des 10 images dynamiques réalisées. La moyenne des dix images DCE a été effectuée de sorte à diminuer l'impact du bruit sur l'analyse du signal. Le signal extrait pour chaque flacon correspond à la moyenne des pixels de la ROI placée manuellement au centre de chaque flacon (108 pixels en moyenne).

Les valeurs des 9 signaux moyens mesurés pour chaque flacon ont été représentées en fonction de la valeur en concentration du Gd-DOTA théorique. Les valeurs de signaux moyens ont également été comparées au signal simulé avec les mêmes paramètres d'acquisition et conditions initiales en utilisant l'équation 1.25. Le signal S_0 ou signal de *baseline* correspond au signal de l'eau entourant les flacons et est mesuré par segmentation automatique de l'ensemble du compartiment aqueux environnant les flacons. La valeur de T_1 initiale ou T_{10} , correspond au T_1 de l'eau mesuré lors d'une acquisition antérieure dans les mêmes conditions de champ magnétique statique et de température. La mesure du T_1 consistait à la répétition de 6 séquences Inversion récupération spin écho (IR-SE, 6TI, TE= 25ms, TR = 10s) à 19,8°C ; T_{10} =2600ms.

Afin de déterminer la limite de relation linéaire entre le signal mesuré et les valeurs en concentration de Gd-DOTA théorique, plusieurs régressions linéaires ont été effectuées en incrémentant le nombre d'échantillons mesurés jusqu'à ce que le coefficient de détermination R^2 soit inférieur à 0,95. Le seuil de perte de linéarité du signal correspond donc à la dernière valeur de Gd-DOTA pour laquelle le coefficient de détermination R^2 entre les valeurs de signaux mesurés et les précédentes valeurs de concentrations en AC est supérieur à 0,95.

Le signal mesuré a ensuite été converti en valeur T_1 via l'équation 1.25 puis en concentration de Gd-DOTA via l'équation 1.27. La relaxivité du Gd-DOTA utilisée ($3,8 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) a été calculée à partir des valeurs de T_1 mesurées par cartographie T_1 MOLLI (5(3)3(3)3) et les valeurs de concentration théorique des flacons. Les valeurs de concentration ont été représentées en fonction de la concentration théorique en Gd-DOTA.

De façon similaire à la recherche de perte de linéarité, plusieurs régressions linéaires ont été effectuées entre concentration en AC mesurée et théorique en incrémentant le nombre d'échantillon après chaque régression, jusqu'à ce que le coefficient de détermination R^2 soit inférieur à 0,95. Le seuil de perte de justesse de mesure correspond donc à la dernière valeur de Gd-DOTA pour laquelle le coefficient de détermination R^2 entre $[CA]$ mesuré et $[CA]$ théorique est supérieur à 0,95.

5.2.2. Résultats

Les valeurs de signal mesurées et simulées ainsi que les concentrations en Gd-DOTA calculées sont résumées dans le Tableau 12. Ce tableau ainsi que la Figure 5-8.A montrent une similitude entre signal mesuré et signal simulé jusqu'à des valeurs de concentrations en Gd-DOTA théorique ([Gd Théo]) de 4mM.

Tableau 12 : Résumé des valeurs de signal, [Gd-DOTA] mesurées et de signal simulé au regard des concentrations en [Gd-DOTA] théoriques.

[Gd-DOTA] théorique (mM)	0,025	0,045	0,220	1	2	4	6	8	10
[Gd-DOTA] mesurée (mM)	0,013	0,058	0,171	1,125	2,367	3,954	3,963	7,617	7,146
Signal simulé (ua)	17,5	20,3	43,4	135,6	223,6	333,9	393,0	425,5	443,9
Signal mesuré (ua)	15,6	21,7	36,5	142,6	241,4	323,9	324,3	415,3	408,1

Jusqu'à cette valeur on observe une différence absolue systématiquement inférieure à 20. On peut également noter que les valeurs de différence relative entre les signaux mesurés et simulés n'excèdent pas -17,5% (mesuré sur flacon à 6mM).

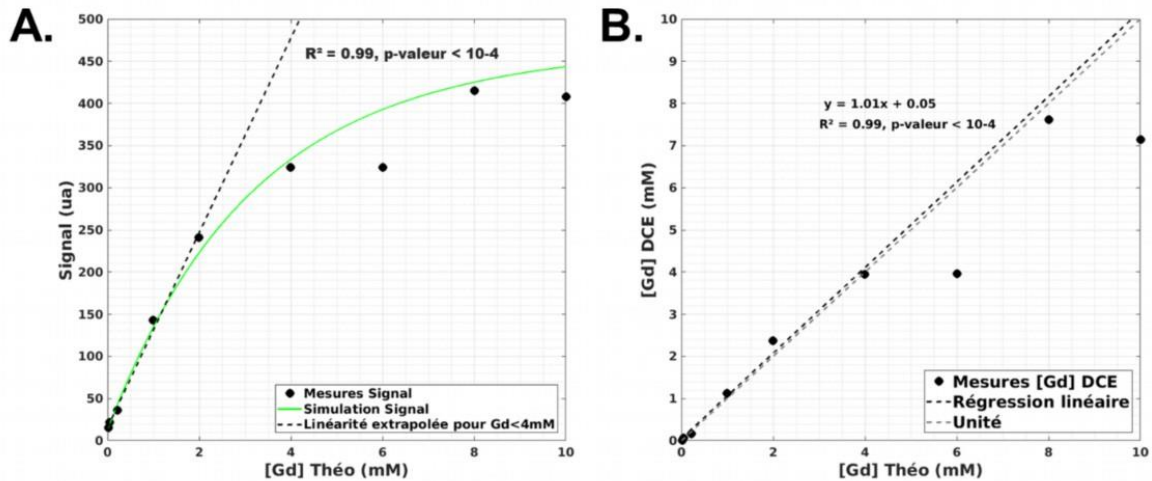


Figure 5-8: Résultats fantôme. A. Signaux mesurés et simulés en fonction de la concentration en Gd-DOTA. La régression linéaire obtenue est la meilleure régression linéaire obtenue avec le plus grand nombre de points de mesures en termes de coefficient de détermination ($R^2=0.99$). B. [Gd-DOTA] mesurées versus [Gd-DOTA] théorique. La régression linéaire représentée correspond à la régression des valeurs mesurées jusqu'à 3,81 mM avec les valeurs théoriques correspondantes. Au-delà de ce point, la régression linéaire n'est plus appropriée (i.e. $R^2 < 0.95$)

Une relation linéaire entre signal mesuré et [Gd-DOTA] théorique a été trouvée jusqu'à des valeurs n'excédant pas 2mM ($R^2=0,99$; $p<10^{-4}$). Au-delà de ce seuil, les valeurs du coefficient de détermination sont en dessous du seuil de $R^2 = 0,95$. La relation entre [Gd-DOTA] calculée ([Gd] DCE) et la concentration des flacons théoriques ([Gd Théo]) est représentée en Figure 5-8.B. Une relation linéaire ($y = 1,01x + 0,05$; $R^2 = 0,99$; $p<10^{-4}$) entre les valeurs de concentration en Gd-DOTA mesurées et les concentrations théoriques est observée jusqu'à une valeur de 4mM théorique.

5.2.3. Discussion

Cette étude avait pour but de déterminer les performances d'une séquence SR Turbo-FLASH, paramétrée telle qu'en utilisation clinique, en termes de conversion du signal et de justesse de mesure de concentrations d'agent de contraste. Le tracé du signal mesuré en fonction des concentrations d'AC au regard du signal théorique nous a permis de visualiser le phénomène de saturation du signal observé en pratique, à partir de 4mM de concentration en Gd-DOTA (Figure 5-8.A). Cependant, l'opération inverse basée sur l'équation du signal nous a permis de convertir avec justesse les signaux mesurés en concentrations d'agent de contraste jusqu'à une valeur de 4mM. Ces résultats ne sont valables que pour la séquence que nous avons paramétrée comme décrit dans la partie méthode 5.2.1.ii, p.117. La valeur particulièrement basse du signal correspondant au flacon de 6mM par rapport au signal simulé peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Le phénomène de saturation du signal seul ne suffit pas à expliquer cette valeur compte tenu des autres valeurs de signal bien supérieures à plus hautes concentrations (8mM et 10mM). Il est possible que cette valeur de signal particulièrement faible résulte en partie d'une mauvaise homogénéité du pulse de saturation de préparation impactant le signal du flacon de 6mM excentré par rapport au reste des flacons, En effet, le pulse de saturation standard utilisé est de forme sinus cardinal et ne permet pas de garantir une homogénéité parfaite du signal mesurée par la suite. Une solution serait l'utilisation de pulse basé sur l'algorithme de Shinar-Leroux [201] ou encore des pulses adiabatiques comme BIR-4 ou HS-8 [200], [202]. Ces mesures sont donc dépendantes des paramètres d'acquisitions et de leur application juste lors de l'acquisition (notamment la valeur de α ou de l'homogénéité du pulse de saturation). Ces résultats sont donc à mettre en perspective des conditions d'acquisition rendant plus ou moins difficile sa réalisation sans inclure d'inhomogénéités de champs B_1 ou B_0 , de T_2^* etc. Cependant cette première étude nous a permis de déterminer qu'au-delà d'une concentration de 4mM le signal mesuré n'était plus assez fiable pour donner des mesures justes en concentration d'AC en raison des effets de T_2^* et T_1 . De plus, la linéarité n'est plus assurée entre signal mesuré et concentration d'AC à partir de 2mM. Ces seuils vont donc définir les valeurs limites à partir desquelles les valeurs de concentration en AC obtenues après la conversion ne sont plus suffisamment fiables pour être considérées dans l'analyse DCE. Ces valeurs de concentration en AC ne sont jamais atteintes dans les compartiments tissulaires lors de l'utilisation d'une dose normale. Ainsi, la conversion du signal de ces compartiments ne représente pas une problématique particulière. En revanche, comme rappelé dans l'introduction du chapitre, les concentrations en agent de contraste peuvent dépasser largement ces seuils dans les compartiments vasculaires (dépendamment de la dose injectée[185]). Nous pouvons donc suggérer que la conversion du signal provenant du compartiment vasculaire ne sera plus juste à partir de 4mM et moins robuste (du fait de la perte de linéarité) à partir de 2mM. Une méthode de correction de l'échantillonnage du signal provenant de la partie vasculaire, ou AIF a donc été développée.

5.3. Correction d'AIF

L'utilisation d'une séquence SR-turbo FLASH implique l'apparition d'un phénomène de saturation du signal issu des volumes présentant de hautes valeurs de concentration en AC comme le volume vasculaire (à partir de 4mM en utilisation similaire à une utilisation clinique *c.f.* section 5.2.3.). Cela aura pour effet de sous-estimer le pic réel de l'AIF *i.e.* la valeur de rehaussement maximale. *In fine*, une mauvaise estimation du pic de rehaussement vasculaire conduira à l'apparition d'erreurs d'estimation de paramètres pharmacocinétiques quel que soit le modèle utilisé selon la littérature[203]–[205] et notre étude de simulation en ANNEXE I, p. 181. Le but de ce sous-chapitre est donc de 1/ proposer une méthode de correction d'AIF à partir des données acquises présentant des phénomènes de saturation du signal, 2/caractériser cette méthode en termes d'erreur d'estimation des paramètres de l'ETM et notamment du V_e , 3/ tester cette méthode sur des données cliniques.

5.3.1. Méthodes

5.3.1.i. Description de l'algorithme

La stratégie globale de cet algorithme de correction automatique consiste à 1/écimer l'AIF convertie en [AC] de sorte à ce qu'un plateau se forme à partir d'un certain seuil défini selon l'étude précédente et 2/ à reconstruire la forme globale de l'AIF en traçant les droites issues des régressions linéaires de la partie ascendante (*wash-in*) et descendante (*wash-out*) de l'AIF saturée « en plateau ». Le processus de traitement du signal de l'AIF est décrit en Figure 5-9. Plusieurs étapes constituent ce processus qui prend comme donnée d'entrée $S(t)$ de l'AIF *i.e.* le signal provenant de l'échantillonnage du compartiment sanguin comportant la partie du signal présentant des signes de saturation. Ce processus aboutit à la création de deux AIF synthétiques. Une AIF dont la partie descendante (*wash-out*) est constituée des données mesurées (inférieure au seuil de saturation) et une AIF dont le *wash-out* correspond à une fonction bi-exponentielle calculée sur les données expérimentales. 5 étapes définissent ce processus :

- La première étape de ce processus est le suréchantillonnage de la courbe de signal de sorte à obtenir une résolution temporelle virtuelle de 0,5s (la résolution temporelle moyenne expérimentale variant 0,6s à 0,9s). Cette étape est essentielle en deux points. Premièrement, elle permet d'assurer une précision de 0,5s dans l'estimation du temps correspondant au pic d'AIF corrigé. Deuxièmement, elle aura un rôle important lors de la régression du modèle de Tofts étendu, correspondant à la déconvolution de l'AIF par la courbe de concentration tissulaire en assurant l'homogénéité de la résolution temporelle de l'AIF avec la courbe tissulaire qui sera elle aussi sur échantillonnée et interpolée à la même résolution temporelle que l'AIF (0,5s).

- La deuxième étape du processus consiste à la conversion du signal $S(t)$ en concentration d'AC via les équations 1.25 et 1.27. Les déformations du pic d'AIF observées sur la courbe de signal se transposent sur la courbe des concentrations avec des amplitudes de variations parfois importantes en raison de la relation Signal versus [CA] saturé (c.f. Figure 5-8.A, p.120).
- La troisième étape du processus consiste à supprimer les valeurs de concentrations en AC supérieures au seuil de saturation du signal défini dans le sous-chapitre précédent. Nous avons en effet défini que le signal n'évolue plus linéairement avec la concentration réelle d'AC à partir de 2mM et qu'au-delà d'une concentration de 4mM, la justesse de mesure de la concentration n'était plus garantie (i.e. $R < 0.95$). La valeur du seuil est à définir par l'utilisateur et dépend de la séquence utilisée et des paramètres de celles-ci. Cependant la valeur du seuil défini par défaut est de 3mM. Cette étape aboutit à l'obtention d'une AIF dont les valeurs supérieures à la valeur seuil sont ramenées à la valeur du seuil. Ainsi, l'AIF obtenue forme un plateau dont l'amplitude et la largeur est dépendante du seuil de saturation et de « l'étalement du bolus ».
- La quatrième étape est constituée de la régression linéaire des données issues du *wash-in* de l'AIF et la régression linéaire des données issues du *wash-out* de l'AIF. Dans cette étape, la sélection correcte des données de *wash-in* et *wash-out* est réalisée sur la première dérivée de la courbe d'AIF. La première valeur d'AIF(t)=0 est considérée comme le premier point du « plateau » (tplateau1) et comme le dernier échantillon servant à l'étape de régression linéaire des données de *wash-in*. Les autres échantillons de *wash-in* servant à la régression linéaire correspondent aux 2 mesures précédant tplateau1 (rapporté à la résolution temporelle virtuelle sélectionnée, i.e. 0,5s). La sélection des données de *wash-out* est similaire à la sélection des données de *wash-in*. Le dernier échantillon de mesure formant le plateau (tplateau2) est sélectionné comme la dernière valeur pour laquelle $AIF(t) < 0, t \in [tplateau1: t_{final}]$. Les autres échantillons de *wash-out* servant à la régression linéaire sont les 2 mesures suivant tplateau2. Le nombre d'échantillons utilisés pour les régressions linéaires est par défaut égal à 3, cependant cette valeur peut être modifiée par l'utilisateur. Après l'estimation des pentes des droites de *wash-in* et *wash out*, par régression linéaire, l'opération d'estimation de pente de *wash-out* est répétée en décalant de t+1 les échantillons sélectionnés de sorte à ce que la pente du *wash-out* soit supérieure à $\frac{3}{4}$ de la valeur de pente de *wash-in*. Cette opération est répétée deux fois et la pente la plus forte est sélectionnée. Cette étape a été ajoutée de sorte à rendre plus robuste l'algorithme à des échantillons de *wash-out* très bruités pouvant aboutir à l'estimation d'une pente de *wash-out* « aplatie » et non représentative.

- Enfin la cinquième étape du processus consiste en l'estimation du pic d'AIF correspondant au croisement des deux droites estimées sur les pentes de l'AIF tronquée. La pente de *wash-in* de l'AIF est reconstruite à partir du premier point précédent le niveau de plateau jusqu'au pic d'AIF à l'aide de l'équation de la droite estimée à l'étape précédente. La partie *wash-out* est reconstruite de deux manières. La première façon de reconstruire le *wash-out* est similaire à la reconstruction de la pente ascendante puisqu'il s'agit de la reconstruction de la droite entre le pic d'AIF reconstruit et le premier point de la pente de *wash-out* suivant le plateau. La deuxième méthode consiste à effectuer une régression linéaire d'un modèle bi-exponentiel sur les données correspondant au *wash-out*, du pic estimé à la fin de l'acquisition des données. Cette façon de corriger l'AIF correspond à la modélisation d'une AIF bi-exponentielle qui permet de supprimer le deuxième rehaussement de contraste issu du deuxième passage du bolus dans la circulation systémique. Il a également été démontré que la reconstruction d'une AIF bi-exponentielle rendait l'estimation des paramètres de l'ETM comme V_e et K^{trans} plus robuste à une sous-estimation du pic même avec une résolution temporelle faible[203].

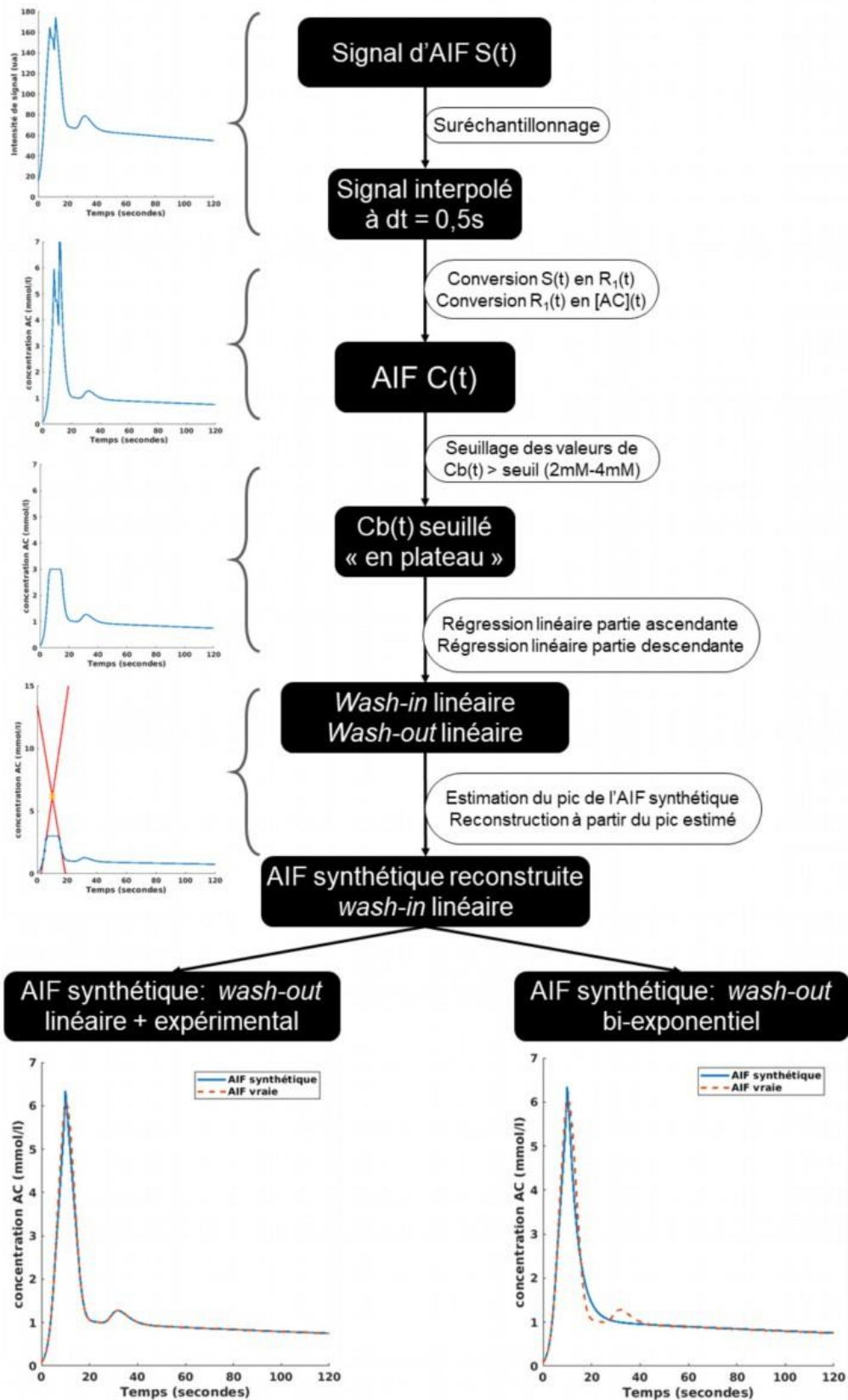


Figure 5-9: Processus de correction d'AIF correspondant aux 5 étapes décrites précédemment dans le texte. Cet algorithme permet de reconstruire 2 types d'AIF synthétiques. AIF synthétique à wash-out linéaire et à wash-out bi-exponentielle.

5.3.1.ii. Estimation du taux d'erreur de pic d'AIF

Afin de caractériser notre méthode de correction, l'algorithme a été testé sur plusieurs AIF simulées à partir de différentes valeurs de pic de rehaussement maximum, de seuil de saturation, de résolution temporelle et d'écart-type de bruit. L'algorithme a été testé à partir de l'étape 3 du processus présenté en Figure 5-9, c'est-à-dire à partir du seuillage de l'AIF. L'objectif est de déterminer les erreurs d'estimation du pic de rehaussement estimé via la solution proposée par rapport à la valeur de pic de rehaussement des AIF 'vraies' simulées en fonction des différentes variables de la simulation.

Les différentes AIF 'vraies' ont toutes été créées selon le modèle de Parker détaillé dans la section 4.2.1. (Modélisation de l'AIF, p. 89.) 51 valeurs de paramètres A1 correspondant à des valeurs de pic d'AIF entre 6,1mM et 13,1mM et 6 résolutions temporelles différentes allant de 0,5s à 1,5s (correspondant à des acquisitions sur des patients de rythme cardiaque compris entre 120bpm et 40bpm) ont été utilisées pour générer 306 AIF. Les AIF ont ensuite été modifiées par l'ajout d'un bruit gaussien ; 6 écart-types différents de bruit gaussien ont été ajoutés séquentiellement aux AIF 'vraies' allant de 0mM à 0,15mM. Enfin, ces AIF ont été artificiellement tronquées à 51 seuils différents allant de 2mM à 4,5mM. Chaque AIF tronquée a ensuite été corrigée par notre algorithme présenté plus haut. Le pic de rehaussement corrigé obtenu à l'issue de la correction a été comparé au pic de l'AIF 'vraie' correspondant (valeur de pic, résolution temporelle). Nous avons choisi de représenter le taux d'erreur de pic d'AIF engendré par notre correction sous forme de matrice avec pour chaque ligne le seuil de saturation testé et chaque colonne le pic d'AIF. Ceci résultant une matrice de 51x51 taux d'erreur correspondant aux 2601 combinaisons possibles de seuil de saturation/pic d'AIF pour une résolution temporelle et un niveau de bruit donné. L'opération a été répétée 36 fois pour autant de combinaisons de niveau de bruit et résolution temporelle. Le résultat final est représenté sous forme de matrice de définition égale à 341x341 avec dans le sens des colonnes les 6 niveaux de bruit testés séparés par 5 pixels de large. Les différentes résolutions temporelles sont représentées dans le sens des lignes séparées par 5 pixels de hauteur. Il en résulte donc $51 \times 51 \times 36 = 96636$ combinaisons différentes d'échantillonnage et de saturation d'AIF, pour lesquelles le taux d'erreur d'estimation du pic d'AIF a été évalué.

5.3.1.iii. Estimation du taux d'erreur de V_e par ETM

Ce travail de caractérisation de notre algorithme par simulation s'est terminé par l'évaluation des erreurs d'estimation des paramètres de l'ETM. Toutes les AIF corrigées générées ont été utilisées de sorte à estimer les paramètres de l'ETM à partir des courbes tissulaires, elles-mêmes générées par le produit de convolution de l'AIF de référence correspondante et la fonction impulsionnelle de l'ETM. Les erreurs d'estimation ont été calculées comme la différence entre la valeur estimée via l'utilisation de l'AIF corrigée plus la courbe tissulaire de référence et la valeur du paramètre prescrit par rapport à celui-ci. 4 jeux de valeurs de paramètres de l'ETM ont été testés. Les valeurs de V_e testées étaient : 0,16 ; 0,21 ; 0,26 et 0,31 et les valeurs de K^{ep} correspondantes étaient : 4,4 ; 3,3 ; 2,7 et 2,2 mmol/100g/min⁻¹. Les paramètres K^{trans} et V_p ont été fixés à 0,7 mmol/100g/min⁻¹ et 0,06, respectivement. Les erreurs d'estimation pour chaque valeur de V_e prescrites ont été représentées de la même manière que les erreurs d'estimation du pic d'AIF en fonction du seuil de saturation et du pic d'AIF pour chaque niveau de bruit et de résolution temporelle. Finalement, une matrice de dimension égale à 341x341 pixels a été générée pour chacune des valeurs de V_e aboutissant à la génération de 4 matrices finales pour chaque paramètre de l'ETM. Nous avons choisi de nous intéresser particulièrement au taux d'erreurs d'estimation du V_e car c'est ce paramètre que nous avons défini comme un potentiel biomarqueur d'imagerie de la fibrose myocardique. Par souci de clarté, nous avons choisi de ne présenter dans ce chapitre que les résultats concernant les erreurs d'estimation de V_e . Les résultats concernant les autres paramètres de l'ETM sont présentés en ANNEXE II.

5.3.1.iv. Mesures sur patients

L'algorithme a finalement été testé en conditions cliniques avec l'échantillonnage de courbes d'AIF provenant de 16 patients issus de l'étude STAMP (NCT02879825)[206]. L'acquisition de l'AIF a été effectuée via une séquence SR-turbo FLASH utilisant des paramètres d'acquisition proches de ceux testés dans le sous-chapitre précédent 5.2, p.116 (1-2 coupes ; épaisseur de coupe : 8mm ; TS = 95, TR/TE = 4/0,97ms GRAPPA 2-3, $\alpha=10^\circ$, matrice :160x116). L'imagerie DCE a été réalisée après l'injection d'une dose de 0,15mmol/kg de Gd-DOTA (Dotarem®, Guerbet, France) de concentration égale à 0,5mmol/ml à un débit programmé de 4mL/sec.

Le signal dynamique a été mesuré par placement manuel d'une ROI au centre du VG sur les 1 ou 2 coupes acquises. Cette ROI a ensuite été appliquée à l'ensemble des images dynamiques recalées. Le cas échéant, le signal d'AIF dynamique correspond à la moyenne des signaux dynamiques mesurés sur les 2 coupes. La conversion du signal en concentration d'AC a été effectuée en résolvant les équations 1.25 et 1.27 avec une relaxivité du Gd-DOTA égale à 4 mmol.s⁻¹ et une valeur T₁₀ du T₁ du sang mesurée par cartographie MOLLI (schéma : 5(3)3, TR/TE : 283/1,12ms, matrice : 256x120). Le seuil de saturation a été déterminé entre 3mM selon la valeur de pic d'AIF tronquée avant correction.

Enfin, comme nous n'avions pas d'AIF de référence type « *ground-truth* » à quoi nous comparer, une AIF moyenne de population a été calculée que nous avons comparé à l'AIF de Parker simulée avec les mêmes paramètres que ceux présentés dans la publication originale [170] pour obtenir un pic de premier passage égale à 6,07mM. Comme nous l'avions expliqué dans le - Chapitre 4 -, il s'agit d'une AIF de population se rapprochant le plus des données cliniques, auquel une comparaison avec notre AIF de population moyenne nous semble être un moyen satisfaisant de vérifier la crédibilité de nos données. Nous avons déterminé expérimentalement le rapport de dose entre notre AIF de population et l'AIF de Parker simulée par le calcul du rapport des pics de second passage. Nous avons donc déterminé une valeur de pic de premier passage attendu pour notre AIF de population en fonction du rapport de pic de 2nd passage observé entre notre AIF de population et l'AIF de Parker simulé.

5.3.2. Résultats

5.3.2.i. Estimation du taux d'erreur de pic d'AIF

Les matrices de caractérisation du taux d'erreur du pic d'AIF sont présentées en Figure 5-10. Sur la matrice correspondant au niveau de bruit nul et à résolution temporelle maximale (*i.e.* 0,5s), on observe le comportement général de notre algorithme de correction en fonction du pic d'AIF réel et de la valeur de saturation de l'AIF (Figure 5-10). Nous pouvons observer une surestimation du pic d'AIF à mesure que le seuil de saturation d'AIF est élevé ($>3\text{mM}$) et que le pic réel d'AIF est bas ($<10,2\text{mM}$) alors que la valeur du pic sera sous-estimée à mesure que la valeur de pic augmente ($>10,2\text{mM}$) et que le seuil de saturation est bas ($<3\text{mM}$). Ainsi, on observe une tendance entre une troncature de l'AIF trop forte qui aboutira à une sous-estimation du pic. Le niveau de bruit ne semble pas avoir d'impact sur la tendance observée. Celui-ci a, d'après cette carte un impact sur la précision de mesure. En revanche, la résolution temporelle semble accentuer les phénomènes de sous-estimation du pic réel en abaissant les seuils décrits précédemment. Ainsi, pour une résolution temporelle extrêmement dégradée à 1,5s, nous observons une légère sous-estimation du pic d'AIF dès les plus faibles valeurs de pic réel d'AIF jusqu'à une valeur de saturation de seuil de 4mM. De façon plus globale nous n'observons pas un dégradé parfaitement continu des erreurs d'estimation de pic d'AIF en fonction de la valeur seuil et du pic réel d'AIF. Certaines régions de surestimation ou sous-estimation sont parfois visibles en « bandes », particulièrement pour une résolution temporelle de 1,1s. A nouveau, le niveau de bruit ne semble pas avoir un impact sur ces *patterns* observés, mais un haut niveau de bruit a pour effet de les rendre moins visibles mais indiquant une moins bonne précision de mesure.

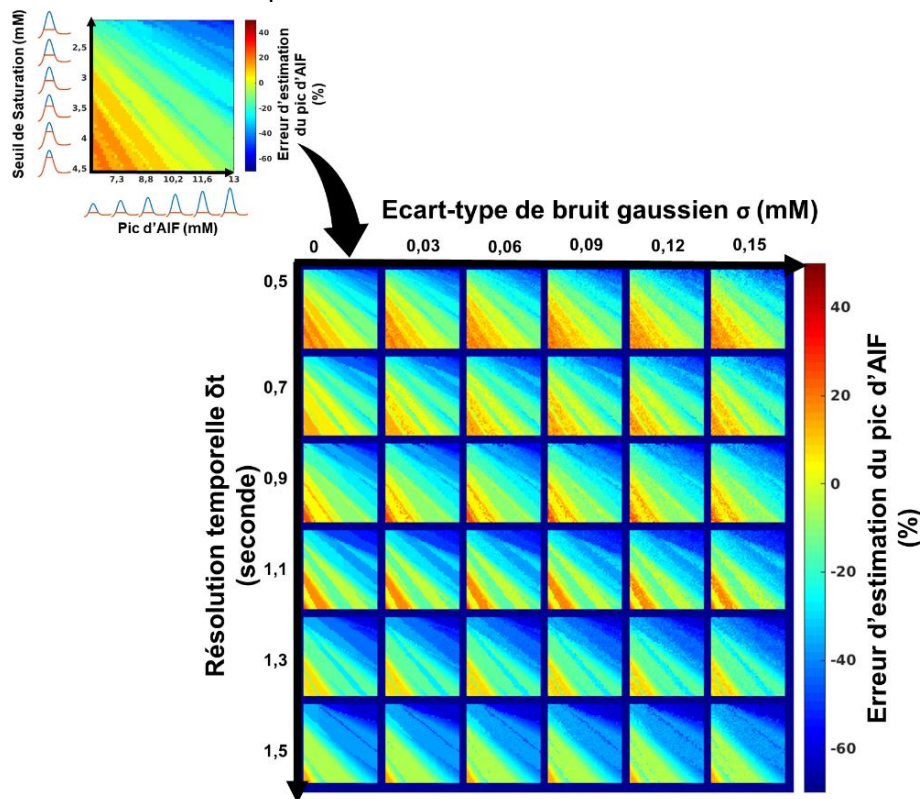


Figure 5-10: Matrices de caractérisation des erreurs d'estimation du pic d'AIF simulées pour 51 valeurs seuil et 51 valeurs de pic différentes dans 36 conditions de bruit et de résolution temporelle différentes.

5.3.2.ii. Estimation du taux d'erreur de V_e par ETM

Les erreurs d'estimation du V_e en fonction des seuils de saturation et du pic d'AIF dans 36 conditions de résolution temporelle et de niveau de bruit différents sont représentées en Figure 5-11. On constate pour les 4 valeurs de V_e une surestimation du V_e pour les hautes valeurs de pic d'AIF à valeur de seuil bas. On observe le phénomène inverse à mesure que le seuil de saturation augmente et que la valeur de pic réelle d'AIF diminue. Ce paterne est observé pour les simulations des 4 différentes valeurs de V_e ainsi que sur l'ensemble des combinaisons de résolution temporelle et de bruit. On constate cependant une diminution des phénomènes de surestimation de V_e à mesure que le V_e à estimer est élevé. De façon analogue à l'évolution des erreurs d'estimation de pic d'AIF, l'augmentation du niveau de bruit aura pour effet de diminuer la précision d'estimation du V_e . La détérioration de la résolution temporelle a pour effet de diminuer globalement les effets de surestimation pour l'ensemble des combinaisons seuil de saturation/pic réel d'AIF. On constate également un étalement plus progressif des erreurs d'estimation et une diminution du pattern « en bandes » des erreurs d'estimation particulièrement observable pour les $\delta t < 0,9s$.

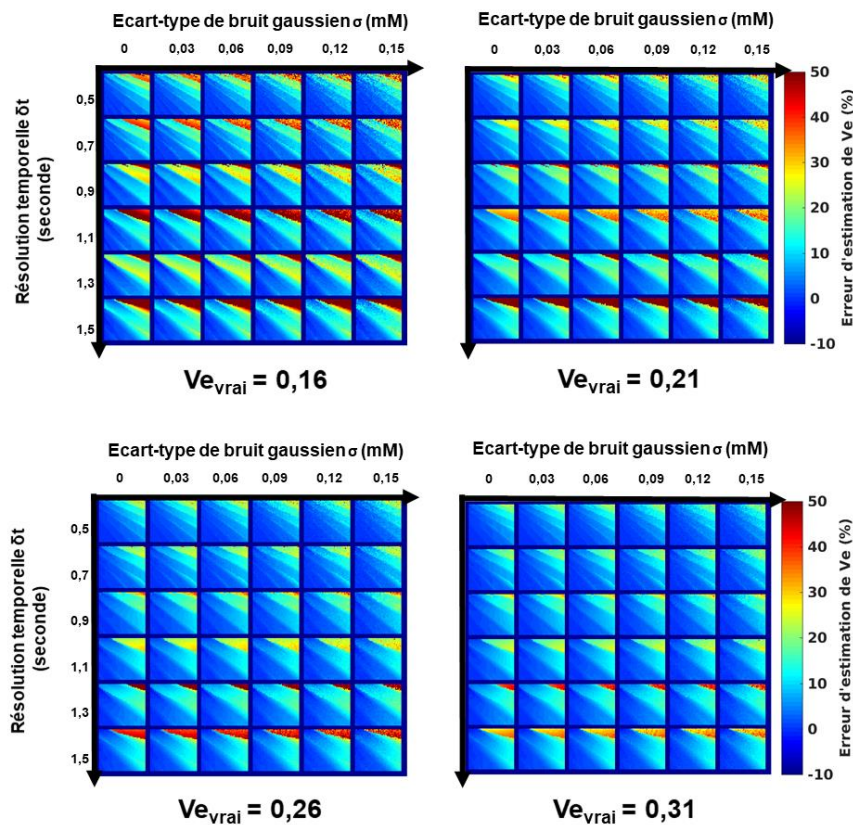


Figure 5-11: Matrices de caractérisation des erreurs d'estimations de V_e en fonction des différents seuils de saturation, de pic réel d'AIF dans 36 conditions de bruit et de résolution temporelle différentes

5.3.2.iii. Mesures sur patients

Afin d'éviter un biais de « *cherry-picking* »⁴⁷ dans l'interprétation des résultats, nous avons choisi de présenter l'ensemble des AIF corrigées en Figure 5-12. La valeur maximale de pic d'AIF corrigées était de 11,54mM et la valeur minimale de 4,29mM. L'analyse qualitative des courbes montre que 2 cas sur 16 présentent une correction d'AIF semblant sous-estimer le pic réel d'AIF ou semblant modifier de façon significative la forme en gaussienne d'une AIF de type « Parker ». Ils sont représentés en dernière ligne, 3^e et 4^e colonne. Aucun résultat aberrant d'estimation des pentes d'AIF n'a été constaté sur l'ensemble des 16 mesures.

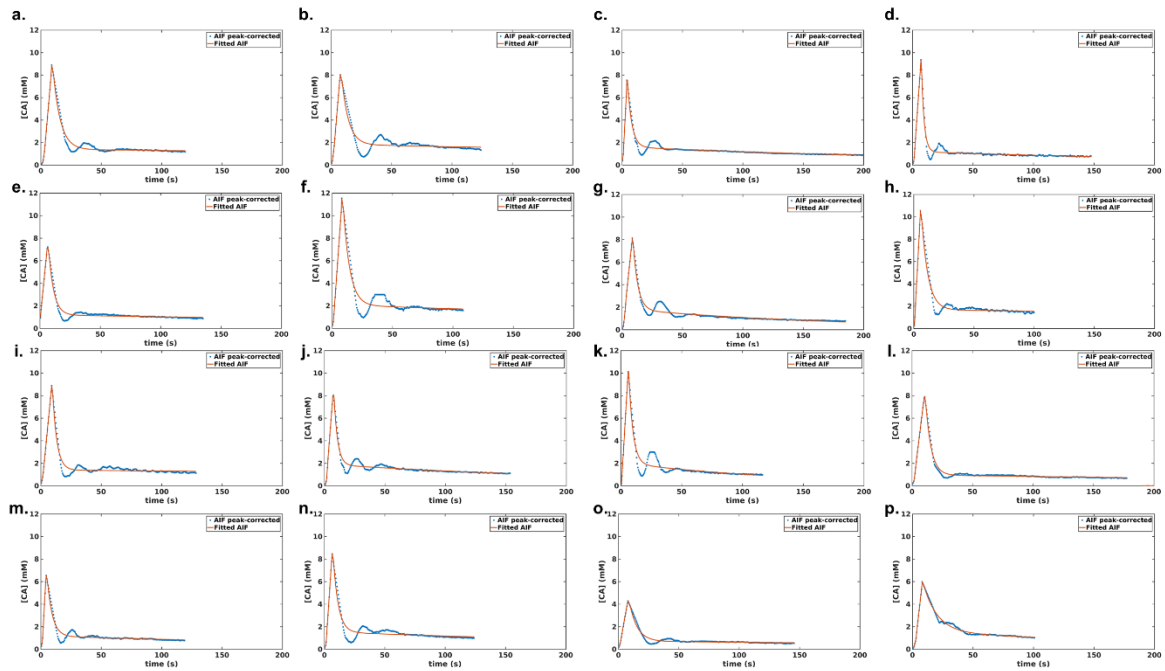


Figure 5-12: AIF corrigées via l'algorithme de correction proposée. En bleu les courbes d'AIF reprenant les données mesurées du wash-out et en rouge l'AIF reprenant un modèle bi-exponentielle pour la modélisation du wash-out.

⁴⁷ Est une forme de biais de sélection qui consiste à sélectionner de façon fallacieuse les données d'une étude afin d'en exposer uniquement les résultats positifs.

La moyenne des 16 AIFs corrigées ainsi que l'AIF de Parker simulée avec un pic de 6,07mM sont représentées en Figure 5-13. Les deux courbes ont été recalées selon leur pic de rehaussement maximal. Le pic de rehaussement maximal moyen d'AIF obtenu est de $7,03 \pm 1,82$ mM alors que le pic d'AIF de Parker simulé est égal à 6,07mM. On observe un aplatissement du rehaussement du second passage sur la courbe d'AIF moyenne. Le ratio de pic de second passage entre l'AIF moyenne et l'AIF de Parker est égal à 1,23. Le pic de premier passage estimé à partir du ratio de pic de second passage est donc égale à 7,47mM. La différence relative entre le pic moyen observé et le pic estimé à partir du ratio de second passage est de -5,78%.

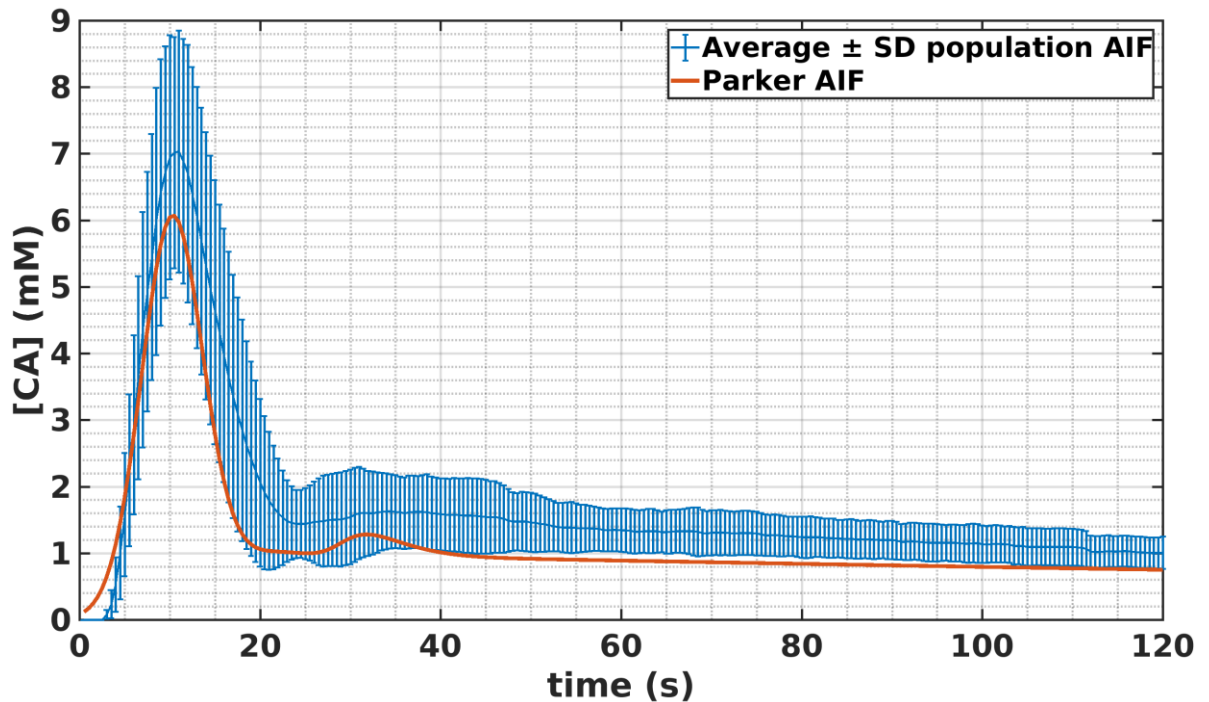


Figure 5-13: AIF moyennes des $n=16$ sujets en comparaison de l'AIF obtenue par Parker et al.

5.3.3. Discussion

Dans cette étude, un algorithme de correction de saturation des courbes de rehaussement vasculaire a été conçu. Les erreurs d'estimation de pic d'AIF et des paramètres de l'ETM induites par cette méthode ont ensuite été caractérisées par simulation de 96636 formes d'AIF différentes. Enfin, l'algorithme a été testé sur des courbes de rehaussement mesurées sur 16 patients ; les résultats obtenus ont ensuite été comparé à une AIF de référence issue de la littérature.

5.3.3.i. Description de l'algorithme

L'algorithme a été conçu pour répondre au besoin de correction des effets de saturation du signal non corrigés après conversion du signal en concentration d'agent de contraste. L'étude précédente sur l'estimation des phénomènes de saturation réalisée sur fantôme statique a permis d'identifier (pour un jeu de paramètres donné) un seuil de concentration en agent de contraste de 2mM au-delà duquel la conversion du signal n'est plus linéaire et un seuil de 4mM au-delà duquel la justesse des conversions n'est plus garantie. Nous avons fait le choix de corriger le pic d'AIF après conversion de $s(t)$ en $c(t)$. Ce choix a été fait afin de minimiser les imprécisions de conversion pour les valeurs de concentrations en agent de contraste supérieures à 2mM. De plus, la relation signal versus concentration n'étant plus linéaire au-delà de ce seuil, une erreur d'estimation des pentes de signal aurait pu aboutir à de plus larges variations d'estimation des concentrations en agent de contraste. La principale limite dans la conception de l'algorithme concerne la méthode utilisée pour corriger la sous-estimation du pic d'AIF lié aux phénomènes de saturation du signal. En effet, la méthode employée consistant à déterminer le point de croisement des droites linéaires issues de la régression des données de *washin* et *washout* avant le seuil de saturation simplifie énormément la forme d'une AIF conventionnelle. La reconstruction de la partie *washout* par régression d'une fonction bi-exponentielle permet néanmoins de restaurer un comportement plus physiologique à l'AIF mesurée sur patients. Il est également à noter que la correction de l'AIF est extrêmement dépendante de la qualité des données acquises avant le seuil de saturation, notamment en termes de bruit et de résolution temporelle. Cette dépendance est illustrée par le dernier exemple d'AIF corrigée en Figure 5-12 où l'on constate un bolus plus étalé dans le temps induisant une estimation de pic d'AIF faible ainsi que des estimations biaisées des paramètres de l'ETM lors du processus de déconvolution comme constaté dans la littérature. Le respect et la reproductibilité des paramètres de l'injection sont très importants afin de garantir la reproductibilité de l'AIF [207], [208] et une variation de ces paramètres peut engendrer une modification de la forme de l'AIF comme nous avons pu le constater sur les examens o. et p. de la Figure 5-12. Comme rappelé dans l'introduction de ce chapitre, il existe 2 principales méthodes pour assurer l'échantillonnage de l'AIF sans inclure les phénomènes de saturation du signal (dual séquence ou dual bolus) ; il existe également d'autres méthodes de correction d'AIF comme la méthode de DiBella et al. [209], [210] utilisant une acquisition radiale pour extraire plusieurs TS effectifs et ainsi reconstituer un signal non saturé. Une autre méthode d'estimation de l'AIF par l'utilisation du modèle de Tofts et du

signal tissulaire contrainte par le signal provenant du sang (CAMM⁴⁸) a également été proposée par cette équipe [211] avec l'avantage d'une estimation *a posteriori* ne nécessitant pas de protocole d'acquisition spécifique. Il existe également de nombreuses méthodes de modélisations d'AIF mesurées *in-vivo* dans le but, par exemple de calculer une AIF de population moyenne ou de diminuer l'impact du bruit lors de l'étape de déconvolution pour l'extraction des paramètres de l'ETM. Parmi ces modèles, nous pouvons citer les modèles précédemment présentés dans la partie 4.2.1. et plus particulièrement dans le Tableau 6. Le modèle de Parker nous a servi de modèle pour les travaux présentés dans le - Chapitre 4 - et dans ce chapitre car il s'agit d'un des modèles les plus utilisés et se rapprochant le plus des données physiologiques. S'il est un modèle particulièrement appréciable pour la réalisation de simulation d'AIF, il est en revanche plus difficile à employer pour la modélisation d'AIF individuelle tant les valeurs des paramètres le définissant sont dépendants de leurs propres valeurs initiales lors du processus de régression. C'est pour cette raison que l'utilisation d'un tel modèle pour notre algorithme de correction était inadaptée. Il a néanmoins été démontré qu'un modèle linéaire puis bi-exponentiel pour la modélisation d'AIF obtenait les meilleurs résultats en comparaison à une AIF de Parker pour l'estimation de paramètres de l'ETM comme K^{trans} et V_e [212]. Notre modèle utilisé pour la correction d'AIF peut donc être considéré comme un choix cohérent vis-à-vis de sa proximité avec le modèle de Parker qui lui-même constitue un bon modèle d'AIF *in-vivo*. Il constitue également un modèle simple à implémenter, ne nécessitant pas d'acquisition ou de protocole d'injection spécifique et dont la robustesse aux bruits, résolution temporelle est étayée par nos résultats qualitatifs et quantitatifs.

5.3.3.ii. Estimation du taux d'erreur de pic d'AIF et erreurs de V_e

Les résultats présentés concernant les erreurs de pic d'estimation liées à l'application de notre algorithme indiquent une forte dépendance de ce taux d'erreur au seuil de saturation choisi ainsi qu'à la valeur du pic réel d'AIF. Ainsi, pour une valeur de pic d'AIF réelle donnée, il existe une tendance proportionnelle entre seuil de saturation choisi et taux d'erreur d'estimation du pic. Un seuil défini trop bas aura pour effet de sous-estimer le pic réel d'AIF alors qu'un seuil trop haut aura pour effet de surestimer l'AIF. Concernant les erreurs d'estimation de V_e , on constate une relation inversement proportionnelle entre erreur de pic d'AIF et erreur d'estimation du V_e . Ainsi, une surestimation apparente du pic d'AIF aboutit à de très faibles sous-estimations du V_e . A l'inverse, une sous-estimation trop forte du pic d'AIF aboutira à une plus forte surestimation du V_e . Cette observation est valable pour les 4 valeurs de V_e testées. Les résultats démontrant les liens entre seuil de saturation, pic d'AIF et estimation de V_e nous permettent donc de justifier l'emploi d'un seuil de saturation relativement haut *i.e.* 3mM permettant une estimation d'un V_e faible (*i.e.* $V_e = 0,16$) avec un taux d'erreur inférieur à 5% jusqu'à une valeur de pic ne dépassant pas 7,76mM. Pour un V_e élevé (*i.e.* $V_e=0,31$) un seuil de 3mM garantira des erreurs d'estimation du V_e inférieures à 5% jusqu'à une valeur de pic d'AIF réel de 9,3mM. Ces

⁴⁸ CAMM: Constrained Alternating Minimization with Model

résultats rentrent en conflit avec ceux présentés en ANNEXE I, p. 181 où l'on pouvait observer une relation proportionnelle entre erreurs d'estimation de V_e et erreurs d'estimation du pic. Ces résultats discordants s'expliquent par plusieurs points. Premièrement, l'étude en ANNEXE I était limitée à évaluer les erreurs d'estimation des paramètres de l'ETM pour une seule valeur de pic réel d'AIF donné. Or, en renouvelant la même expérience en prenant comme valeur de pic d'AIF de référence une valeur plus élevée, l'évolution des erreurs d'estimations du V_e en cas de sous-estimation trop importante sont en moyenne positives (surestimation). Deuxièmement, comme évoqué précédemment, l'algorithme a pour effet de simplifier la forme de gaussienne du rehaussement de premier passage. Il modifie donc légèrement l'air sous la courbe correspondante notamment lors des sous-estimations importantes de l'AIF. Lors de la déconvolution de la courbe plasmatique par la courbe tissulaire, le changement de forme d'AIF et donc d'aire sous la courbe aboutit à des erreurs d'estimations des paramètres de l'ETM [212]. Enfin, l'algorithme de correction étant sensible au seuil de saturation choisi et à la valeur des pentes de *washin* et de *washout*, une sous-estimation du pic de rehaussement lié à une sous-estimation de la pente de *washout* peut aboutir à une surestimation du temps de pic de rehaussement (*Time to peak*), ceci aboutissant à une surestimation de V_e . Ces éléments combinés légitiment la discordance des résultats présentés dans ce chapitre avec ceux présentés en ANNEXE I, du fait que l'algorithme ne consiste pas qu'à une modification du pic d'AIF mais également à d'autres paramètres la définissant (air sous la courbe, *TTP*) ainsi que par le design de l'étude présenté en ANNEXE limité à une seule AIF de référence. Cela illustre néanmoins les limites du *design* de notre étude uniquement dédié à l'étude des erreurs d'estimation du pic de rehaussement et aux erreurs d'estimation du V_e . Cette étude pourrait être complétée par l'étude des erreurs d'estimation des paramètres semi quantitatifs cités précédemment comme le *TTP* ou l'air sous la courbe mais également par l'étude d'autres paramètres comme les erreurs d'estimation de la pente de *wash-in*.

*
**

Cette étude a permis de proposer une nouvelle méthode de correction d'AIF saturée et de vérifier l'efficacité de cette correction en termes de pic de rehaussement et d'erreur d'estimation de V_e . L'algorithme a été testé par simulation dans plus de 96600 situations d'échantillonnages d'AIF possibles et dans plusieurs combinaisons de paramètres pharmacocinétiques du modèle de Tofts étendu. L'avantage de notre solution par rapport aux solutions proposées est multiple. Premièrement, cette méthode ne requiert aucun protocole/stratégie d'acquisition ou de séquence spécifique. Elle peut donc être appliquée à des examens *a posteriori*, à condition toutefois, d'estimer correctement le seuil de saturation en fonction des paramètres d'acquisition des données traitées. Enfin la méthode de post traitement proposée est de conception simple et minimaliste ce qui permet d'envisager une implémentation en ligne *ad-hoc* à la console d'acquisition facilitée, en remplacement de l'implémentation actuelle sur un logiciel tiers.

5.4. Discussion générale et conclusion sur le chapitre

Ce chapitre a présenté les problématiques liées à la conversion du signal en concentration d'agent de contraste pour la quantification de l'IRM de perfusion cardiaque. La principale problématique de cette étape concerne la conversion du signal provenant des compartiments vasculaires. La perte de linéarité $\text{Signal} \propto [\text{CA}]$ au-dessus d'un certain seuil de concentration d'AC rend l'étape de conversion moins robuste aux variations de signaux induites par le SNR et plus sensibles aux variations des paramètres d'acquisition lors du jeu des RF et gradients. De plus, les phénomènes de saturation de signal observés à hautes valeurs de $[\text{CA}]$ couplés aux effets de T_2^* aboutissent à des erreurs d'estimation de l'amplitude maximale du signal de rehaussement vasculaire (AIF). Deux principales techniques d'acquisition existent aujourd'hui pour répondre à cette problématique la technique *Dual-Sequence* et la technique *dual bolus*. Ces techniques ont été présentées mais ne pouvant être mis en œuvre dans le cadre de cette thèse, nous avons proposé une nouvelle solution de correction des erreurs d'estimation du rehaussement maximal l'AIF. Cette méthode a été caractérisée par simulation et testée sur 16 sujets. L'étude de simulation montre que l'utilisation de l'algorithme proposé permet de garantir des erreurs d'estimation de V_e inférieur à 5% ce qui est notre objectif final dans l'estimation de ce paramètre, potentiel biomarqueur de fibrose cardiaque diffuse. Cependant, même si ce chapitre a traité des principales difficultés et solutions proposées pour la conversion du signal en concentration d'agent de contraste, certains points non traités doivent cependant être discutés avant de finaliser ce chapitre.

5.4.1. Relaxivité

La valeur de la relaxivité est donnée par la fiche technique de l'AC du laboratoire l'ayant conçu. Il s'agit d'une valeur de relaxivité mesurée *in vitro* à différents champs B_0 pour une température et une concentration d'albumine sérique humaine (ASH) données. La relaxivité est en fait une valeur complexe à mesurer tant elle dépend de plusieurs facteurs tels que la température, le champ magnétique ou encore la présence de macromolécules dans l'environnement de l'AC [41], [213]. De ce fait, les valeurs réelles de relaxivité peuvent varier au regard de celles données par l'industriel selon les sites, la méthode de mesure ou encore selon les conditions environnementales *in vivo*. On peut trouver dans la littérature plusieurs mesures de la relaxivité des agents de contraste utilisés en milieu clinique. En 2005, Rohrer et al. [214] comparent les relaxivités de plusieurs agents de contraste, dont le Gd-DOTA, dilués dans différents solvants à 37°C et à plusieurs champs B_0 . Ils rapportent une relaxivité pour le Gd-DOTA mélangé à du plasma de bovin de $3,5 \text{ mmol.s}^{-1}$ à 3T. Noebauer-Huhmann et al. [215] présentent en 2010 pour la première fois dans la littérature des mesures de relaxivité du Gd-DOTA dans du sang total humain maintenu à 37°C à 3T. Ils trouvent une valeur de $3,3 \text{ mmol.s}^{-1}$. Cependant cette étude était limitée par le faible nombre d'échantillons ($n = 6$) permettant la mesure de la relaxivité. En 2015, Shen et al. [216] complètent ces investigations et rapportent une mesure de la relaxivité moyenne du Gd-DOTA dans du sang total humain égale à $3,4 \text{ mmol.s}^{-1}$ à 3T, 37°C. L'ensemble des valeurs de relaxivité du Gd-DOTA retrouvées dans la littérature est synthétisé dans le Tableau 13. On constate des mesures

de relaxivité très homogènes et l'on peut considérer une valeur de $r_1 = 3,4 \text{ mmol.s}^{-1}$ comme suffisamment fiable au regard des données constructeur et de la littérature.

Tableau 13: Tableau des valeurs de relaxivité du Gd-DOTA rapportés dans la littérature

Gd-DOTA	Solvant	Température	Champ B_0	r_1 (mmol.s ⁻¹)
Guerbet fiche technique	Eau + ASH	37°C	3T	3.4
Roher et al. [214]	Sérum Bovin	37°C	3T	3.5
Noebauer-Huhmann et al. [215]	Sang total	37°C	3T	3.3
Shen et al. [216]	Sang total	37°C	3T	3.4

L'influence de la présence de macromolécules dans le compartiment de mélange de l'agent de contraste sur sa relaxivité justifie en partie [213] le changement de relaxivité d'un tissu à un autre. Ce phénomène peut devenir problématique si la relaxivité de l'AC varie de façon trop importante entre le compartiment plasmatique et le compartiment extravasculaire extracellulaire. De plus, sachant l'influence de la présence des macromolécules sur la relaxivité du Gd-DOTA, il peut être intéressant de se questionner sur la réelle valeur de la relaxivité dans un tissu fibreux, *i.e.* envahi de fibres de collagène en comparaison à un tissu sain ou au compartiment plasmatique. Ces questions présentent une des limitations de la quantification de la perfusion lors de la conversion du signal ou plutôt des valeurs de T_1 en concentration d'agent de contraste. Il est donc justifié de se questionner sur l'effet d'un biais de la valeur de r_1 sur l'estimation des courbes de concentration et par extension sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Schabel et Parker, ont étudié l'impact d'une erreur absolue de relaxivité sur l'estimation des courbes de concentration [217]. Le biais de r_1 étant linéaire pour des concentrations non élevées (*e.g.* pic d'AIF), il en résultera majoritairement une erreur d'échelle des courbes de concentration d'AC. Ces erreurs sont limitées lorsque la valeur de relaxivité choisie est invariante. Dans son manuscrit de thèse, Garpebring [218] rappelle également que la relation liant la concentration plasmatique C_p et C_t étant linéaire, l'impact d'une variation absolue de la valeur de relaxivité sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques est limité. On peut donc supposer qu'une estimation biaisée de la relaxivité a un effet limité sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques et n'empêche pas leur traitement statistique.

5.4.2. Mesures du T_{10}

La conversion du signal repose en partie sur la connaissance *a priori* de la valeur du T_1 avant injection du tissu étudié (sang ou myocarde dans notre cas). Or, la mesure juste et précise du T_1 du sang ou myocardique relève d'un défi important et difficile à relever en milieu cardiaque. La méthode de cartographie T_1 la plus utilisée en examen cardiaque étant la méthode MOLLI, nous avons utilisé les valeurs de T_{10} sanguin mesurées avec cette technique pour la conversion du signal en concentration d'agent de contraste des fantômes et des 16 AIF mesurées sur patients. Cette méthode est connue pour avoir des mesures du T_1 précises mais est susceptible de sous-estimer les hautes valeurs de T_1 en particulier pour les longs T_1 , même si la correction LookLocker du T_1^* proposée par Deichman en 1992 [219] permet d'atténuer ces phénomènes de sous-estimation liés à l'acquisition LookLocker [107]. Une erreur d'estimation du T_{10} conduit à une erreur d'amplitude des courbes de concentration en agent de contraste. Ceci ne constitue pas un problème si le taux d'erreur d'estimation est le même pour les hautes valeurs de T_1 du sang et les valeurs de T_1 du myocarde sain ou fibrosé. Or, comme le rappellent les revues de littérature de Taylor et al. de 2016 [6] ou Everett et al. de 2016 [8], la technique MOLLI jouit d'une reproductibilité accrue aux regards des autres techniques de mesures. Il est également rappelé notamment dans les recommandations cliniques de la SCMR de 2017 [220], la faible variation de T_1 natif entre un myocarde sain et un tissu myocardique infiltré de fibrose. Il s'agit d'ailleurs de la raison pour laquelle la recherche d'autres biomarqueurs d'imagerie (ECV, perfusion, perméabilité) demeure très active et est à l'origine de l'écriture de cette thèse. On peut donc supposer une faible différence d'erreur de justesse d'estimation entre un tissu sain et un tissu fibrosé, induisant donc sinon aucun biais, une différence négligeable d'erreur d'évaluation du T_1 et donc de conversion du signal entre ces deux types de tissu. S'agissant, de la mesure du T_{10} du sang, une stratégie consiste à considérer le T_1 du sang comme suffisamment stable pour utiliser une valeur de littérature ou de population afin de réduire les erreurs de reproductibilité, comme nous l'avons évoqué dans la section 5.1.3. Cette méthode néglige les variabilités inter individu des constituants du sang, comme l'hématocrite, qui peuvent influencer le T_1 du sang. Dans l'étude proposée sur l'AIF, le T_1 natif du sang était mesuré pour chaque individu. Ce choix est basé sur la reproductibilité prouvée de la méthode MOLLI comme expliqué précédemment. La valeur du T_1 moyen $\pm$ SD du sang était de $1907,0 \pm 81,6$ ms, en cohérence avec les valeurs trouvées dans la littérature pour des mesures de T_1 MOLLI, à 3T [221], [222]. Nous pouvons donc attendre des résultats reproductibles en termes de précision de mesure du T_1 et fiables par rapport aux données de la littérature concernant les mesures de T_{10} du myocarde et du sang avec notre méthode. Enfin, la méthode de T_1 et la mesure de rehaussement de signal repose sur une hypothèse d'échange rapide des molécules d'eau entre les compartiments permettant, dans le cas de la mesure du T_1 par exemple, une analyse mono-exponentielle du signal d'un voxel. Nous considérons également que cette hypothèse est vérifiée dans notre cas.

- Chapitre 6 -

Prétraitement des données : maîtriser les bruits physiologiques et physiques

Comme nous l'avons indiqué dans la partie introductive en 2.2.1.ii, p. 42, la gestion des mouvements respiratoires est une problématique importante dans l'analyse de l'IRM cardiaque de perfusion. Le suivi dynamique de l'injection du produit de contraste étant réalisé sur plusieurs minutes, le recours à l'apnée n'est pas raisonnablement praticable. Il est donc nécessaire d'avoir recours à une stratégie de gestion des effets des mouvements respiratoires sur les données acquises afin de permettre une analyse pixel à pixel de la perfusion.

L'objectif de ce chapitre est de présenter une solution technique aux traitements des images DCE-IRM acquises en respiration libre de sorte à permettre le calcul des paramètres de l'ETM pour l'obtention de cartes paramétriques.

6.1. Introduction

Comme nous l'avons également rappelé, la correction de mouvements peut s'effectuer de différentes manières :

- Synchronisation de l'acquisition sur le signal respiratoire (ou *gating*) prospectif [60] ; ou synchronisation rétrospective [223].
- Correction des mouvements de façon prospective comme la technique PACE du constructeur Siemens [224] ou correction des artéfacts de mouvements rétrospective.

Sans détailler les autres techniques de gestions des mouvements respiratoires, nous nous intéresserons à la dernière catégorie des méthodes de gestion des mouvements respiratoires : à savoir l'application rétrospective d'une correction des mouvements respiratoires estimés. L'objectif d'une telle stratégie est de déterminer le champ de déformation (rigide, semi-rigide ou non rigide) liant deux images acquises séquentiellement afin de « recaler » les images entre elles *i.e.* aligner une image donnée par rapport à une image de référence.

On peut noter cette relation de la manière suivante :

$$I_M = I_F(T_\mu) \quad (6.1)$$

Avec I_M l'image modifiée et I_F l'image fixe de référence, T_μ la transformation géométrique liant I_M et I_F .

Mathématiquement, le recalage d'une image par rapport à une autre image fixe peut être défini par un problème d'optimisation d'une fonction de coût C à minimiser de façon itérative tel que [225]:

$$\hat{T} = \arg \min_T C(T; I_F, I_M) \text{ avec,} \quad (6.2)$$

$$C(T; I_F, I_M) = -S(T; I_F, I_M) + \gamma \mathcal{P}(T) \quad (6.3)$$

Où S représente la mesure de similarité, et $\mathcal{P}$ est un terme de régularisation contraignant la transformation T et γ un facteur de pondération entre le terme similarité S et le terme de régularisation $\mathcal{P}$.

Il est alors possible de représenter la transformation « paramétrée », avec μ la matrice des paramètres de transformation (translation, rotation etc.). On peut alors noter :

$$\hat{\mu} = \arg \min_{\mu} C(\mu; I_F, I_M) \quad (6.4)$$

La fonction de coût à minimiser C est en fait la mesure de la similarité entre les deux images à recaler. Cette fonction est donc un indicateur de similarité choisi pour le recalage des deux matrices image. Il existe plusieurs types d'indicateur de similarité plus ou moins complexes et plus ou moins dépendants des valeurs d'intensité des pixels des deux images. Parmi les indicateurs les plus utilisés en recalage d'images médicales monomodales, nous pouvons citer la différence des moyennes au carré (MSD^{49}), ou encore la méthode des moindres carrés (SSD^{50}). Par exemple la fonction de coût de l'indicateur MSD s'écrit :

$$C_{MSD}(T_\mu; I_F; I_M) = \frac{1}{m} \sum_{x \in \Omega_F} (I_F(x) - I_M(T_\mu(x)))^2 \quad (6.5)$$

Avec x , un pixel de coordonnées données et Ω_F le domaine des pixels de la matrice et m le nombre total de pixels.

Ces indicateurs sont basés sur la minimisation des écarts d'intensité de pixels entre les deux images à recaler et requiert donc que les deux images soient de même contraste ou du moins de la même modalité. Le recalage d'images de modalités différentes présentant des contrastes différents ou dans notre cas des images de perfusion DCE dont le contraste varie intrinsèquement dans le temps avec le passage de l'agent de contraste est plus difficile à réaliser en utilisant ces indicateurs. D'autres indicateurs de similarités ont été proposés par la communauté de traitement d'image pour le recalage d'images multimodales ou présentant des variations de contraste globales ou locales. Parmi ces indicateurs, on peut citer l'indicateur d'information mutuelle (MI^{51}) ou de similarité de structure ($SSIM^{52}$). Ces indicateurs sont basés sur une fonction de probabilité qui lie les deux images à recaler, ce qui les rend donc moins sensibles à des écarts d'intensité de pixels. Par exemple, la fonction de probabilité de l'indicateur MI s'écrit :

$$C_{MI}(I_F; I_M) = H(I_F) + H(I_M) - H(I_F, I_M) \quad (6.6)$$

Avec $H(I_{F,M})$ les entropies marginales des images $I_{F,M}$ et $H(I_F, I_M)$ les entropies jointes de ces deux mêmes images.

Un algorithme de recalage mesure donc des valeurs de similarité entre les deux images à recaler de façon itérative en faisant varier les paramètres μ d'une transformation T . Le type de transformation appliquée dépend du nombre de degré de liberté dont dispose celle-ci. Les transformations géométriques limitées à des translations 2D ont 3 degrés de liberté, les transformations « rigides » (translation, rotation) en ont 6 alors que les transformations non rigides ont autant de degrés de liberté μ que définis par l'utilisateur. De façon itérative, les paramètres de la transformation sont changés selon une direction

⁴⁹ MSD : Mean Square Difference

⁵⁰ SSD : Sum of Square Difference

⁵¹ MI : Mutual Information

⁵² $SSIM$: Structure Similarity

et appliqués à l'image transformée selon une méthode d'optimisation afin de résoudre l'équation 7.2. Une méthode populaire d'optimisation de variations des paramètres de transformation consiste à un algorithme du gradient (ou *gradient descent*) défini dans un espace euclidien. Le principe est de déterminer les nouveaux paramètres de la transformation μ_{k+1} en les faisant itérativement varier selon un certain gradient dans une direction donnée tel que pour chaque itération k , l'on ait :

$$\mu_{k+1} = \mu_k - \nabla k \quad (6.7)$$

Le développement d'algorithmes de recalage d'images basés sur les méthodes présentées plus haut est un champ très actif de la recherche en IRM cardiaque. Plusieurs solutions ont été proposées pour le recalage des acquisitions CINE [226] ou MOLLI pour la reconstruction de cartographie T_1 [227] ou de cartes ECV [228] ainsi que pour l'IRM de perfusion cardiaque [229], [230]. Un algorithme particulièrement populaire et disponible sur les scanners de l'industriel Siemens appelé MOCO [122], qui consiste en un algorithme de recalage non rigide, est également utilisé pour le recalage d'IRM de premier passage. Cet algorithme est également connu pour apporter des distorsions aux images recalées [122], [231], [232] et notamment les images de perfusion en particulier lorsque le temps total d'acquisition dépasse le temps du premier passage (un exemple est donné en Figure

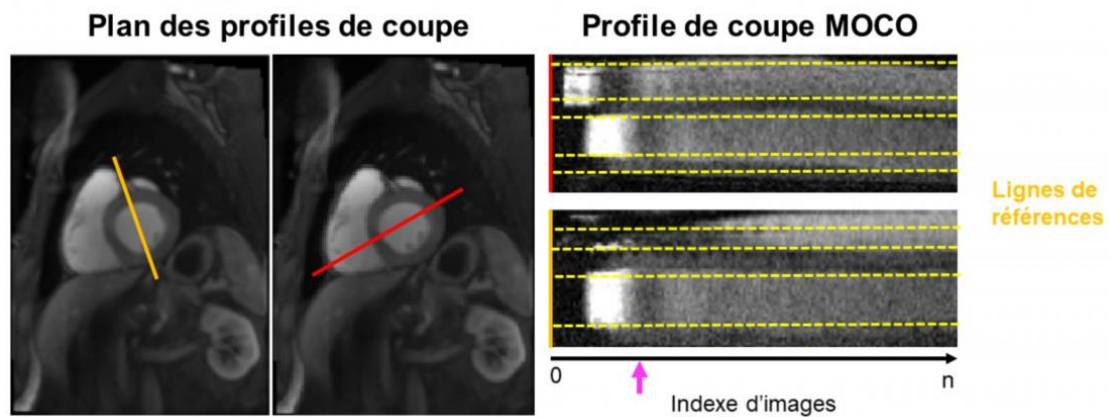


Figure 6-1 : Exemple de profile de coupe de série DCE corrigé avec l'algorithme en ligne MOCO du constructeur Siemens. On peut constater une distorsion du profile de coupe à mesure du temps, en particulier après le premier passage (flèche rose).

6-1).

D'autres stratégies plus robustes ont donc été proposées pour le recalage d'images de perfusion cardiaque utilisant par exemple des modèles pharmacocinétiques [233], ou une analyse en composantes indépendantes de la série d'images [229] ou par modélisation de flux optique de déplacement large (LDOF) [234]. A l'exception de la dernière technique citée, ces algorithmes peuvent introduire des artéfacts liés à un mauvais recalage lorsque l'amplitude respiratoire pendant l'acquisition est trop importante ou en raison du choix d'une seule image de référence pour le recalage de l'ensemble des images de la série. Une autre problématique est que ces algorithmes ont été conçus et testés sur des acquisitions d'IRM cardiaques de premier passage. Il n'y a pas à l'heure actuelle, la preuve que ces algorithmes apportent une solution de recalage convenable pour les examens d'IRM de perfusion cardiaque allant au-delà du premier passage. Le recalage d'images acquises sur une longue période temporelle a par ailleurs été abordé sur d'autres organes, comme par exemple, en IRM abdominale. Hamy et al. [235] proposent en 2014 une analyse en composantes principales (PCA) de la série DCE conjointement à l'utilisation d'un algorithme de recalage se servant d'un nouvel indicateur de similarité semblant plus robuste aux variations de contraste d'une image à l'autre appelé *residual complexity*. Leurs résultats semblent montrer une nette amélioration de la qualité du recalage des images de l'ensemble de la série DCE notamment grâce à l'utilisation de ce nouvel indicateur proposé par Myronenko et al. en 2010 [236]. Nous avons souhaité tester l'hypothèse que l'utilisation d'un tel indicateur de similarité permettrait le recalage d'examens IRM cardiaque DCE au-delà du premier passage et comparer ces résultats en termes de performances de recalage et de qualité de cartes de perméabilité avec les séries DCE corrigées avec l'algorithme de recalage constructeur MOCO.

6.2. Méthodes

6.2.1. Acquisition DCE et cartographie T₁

Toutes les images traitées par notre algorithme ont été acquises sur 14 patients issus de l'étude STAMP (NCT02879825) précédemment citée. Les images ont toutes été acquises sur une IRM 3 Tesla (Prisma, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). L'acquisition DCE consistait en un module SR-Turbo-FLASH (TI : 95 ms, TR/TE : 116/0,97 ms, angle de bascule : 10°, matrice : 160x116, résolution : 2,25x2,25 mm²). L'injection consistait à une dose de 0,15mmol/kg à un débit de 4mL/s de Gd-DOTA (Dotarem®, Guerbet, France) au moins 6 secondes après le début de l'acquisition DCE, de sorte à laisser du temps pour la mesure du signal de *baseline*. La carte de T₁₀ servant à la conversion du signal en concentration d'AC a été acquise à la même position que celle de la série DCE avec une séquence MOLLI de 8 échantillons, (schéma : 5(3)3, TR/TE : 283/1,12 ms, matrice : 256x220, résolution : 1,40x1,40 mm²).

6.2.2. Description de l'algorithme RC-REG

La conception de l'algorithme de recalage a été entièrement réalisée sous le logiciel Matlab (The Mathworks, Natick, USA). Les images à recaler sont les images reconstruites en magnitude pondérées T₁ ayant été normalisées par un filtre de calibration « *pre-scan* » servant à minimiser les inhomogénéités spatiales d'intensité liées à l'utilisation de l'antenne de surface. Le diagramme descriptif de l'algorithme est donné en Figure 6-2. La principale difficulté dans le recalage des images de perfusion DCE se trouve dans le choix de l'image de référence pouvant présenter un contraste plus ou moins éloigné des images de la série à recaler. L'algorithme a donc été conçu de sorte à définir deux images de référence : une pour les images avant l'arrivée du produit de contraste (*baseline DCE*) et une autre référence pour les images après l'arrivée du produit de contraste (*post-AC DCE*).

- Définition des images de référence : L'image de référence pour le recalage des images de *baseline DCE* (référence 1) correspond à l'image moyenne des images *baseline DCE*. La deuxième image de référence (référence 2) correspond à l'image moyenne de l'ensemble de la série DCE. Cette image est ensuite recalée sur l'image référence 1 via l'utilisation d'un algorithme de recalage affine 2D. Cet algorithme est basé sur le calcul du champ de déplacements des voxels des deux images à recaler (*optical flow*) [237]. L'image résultante (référence 3) sert ensuite de référence pour les images *post-injection*.
- Les images *baseline DCE* et *post-AC DCE* sont recalées sur leur image de référence via l'utilisation de la *Medical Image Registration Toolbox (MIRT)* développée par Myronenko et al. [236]. Nous avons choisi d'utiliser l'indicateur de complexité résiduelle (RC⁵³) comme indicateur de similarité en raison de sa robustesse aux variations de contraste locales d'une image à

⁵³ RC = Residual Complexity

l'autre, comme indiqué dans l'introduction. Le principe de fonctionnement de ce nouvel indicateur est l'inclusion d'un champ de déformation d'intensité dans la fonction de coût [236].

Ce champ pouvant être résolu analytiquement de sorte à minimiser le seul champ de déformation géométrique restant. La fonction de coût de l'indicateur RC est définie comme suit :

$$C_{RC}(S, \tau) = \|I - J(\tau) - S\|^2 + \beta \|PS\|^2 \quad (6.8)$$

Avec I et J les images à recaler, T , le champ transformation géométrique liant les deux images, $\|\cdot\|$ la norme euclidienne des distances, S le champ de correction des intensités, β et P des opérateurs de régularisation.

Les paramètres de la *toolbox* MIRT utilisée pour le recalage des images *baseline DCE* et *post-CA DCE* sont synthétisés dans le Tableau 14: Paramètres de la *toolbox* MIRT pour le recalage RC-REG. Avec α le paramètre de mesure de similarité ; Δ le niveau de sous-échantillonnage ; Σ la taille de la matrice de convolution entre deux points de contrôle B-spline plus ce paramètre est faible, plus les déformations peuvent être complexes ; λ un facteur de régularisation limitant les déformations trop abruptes entre deux points de contrôle B-spline et n le nombre d'itérations maximum..

- Enfin, l'algorithme est paramétré pour répéter ces deux processus de calcul des images de référence puis recalage type RC jusqu'à ce que des valeurs de l'indicateur de similarité de structure (SSIM) entre les images n et $n+1$ de l'ensemble de la série DCE aient pour moyenne et écart type des valeurs supérieure à 0,81 et inférieure à 0,028, respectivement. Ces valeurs ont été déterminées empiriquement. Ce mécanisme itératif a été mis en place de sorte à permettre à l'algorithme de prendre en charge des examens dont l'amplitude respiratoire ne permet pas la réalisation d'une image moyenne de la série DCE de qualité suffisante pour permettre un recalage fiable.

Tableau 14: Paramètres de la *toolbox* MIRT pour le recalage RC-REG. Avec α le paramètre de mesure de similarité ; Δ le niveau de sous-échantillonnage ; Σ la taille de la matrice de convolution entre deux points de contrôle B-spline plus ce paramètre est faible, plus les déformations peuvent être complexes ; λ un facteur de régularisation limitant les déformations trop abruptes entre deux points de contrôle B-spline et n le nombre d'itérations maximum.

	α	Δ	Σ	λ	n
<i>Baseline DCE</i>	0,05	1	15	0,005	200
<i>Post-CA DCE</i>	0,3	1-2	12-18	0,005	400

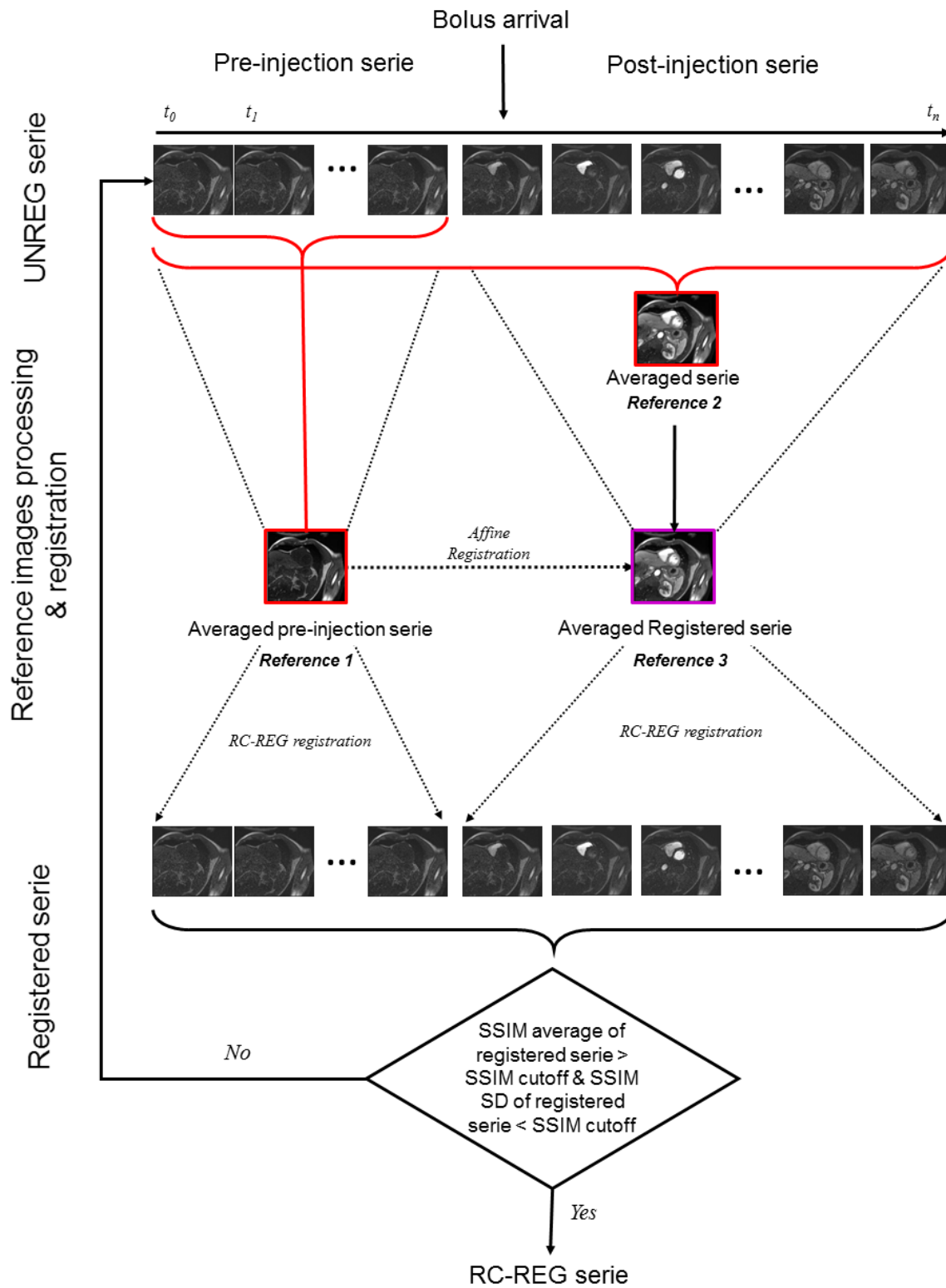


Figure 6-2: Diagramme de l'algorithme de recalage RC-REG

6.2.3. Evaluation de la qualité du recalage

6.2.3.i. Evaluation qualitative

La qualité du recalage a été mesurée premièrement de façon qualitative par l'extraction de deux profils de coupe de cœur : un dans le plan grand axe horizontal partant de la partie latérale du ventricule droit, traversant le septum jusqu'au segment antérolatéral du VG et un autre dans le plan grand axe vertical traversant le VG de son segment inférieur jusqu'au segment antérieur *c.f.* Figure 6-4. Ces profils sont placés manuellement sur l'image moyenne de la série non recalée (UNREG) et le profil temporel est extrait des séries DCE des trois groupes comparés :

- UNREG : correspondant à la série DCE non corrigée,
- MOCO : correspondant à la série DCE corrigée avec l'algorithme constructeur en ligne,
- RC-REG : correspondant à la série DCE corrigée avec notre algorithme RC-REG.

6.2.3.ii. Evaluation quantitative

L'évaluation quantitative des résultats de notre algorithme a été effectuée par la mesure d'indicateur de similarité entre deux images n et $n+1$ de la série DCE. De sorte à diminuer l'impact du changement de contraste dans la mesure de similarité nous avons choisi deux indicateurs connus pour être moins sensibles aux variations de contraste : l'indicateur de similarité de structure : SSIM, (qui est également l'indicateur qui conditionne le nombre d'itérations de notre algorithme), et l'information mutuelle (MI). Le premier nous servira à vérifier l'apport de notre processus itératif et le deuxième nous donnera un indicateur robuste de qualité de recalage d'image. La similarité (SSIM et MI) de deux images DCE consécutives (complète *i.e.* *Full Frame* et rognée *i.e.* *Heart Cropped*) a été mesurée Figure 6-3. L'ensemble des valeurs de mesures de similarités SSIM et MI sur images complètes et rognées ont ensuite été représentées sous forme de graphique « *en violon* ». Ce graphique de la famille des boîtes à moustache permet de représenter la distribution totale d'une série de valeurs (dans le sens de la hauteur du violon) et la densité de probabilité de chacune de ses valeurs (dans le sens de la largeur).

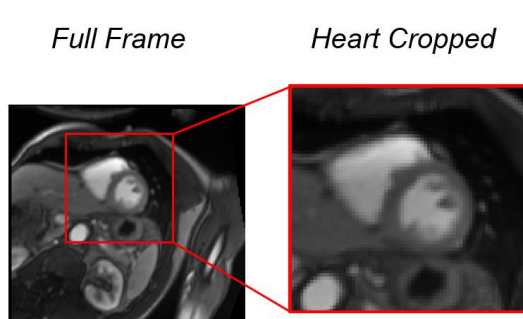


Figure 6-3: Exemple d'image complète "Full Frame" et rognée "Heart cropped" pour la mesure de similarité SSIM et MI

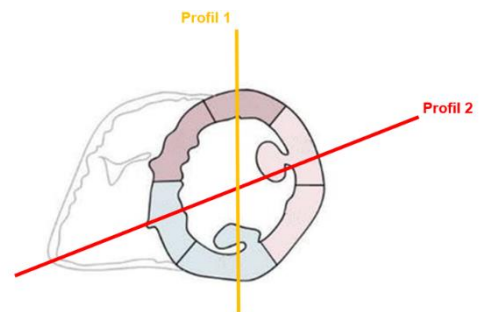


Figure 6-4: Plan des profils de coupes pour vérification qualitative du recalage d'image DCE par l'algorithme RC-REG

La normalité des distributions (de valeurs de SSIM et MI sur image complète ou rogné) a été vérifiée par un test du χ^2 dont le seuil de significativité a été établi à 0,05. La médiane $\pm$ variation absolue de la médiane (mad⁵⁴) de l'ensemble des valeurs de SSIM et MI ont été calculées pour chacune des 3 distributions sur images complètes et rognées. L'indépendance des 3 distributions de valeurs de SSIM et MI des images complètes et rognées a été vérifiée par un test de Kruskal-Wallis avec un niveau de significativité établi à 0,05.

6.2.4. Evaluation de l'effet du recalage sur carte de perméabilité

6.2.4.i. Génération des cartes de perméabilité

Les cartes de perméabilité issues de l'application du modèle de Tofts étendu sur les données DCE ont été générées à partir des séries d'images rognées UNREG, MOCO et RC-REG. Le processus conduisant à la génération des cartes de perméabilité et l'extraction des valeurs des paramètres de perméabilité par segments AHA est décrit en Figure 6-5. Outre l'étape de recalage des images DCE, plusieurs étapes importantes définissent ce flux de quantification DCE :

- Recalage carte T_{10} et acquisition DCE : afin de rendre possible la quantification de la perfusion pixel à pixel, la carte de T_{10} est dans un premier temps redimensionnée et sous-échantillonnée selon les dimensions et la résolution de l'acquisition DCE. Même si la carte de T_{10} est paramétrée pour être acquise à la même position que les acquisitions DCE, il peut exister un décalage entre la coupe petit axe de la carte T_{10} et la coupe petit axe de la série DCE. Une étape de recalage 2D rigide a été ajoutée entre l'image moyenne de la série DCE recalée et la carte de T_{10} . Cette étape de recalage, n'est pas totalement automatique et nécessite l'intervention de l'utilisateur pour la vérification de la qualité du recalage.
- Rognage des acquisitions DCE : afin de diminuer le nombre total de pixels à traiter pour l'analyse pharmacocinétique, un rognage automatique a été appliqué aux acquisitions DCE (après recalage le cas échéant) et à la carte de T_{10} correspondante. La région d'intérêt constituée du cœur (VD+VG) a été sélectionnée par le seuillage automatique de l'image des *maximas* d'intensité de pixels de la série DCE et l'application d'une série d'opérations morphologiques de fermeture et d'ouverture de sorte à ne préserver que l'amas de pixels provenant du VG. Les coordonnées des pixels les plus périphériques à l'amas sont ensuite utilisées pour définir un rectangle élargi de 15 pixels dans sa largeur et 35 dans sa hauteur de sorte à éviter un rognage de la zone d'intérêt ou « *overcropping* ».

⁵⁴ Mad = *Median Absolute Deviation*

- L'AIF utilisée pour la génération des cartes de perméabilité a été mesurée via une zone d'intérêt placée au centre du VG sur la série DCE corrigée par notre algorithme RC-REG. Il a par ailleurs été démontré que l'utilisation de l'indicateur RC comme indicateur de similarité n'altère pas la dynamique i.e. les intensités des pixels de l'image recalée [235], [236] et donc, la mesure de l'AIF à partir des données DCE RC-REG permet d'extraire l'AIF sans biais lié aux mouvements cardiaques ni altération du signal. Le signal d'AIF a ensuite été converti en concentration d'AC, puis corrigé via l'utilisation de l'algorithme de correction d'AIF présenté dans le - Chapitre 5 -, puis l'AIF correspondant à la concentration du sang ($C_b(t)$) a été convertie en concentration plasmatique par la relation $C_p(t) = C_b \cdot (1-Hct)$, avec Hct, l'hématocrite individuelle mesurée dans les 24h précédant l'examen IRM.
- Pour chaque pixel des images rognées, le signal mesuré a été converti en concentration d'AC selon les équations 1.25 et 1.27 avec pour T_{10} , le T_1 correspondant sur la carte T_{10} et avec pour relaxivité $r = 4\text{mmol/s}^{-1}$.
- Les courbes de concentrations tissulaires C_t et C_p ont ensuite été interpolées de sorte à uniformiser la résolution temporelle entre les deux courbes qui a été fixée à 0,5s.
- L'estimation des paramètres de l'ETM étant également dépendante de l'écart entre les temps d'arrivée du bolus pour la courbe d'AIF et C_t [238], cet écart a été estimé et corrigé. Le décalage Δt entre le début du rehaussement des deux courbes a été estimé automatiquement pour chaque pixel analysé par corrélation croisée des deux courbes C_t et C_p . La courbe C_p a ensuite été décalée temporellement de sorte à faire coïncider le début du rehaussement de contraste pour les deux courbes.
- Enfin, le modèle de Tofts étendu a été appliqué aux données par l'utilisation d'un algorithme de régression non linéaire type *Trust-Region* dont les paramètres initiaux étaient : $0,0015\text{s}^{-1}$; $0,0015\text{s}^{-1}$; 0,05 pour K^{trans} , K^{ep} et V_p respectivement. K^{trans} , K^{ep} et V_p ont été estimés directement à partir du processus de régression non linéaire, alors que V_e a été calculé tel que $V_e = K^{\text{trans}}/K^{\text{ep}}$.

6.2.4.ii. Evaluation de la qualité des cartes de perméabilité

Dans un premier temps, l'aspect visuel des cartes a été évalué. Des cartes de perméabilité avec un aspect moins bruité et dont le myocarde du VG est plus homogène a été considéré comme indicateur de meilleure qualité de carte. La mesure des paramètres de perméabilité a ensuite été effectuée par segmentation AHA manuelle ; ainsi 6 valeurs de paramètres de l'ETM ont été extraites par sujet. Il est à noter que ces mesures ont été effectuées lorsque l'épaisseur du myocarde permettait une mesure par ROI sans incorporation de voxels pollués par du volume partiel. Les médianes $\pm$ mad de l'ensemble des paramètres de l'ETM mesuré et du coefficient de détermination r^2 ont été calculées. L'indépendance des 3 séries (UNREG, MOCO et RC-REG) de valeurs de paramètres l'ETM et des valeurs de coefficients de détermination ont été comparé par un test de Kruskal-Wallis avec une significativité établie à 0,05.

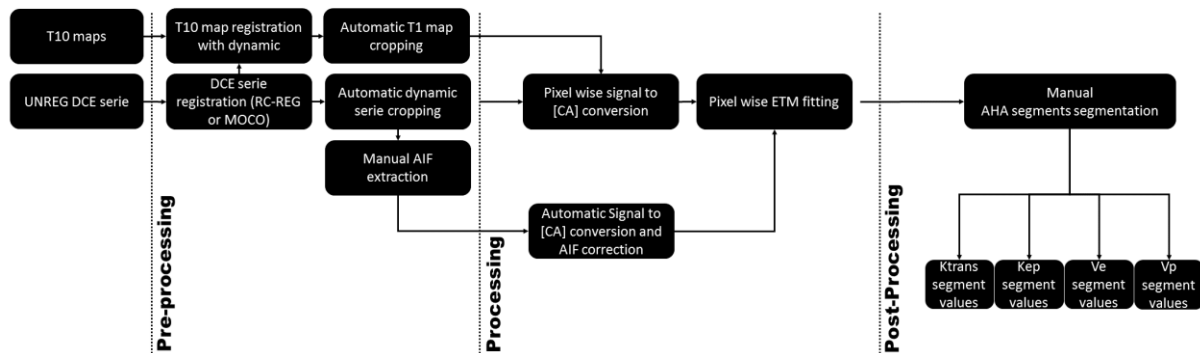


Figure 6-5: Diagramme descriptif et du traitement des données DCE pour la génération de carte de perméabilité par utilisation du modèle de Tofts étendu.

6.3. Résultats

6.3.1. Evaluation de la qualité du recalage

Les résultats en termes de profil de coupe, mesure de SSIM|MI et de cartes de paramètres de perméabilité de 3 cas représentatifs sont présentés à titre d'exemple ci-dessous.

Le premier cas (Figure 6-6), représente un examen réalisé en apnée au début de l'acquisition puis en respiration libre. Il montre la supériorité de l'algorithme RC-REG sur MOCO en termes de valeurs de SSIM et MI et de qualité des profils de coupe. Sur le profil de coupe MOCO, on observe une déformation du myocarde progressive qui se traduit par une déformation de la forme du VG sur les cartes des paramètres de perméabilité et notamment V_e . Les flèches rouges montrent des zones du myocarde mieux délimité sur les cartes de V_e RC-REG que celles de UNREG et MOCO.

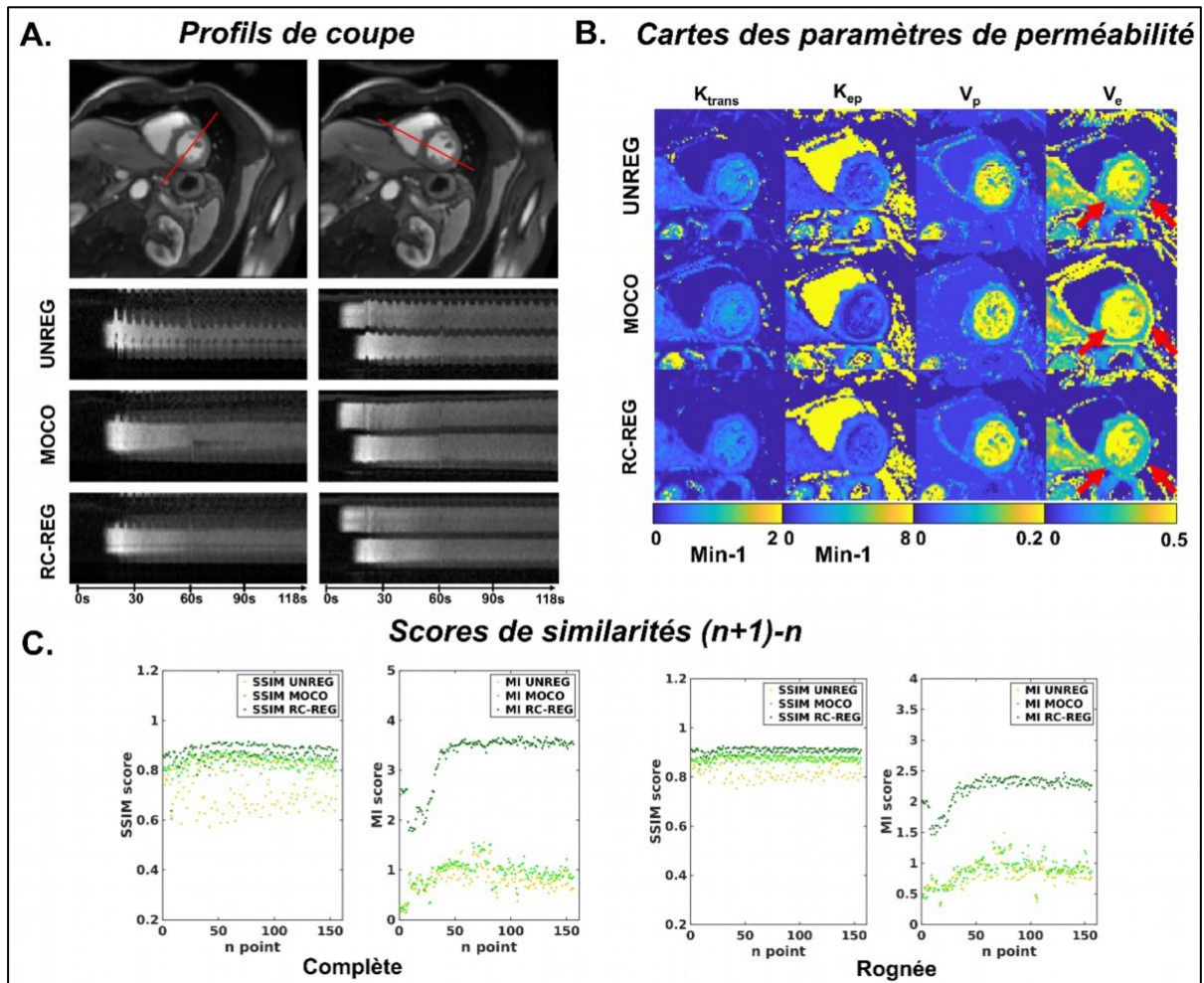


Figure 6-6: Résultats de l'effet du recalage RC-REG sur patient ayant tenu une apnée en début d'acquisition et comparaison avec MOCO et sans correction UNREG des A. profils de coupe, B. cartes des paramètres de perméabilité et C. de mesures de similarités entre image DCE.

Le 2e cas présenté en Figure 6-7 montre, avec une autre orientation de coupe, un examen réalisé entièrement en respiration libre. Les observations sont similaires à celles effectuées sur le cas précédent, à savoir : des profils de coupes de meilleure qualité pour l'algorithme RC-REG comparé à MOCO. Sur les profils de coupes DCE issus de MOCO on peut une nouvelle fois observer une déformation progressive des structures du VG dont l'intégrité est respectée sur les profils DCE issus de RC-REG. Ces déformations aboutissent également sur une très forte distorsion de la forme du VG sur les cartes des paramètres de perméabilité rendant la carte paramétrique inexploitable. On observe également une meilleure délimitation des contours du VG et des piliers musculaires des cartes issues de la série DCE RC-REG comparée à la série DCE UNREG.

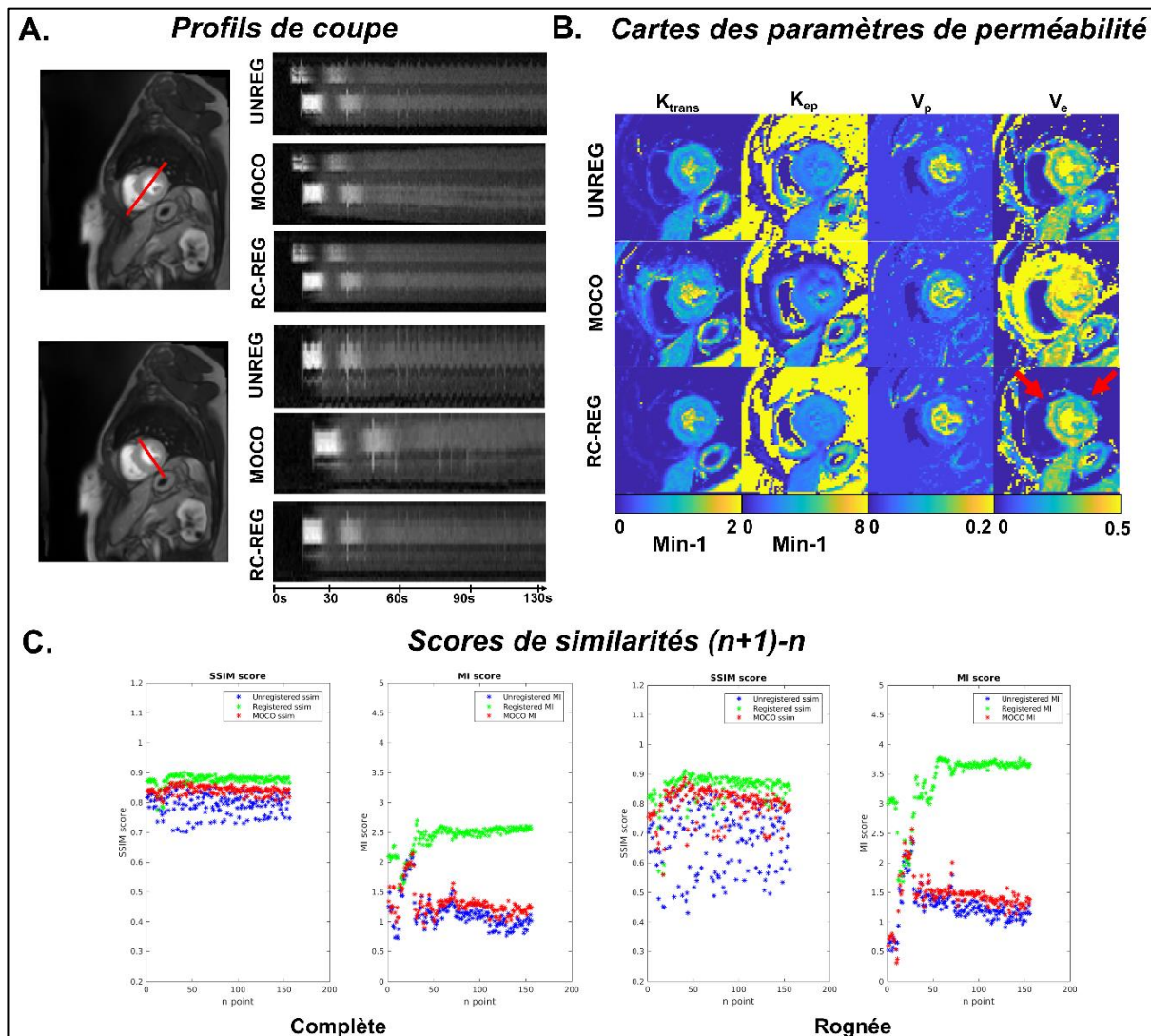


Figure 6-7: Résultats de l'effet du recalage RC-REG sur patient en respiration libre totale et comparaison avec MOCO et sans correction UNREG des A. Profils de coupe, B. cartes des paramètres de perméabilité et C. de mesures de similarités entre image DCE.

Le 3^e cas, illustré en Figure 6-8, présente les moins bons résultats parmi les 14 patients traités pour cette étude. L'examen avait été réalisé en respiration libre et les amplitudes respiratoires étaient les plus importantes de tous les sujets traités. Il permet d'illustrer le caractère itératif de l'algorithme RC-REG qui a permis d'aligner les structures du VG au bout de deux itérations, même si quelques déformations locales restent visibles (étoiles bleues). Il est à noter que ces déformations sont également présentes sur le profil de MOCO en plus d'autres déformations plus grossières. La qualité des cartes des paramètres de perméabilité est médiocre pour les 3 séries, même si pour les cartes issues de la série RC-REG, le VG semble être mieux délimité et le pilier antérieur est visible (carte de V_e), alors qu'il ne l'est pas sur les cartes de V_e des autres séries.

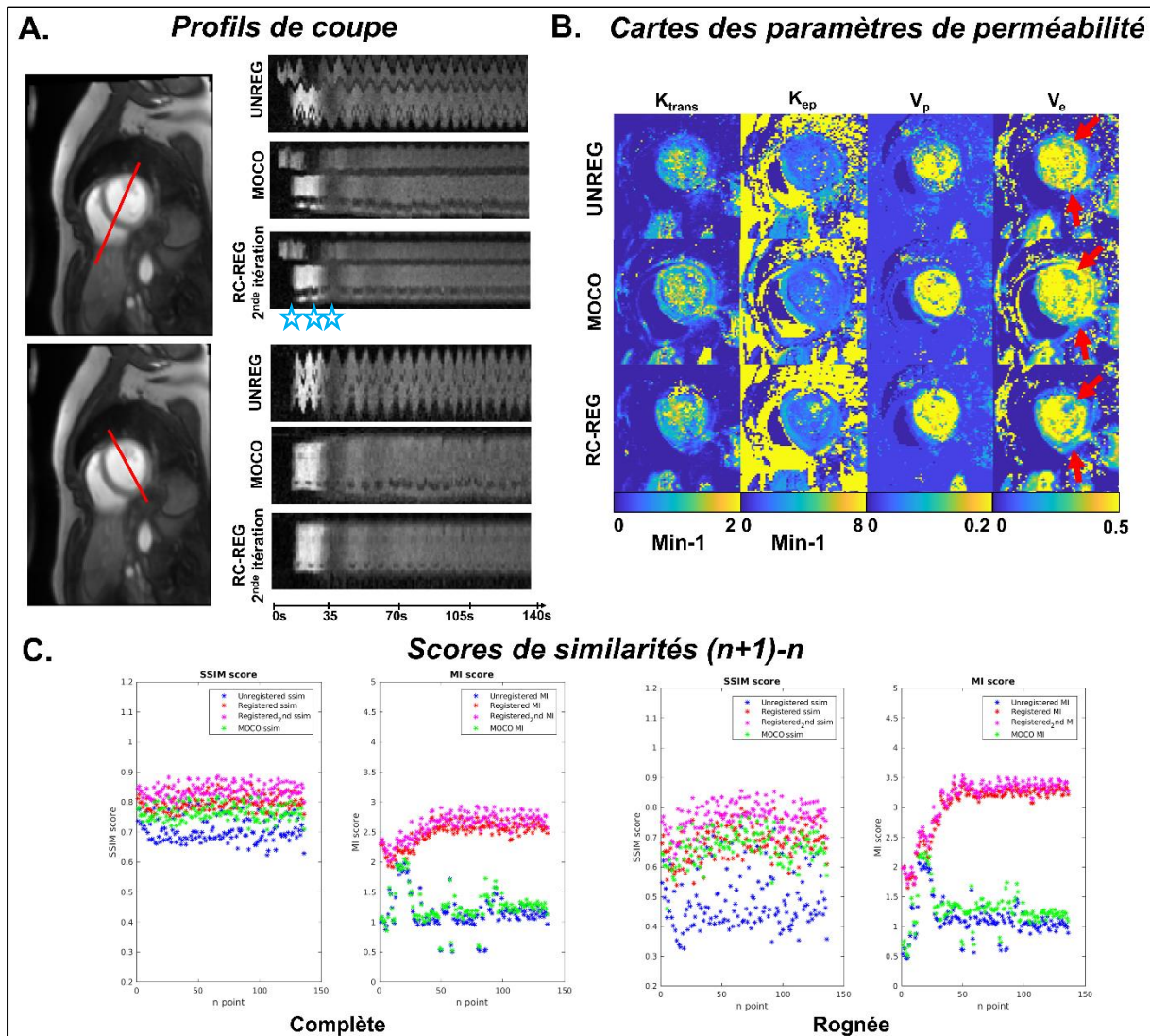


Figure 6-8: Résultats de l'effet du recalage RC-REG sur patient en respiration libre avec une très forte amplitude respiratoire. Ce cas illustre le processus itératif et les limites de l'algorithme RC-REG en termes de recalage d'images et de quantification de perméabilité sur un myocarde « fin ». Comparaison des résultats RC-REG avec MOCO et sans correction UNREG des A. profils de coupe, B. cartes des paramètres de perméabilité et C. de mesures de similarités entre image DCE. Les étoiles bleues représentent sur l'axe temporel les déformations spatiales résiduelles après recalage.

Les tests du χ^2 réalisés sur les 3 séries de mesures de SSIM et MI (d'une image à l'autre, $n=3886$) nous ont indiqué qu'aucune ne suivait une loi de distribution statistique normale ($p<10^{-3}$ pour l'ensemble des tests) des tests non paramétriques ont donc été conduits. Pour les séries d'images DCE complète (*full frame*), on trouve des valeurs médianes $\pm$ mad de SSIM de $0,82\pm0,05$; $0,86\pm0,03$ et $0,89\pm0,03$ pour respectivement UNREG, MOCO and RC-REG. La médiane $\pm$ mad de SSIM entre deux images rognées était de $0,73\pm0,08$; $0,83\pm0,04$ et $0,87\pm0,03$ issues respectivement des séries UNREG, MOCO et RC-REG. Les valeurs médianes $\pm$ mad de MI des séries d'images complètes étaient de $0,98\pm0,15$; $1,10\pm0,17$ et $2,4\pm0,26$ pour les séries UNREG, MOCO et RC-REG, respectivement. Concernant les séries d'images rognées, les médianes $\pm$ mad étaient de $1,05\pm0,21$; $1,2\pm0,23$ et $3,50\pm0,25$ pour les séries respectives UNREG, MOCO et RC-REG. Le test de Kruskal-Wallis entre les 3 séries d'images *full-frame* ou *heart-cropped* montrent une indépendance entre ces 3 séries dans les deux cas de figure ($p<10^{-5}$). La Figure 6-9 résume ces résultats et montre la nature de la distribution des valeurs de SSIM et MI à travers les graphes en violon.

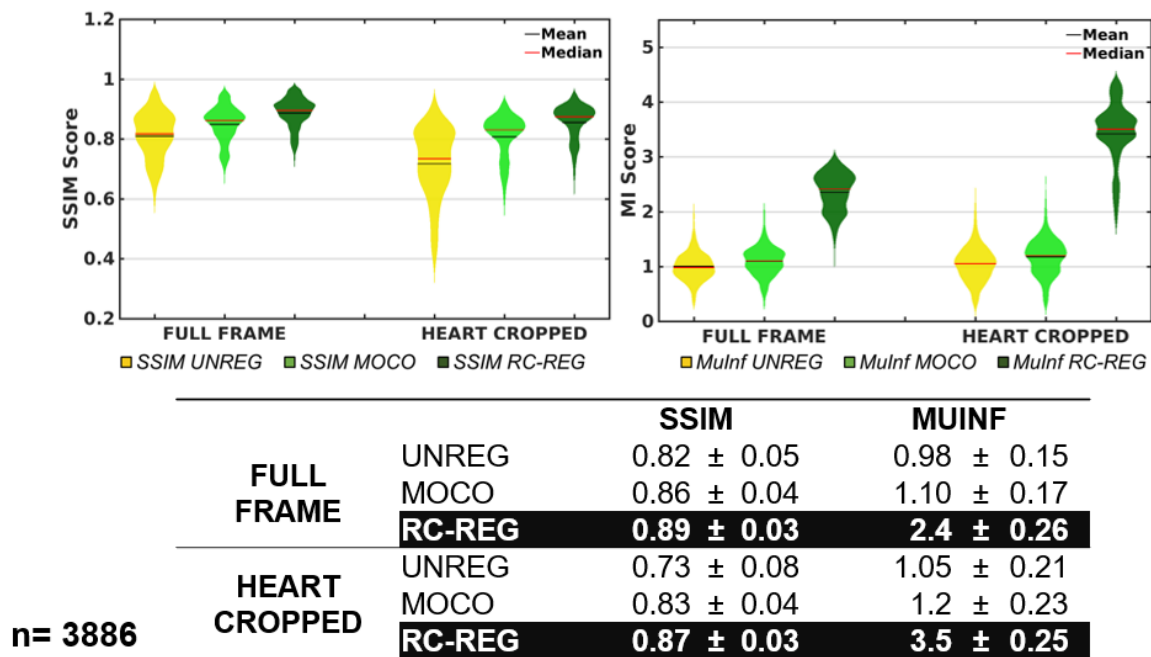


Figure 6-9: Résultats mesures de qualité de recalage. Au-dessus : graphique des distributions en violon des valeurs ($n=3886$) de SSIM et de MI des séries DCE complète (*full frame*) et rognée (*heart cropped*). Au-dessous : tableau récapitulatif des médianes $\pm$ mad des mesures de SSIM et MI (MUINF) des séries DCE *full frame* et *heart cropped*

6.3.2. Evaluation de la qualité des cartes de perméabilité

Les cartes de perméabilité illustrées sur la Figure 6-6.B, Figure 6-7.B et Figure 6-8.B montrent que les cartes générées à partir des séries MOCO sont largement impactées par les déformations induites par cet algorithme de recalage. Les cartes issues des séries UNREG sont impactées à différents niveaux par les mouvements respiratoires. Il en ressort néanmoins, des valeurs de V_e du myocarde moins homogènes en comparaison avec les cartes générées depuis la série RC-REG. Deux examens ont dû être éliminés de l'analyse par ROI en raison de l'épaisseur du myocarde trop fine pour pouvoir tracer une zone d'intérêt dépourvue de pixels pollués par du volume partiel. L'analyse quantitative des cartes paramétriques a donc été réalisée sur 12 examens pour un total de 72 segments. Les valeurs médianes 72 segments de r^2 étaient de $0,82 \pm 0,09$; $0,82 \pm 0,07$ et $0,87 \pm 0,06$ pour les séries UNREG, MOCO et RC-REG. Le test de Kruskal-Wallis, montre que les valeurs de r^2 issues de la série RC-REG sont statistiquement différentes des valeurs de r^2 issues des deux autres séries ($p < 10^{-4}$ avec UNREG et $p < 0,01$ avec la série MOCO). Les valeurs de r^2 des séries MOCO et UNREG ne sont cependant pas statistiquement différentes ($p = 0,70$).

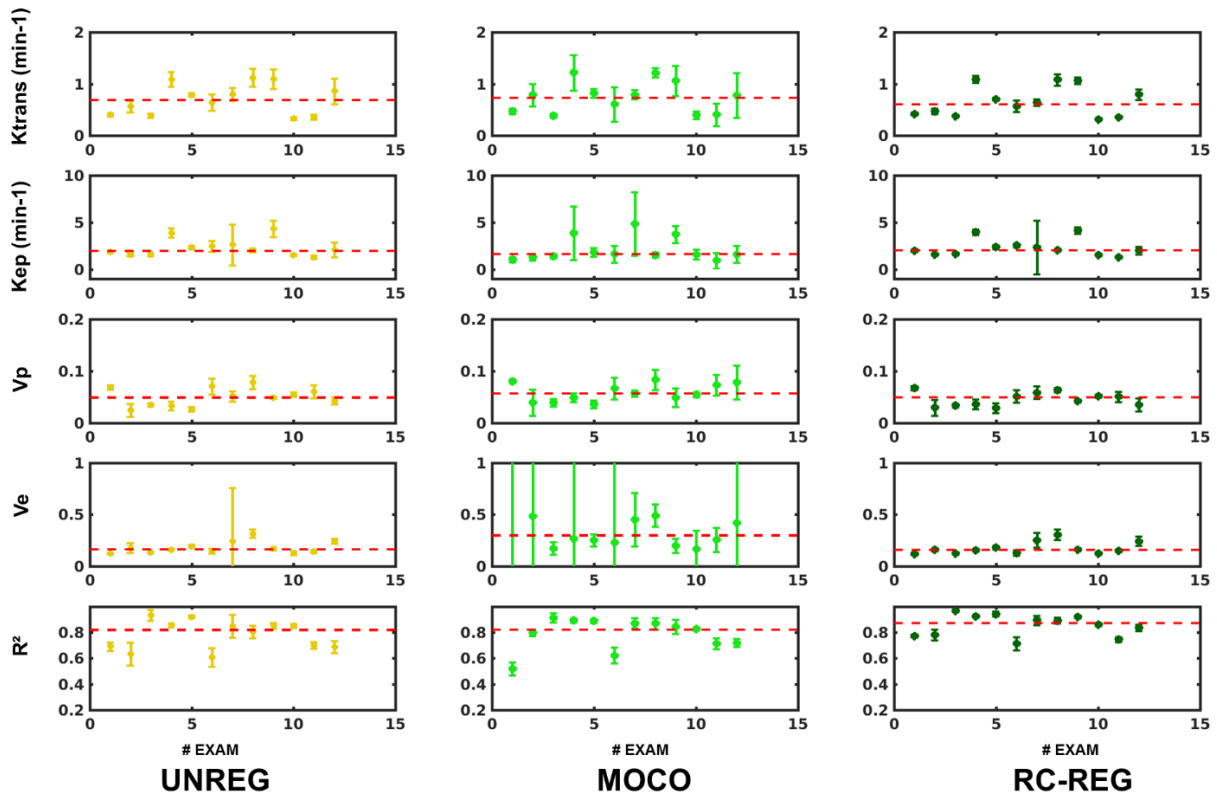


Figure 6-10: Distribution (médiane±mad) des 6 valeurs de segments des paramètres de perméabilité pour chacun des sujets traité ($n=12$).

Les valeurs par segments (n=72) des paramètres de perméabilité issu de la série RC-REG ne sont pas statistiquement différentes des valeurs issues de la série UNREG (K^{trans} : $p = 0,72$; K^{ep} : $p = 0,99$; V_p : $p = 0,88$; V_e : $p = 0,69$). En revanche, les valeurs de paramètres de perméabilité issues de la série MOCO sont statistiquement différentes des valeurs issues des deux autres séries (K^{ep} : $p < 0,01$ pour UNREG et RC-REG; V_p : $p < 0,01$ pour UNREG et RC-REG; V_e : $p < 10^{-8}$ pour UNREG et RC-REG) à l'exception des valeurs de K^{trans} ($p = 0,22$). Les valeurs médianes $\pm$ mad des paramètres de perméabilité sont rapportées dans le Tableau 15. La distribution des 6 valeurs de paramètres (une par segment AHA) pour chacun des 12 examens ayant pu être traités est représentée en Figure 6-10.

Tableau 15: médiane $\pm$ mad des paramètres de perméabilité et de r-carré. †: signifie une indépendance statistique avec UNREG, *: signifie une indépendance statistique avec MOCO, ‡ signifie une indépendance statistique avec RC-REG.

Médiane $\pm$ mad	UNREG	MOCO	RC-REG
K^{trans} (min^{-1})	0,69 $\pm$ 0,29*	0,73 $\pm$ 0,32	0,61 $\pm$ 0,25*
K^{ep} (min^{-1})	1,99 $\pm$ 1,00*	1,62 $\pm$ 1,35†,‡	2,00 $\pm$ 0,91*
V_p	0,05 $\pm$ 0,01*	0,056 $\pm$ 0,02†,‡	0,05 $\pm$ 0,01*
V_e	0,16 $\pm$ 0,03*	0,30 $\pm$ 0,12†,‡	0,16 $\pm$ 0,03*
R^2	0,82 $\pm$ 0,09*,‡	0,82 $\pm$ 0,07‡	0,87 $\pm$ 0,06†,*

6.4. Discussion

6.4.1. Algorithme et évaluation de la qualité du recalage

L'objectif de ce chapitre était de proposer une solution de recalage d'images DCE IRM cardiaque acquises en respiration libre permettant une analyse cartographique de la perméabilité tissulaire du myocarde. La principale caractéristique de l'algorithme proposé RC-REG est l'utilisation de deux images de référence ainsi que la mesure d'un indicateur de similarité d'images récent : *residual complexity*. Cet indicateur a été proposé il y a moins de dix ans et est déjà bien connu de la communauté scientifique du traitement d'images, en particulier pour sa robustesse aux variations de contraste entre les deux images à recaler [239]. Il est néanmoins encore peu utilisé en traitement d'images IRM hormis en IRM abdominale [235], [240], [241]. Ce n'est que très récemment que Scannell et al. ont utilisé cet indicateur intégré dans un algorithme de recalage type RPCA⁵⁵ pour le recalage d'imagerie de premier passage en IRM cardiaque [242].

Les résultats présentés dans ce chapitre confirment qu'un algorithme utilisant l'indicateur de similarité RC est capable de recalage des images DCE IRM cardiaque acquises en respiration libre. L'algorithme RC-REG obtient de meilleurs résultats de recalage que la solution proposée « en ligne après acquisition » MOCO en termes de qualité de profil de coupe et de mesures de similarité (*c.f.* les Figure 6-6, Figure 6-7 et Figure 6-8). Notre étude a également confirmé la présence de nombreux artéfacts de distorsion induit par MOCO sur l'ensemble de la série DCE ; phénomène largement relayé dans la littérature actuelle [122], [230], [232].

Une des limites de notre algorithme est que RC-REG est un algorithme de recalage d'images 2D (comme MOCO), ce qui implique qu'il n'est intrinsèquement pas capable de corriger les mouvements transplanaires à la coupe 2D. Ceci pouvant conduire, le cas échéant, à des scores de similarité peu élevés entre deux images DCE consécutives. Il s'agit également d'un algorithme de post-traitement d'image, *i.e.* il traite des images acquises et reconstruites sans aucune autre information que celles contenues dans les matrices images. Cela, rend notre solution dépendante de la qualité d'acquisition des images notamment en termes de *triggering* cardiaque prospectif. Cette méthode d'acquisition prospective est connue pour être sensible aux troubles du rythme cardiaque [5], [243], pouvant conduire à une acquisition de certaines images DCE durant une mauvaise phase cardiaque (typiquement milieu de systole au lieu de fin de diastole/fin de systole). Ainsi, même si le recalage de deux images DCE est réalisé correctement, une différence apparente d'épaisseur du myocarde peu apparaître en cas de mauvais *triggering*. Cette problématique a été rencontrée durant notre étude mais n'a pas été résolue. Une solution serait de filtrer ces images acquises pendant une mauvaise phase cardiaque (à condition qu'elles restent isolées dans la série DCE) au moyen d'un filtrage temporel de la série DCE. Cependant, si plusieurs images consécutives sont acquises pendant une mauvaise phase cardiaque, notamment durant l'arrivée du bolus, leur élimination pourrait nuire de façon importante à la qualité du recalage et *in fine* à la qualité de l'analyse quantitative DCE.

⁵⁵ RPCA = Robust Principal Component Analysis

Malgré ces limites partagées avec l'algorithme MOCO notamment, notre solution présente de meilleurs résultats qualitatifs et quantitatifs que ce dernier. Il présente également des résultats comparables en termes de qualité de recalage en comparaison avec d'autres algorithmes de recalage proposés dans la littérature [234], [242], [244]. L'atout de l'algorithme RC-REG est sa simplicité de conception et d'utilisation ainsi que sa rapidité de traitement ($27,5 \pm 6,4$ s par coupe contre 210s en moyenne rapportés dans l'étude de Scannell et al.[242]). Cependant la comparaison en termes de temps de traitement n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie tant celui-ci dépend de l'infrastructure *hardware* supportant l'algorithme. Aucun matériel n'est précisé dans l'étude citée. Notre algorithme a été programmé en langage Matlab®, ce qui présente l'avantage d'une manipulation facile et rapide, mais au détriment des performances de calcul. L'équipement *hardware* ayant servi à faire fonctionner notre algorithme (2 x Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2667 v3 cadencé à 3.20GHz, 64Go RAM) et la programmation en parallèle sur 16 cœurs physiques nous a permis d'atteindre ces performances. L'inconvénient de notre solution est son installation « hors ligne » séparée de la console d'acquisition, contrairement à MOCO qui permet un traitement en ligne de l'examen DCE.

Deux des examens traités dans notre étude ont été acquis en respiration libre partielle et un de ces cas a été présenté en Figure 6-6. Dans ces examens, l'image de référence de *baseline* se trouvait dans une position spatiale très différente de l'image de référence servant au recalage des images DCE *post-injection*. Le recalage affine n'a pas compensé totalement cette différence de position et un léger décalage entre les images recalées *post-injection* et les images de *baseline* est observable (en particulier sur le VD, Figure 6-6.A). Ce décalage n'a cependant pas induit d'artéfact notable sur les cartes de perméabilité correspondantes (Figure 6-6.B) ni produit d'impact visible sur l'analyse en segments (Figure 6-10, examen#3). Enfin, le recalage affine entre les images de référence 1 et 2 est par nature inadéquat au recalage des images en cas de mauvais trigger cardiaque. La nature non rigide de la déformation rend impossible un recalage parfait des pixels du myocarde de cœur petit axe. L'utilisation d'un algorithme non rigide, plus difficile à paramétrer, pourrait améliorer ce recalage même s'il présenterait une solution incomplète puisqu'il ne garantirait pas que les pixels alignés du myocarde correspondent à l'alignement des volumes réels de tissu myocardique en raison de la nature complexe des mouvements des fibres cardiaques pendant un cycle cardiaque.

6.4.2. Evaluation de la qualité des cartes de perméabilité

Les résultats présentés en termes de qualité des cartes de paramètres de perméabilité montrent que les cartes issues des séries RC-REG ont un aspect moins bruitées et présentent des valeurs de paramètres de l'ETM plus homogènes sur l'ensemble du myocarde du VG en comparaison à celles issues des séries MOCO et UNREG. Les artéfacts de distorsions observés sur les profils de coupes des séries DCE MOCO conduisent sur l'ensemble des examens donnés en exemple à des déformations parfois importantes de la forme du cœur et empêche toute analyse quantitative et qualitative. Ces observations qualitatives sont confortées par les mesures en segments des paramètres de perméabilité où on observe une valeur de SD systématiquement plus faible pour les cartes issues des séries RC-REG en comparaison à MOCO et UNREG. Il n'existe pas dans notre étude de

mesure de type *ground-truth* à laquelle nous pourrions comparer nos résultats afin de déterminer la méthode donnant la meilleure justesse de mesure. En revanche, la faible valeur de SD des paramètres de l'ETM sur l'ensemble des examens ainsi que les plus fortes valeurs médianes de r^2 suggèrent une meilleure précision et meilleure robustesse de mesures de ces paramètres.

Il est à noter que deux examens ont dû être écartés de l'étude en raison d'un myocarde trop fin (exemple en Figure 6-8). Ce cas, en plus de souligner les limites de notre algorithme en termes de performance de recalage, nous pointe également la faible résolution des acquisition DCE IRM cardiaque (comme c'est le cas en imagerie de premier passage) qui exclue de l'analyse quantitative par ROI des cas de cardiomyopathie dilatés présentant un muscle cardiaque trop fin pour être analysé. C'est pourquoi la proposition d'une solution de recalage d'image DCE permettant une reconstruction cartographique est importante afin de laisser la possibilité d'une analyse semi-quantitative (observation de mesures quantitative sans possibilité de mesure) du myocarde à défaut d'une analyse approfondi par segments AHA. Notre solution, bien qu'imparfaite répond à cette demande.

Dans l'examen #7 de la Figure 6-10, la carte de T_{10} n'a pas été acquise exactement à la même position que la position de la coupe DCE expliquant les hautes valeurs de médiane et SD de K^{ep} en raison d'une partie du segment inférieur de l'acquisition DCE non alignée avec le segment inférieur de la carte de T_{10} . Cet examen illustre une autre limite de notre flux de traitement DCE qui nécessite l'acquisition d'une carte T_{10} (nécessitant une apnée, pouvant induire un décalage de position moyen entre la carte T_1 et la pile d'acquisition DCE oscillant autour d'une position moyenne) avant l'acquisition DCE ; puis le recalage des deux groupes d'acquisition. La méthode de conversion du signal proposée par Cernicanu et al [196] permettrait de se passer d'une telle acquisition T_{10} et permettrait de supprimer un des voies d'introduction d'erreurs de mesures de paramètres de l'ETM. Enfin, même si notre méthode de correction d'AIF nous permet de garantir des erreurs d'estimation du $V_e < 5\%$ (c.f. - Chapitre 5 -, p.103), cette solution n'a été vérifiée qu'en environnement de simulation et l'utilisation ou la comparaison avec des méthodes de mesure robuste d'AIF reconnu par la communauté d'IRM cardiaque [143], [197] permettrait d'améliorer la qualité globale du processus de traitement DCE.

6.5. Conclusion

Une solution de recalage d'image DCE IRM cardiaque a été proposée et présente des meilleurs résultats que l'algorithme constructeur en ligne MOCO pour le recalage d'examen DCE allant au-delà du premier passage. Cet algorithme permet la génération de carte des paramètres de l'ETM (K^{trans} , K^{ep} , V_e , V_p) de meilleure qualité qu'en utilisant la solution MOCO ou sans utilisation d'algorithme de correction des mouvements respiratoires. Cet algorithme fait maintenant partie d'un flux de traitement des données DCE IRM cardiaque. Il permet de mener des analyses supplémentaires sur l'utilisation de l'ETM pour la quantification de l'IRM de perfusion cardiaque pour l'analyse de la fibrose cardiaque.

Conclusion sur la PARTIE II :

Dans cette partie, nous avons présenté les développements méthodologiques nécessaires à la mise en place d'un flux de travail d'analyse DCE-IRM myocardique. Trois étapes fondamentales de ce processus ont été investiguées : les conditions dynamiques d'acquisition requises, la conversion du signal en concentration d'AC (en passant par la mesure de l'AIF) et la correction des mouvements respiratoires. L'enjeu ainsi que les solutions proposées par la communauté scientifique pour la bonne réalisation de ces étapes ont été rappelés. La finalité de la réalisation la plus méticuleuse possible de ces étapes est la mesure la plus juste et reproductible possible des paramètres issus de la quantification DCE ; ceci, permettant d'évaluer sérieusement le pouvoir discriminatoire des paramètres extraits de cette quantification entre un myocarde envahi de fibrose et un myocarde sain. Comme rappelé en introduction, des protocoles d'analyse de perfusion de premier passage et DCE IRM cardiaque ont été proposés dans la littérature et des solutions ont été proposées pour relever, entre autres, les défis de l'extraction de l'AIF (*dual-bolus*, *dual-sequence*...) et du recalage des images DCE (recalage, segmentation...). Nous avons pu constater dans cette partie que ces solutions n'étaient :

- pas toujours adaptées à l'analyse DCE IRM,
- ou pas toujours utilisables sans certaines ressources matérielles ou *softwares* dont nous ne disposions pas durant cette thèse ou enfin qu'elles
- n'étaient simplement pas utilisables sur des données déjà acquises.

Sur chacun des deux points cruciaux que sont la conversion du signal d'AIF, (- Chapitre 5 -, p.103) et le recalage d'images DCE, (- Chapitre 6 -, p.139), nous avons donc proposé une solution adaptée permettant de traiter *a posteriori* des données déjà acquises ou à acquérir et répondant aux critères d'acquisition définis dans le (- Chapitre 4 -, p.87). Ces solutions ont été caractérisées *via* un outil de simulation et/ou étude *in vivo* sur un petit nombre de sujets (14-16 sujets).

Bien que d'autres aspects du flux de traitement ou problématiques liés à l'analyse de perfusion DCE myocardique n'ont pas été abordés dans cette partie (choix de la méthode de régression du modèle PK, choix du modèle, gestion du *dark-rim artifact*, gestion plus fine des inhomogénéités d'antennes...), nous sommes capables à l'issue de cette partie de proposer un flux de traitement complet des données DCE IRM cardiaque dédié à une analyse quantitative cartographique. En outre, les résultats présentés dans cette partie nous ont permis de déterminer que notre processus de traitement DCE nous permettait de mesurer avec moins de 5% d'erreur un des paramètres que nous avons défini comme d'intérêt dans l'analyse de la fibrose cardiaque : V_e .

*
**

Ainsi, nonobstant la portée limitée de nos résultats et conclusions en raison des faibles effectifs des échantillons ayant servi à tester nos solutions, ces derniers nous permettent d'envisager l'étude d'un paramètre tel que V_e pour l'étude de la fibrose cardiaque et de se comparer à d'autres biomarqueurs d'imagerie de la fibrose tel que l'ECV. Plus précisément, nous avons investigué la possibilité d'estimer l'ECV, à partir des données DCE sans avoir à recourir à la méthode traditionnelle de mesure d'ECV par cartographie T_1 classique bien plus chronophage (>10 minutes). C'est l'objet de l'ultime chapitre présenté en partie III.

PARTIE III:

Apport de l'analyse DCE dans l'étude de la fibrose myocardique

- Chapitre 7 -

Evaluation d'un protocole DCE IRM pour une estimation préliminaire de l'ECV

Dans ce chapitre, nous utilisons les développements présentés précédemment et l'ensemble de la chaîne de quantification de l'IRM de perfusion cardiaque pour extraire une estimation volume extracellulaire et le comparer à la méthode standard d'estimation de l'ECV utilisant la cartographie T_1

7.1. Introduction

Comme nous l'avons introduit, le volume extracellulaire myocardique (ECV) est considéré comme un des biomarqueurs d'imagerie les plus prometteurs en termes de quantification de fibrose par IRM [124], [125]. Il a premièrement été étudié de façon qualitative par l'étude de rehaussement tardif (*LGE*) ou de rehaussement retardé (*DE*⁵⁶) [245]. Pour rappel, le principe de cette technique est basé sur l'observation d'un rehaussement de signal sur une partie du myocarde quelques minutes après l'injection d'un produit de contraste (10-20 minutes, *i.e.* à l'équilibre des concentrations entre les compartiments vasculaire et tissulaires)[246]. C'est l'accumulation locale d'AC dans le compartiment extracellulaire extravasculaire (*EES*) dans les zones infarctées qui conduira à un signal plus important que dans un tissu sain lors d'une acquisition pondérée T_1 [247]. Ce n'est que plusieurs années plus tard que le volume extracellulaire a été quantifié *via*

⁵⁶ DE = Delayed Enhancement

l'utilisation de mesures de T_1 avant injection, et à l'équilibre des concentrations entre les compartiments. Il s'agit de la technique de cartographie ECV que nous avons déjà présentée. Son calcul direct et sa technique relativement simple à mettre en place, à condition d'être en possession de séquences adaptées de cartographie T_1 , en ont fait une technique largement étudiée ces dernières années et qui représente une piste très sérieuse dans le diagnostic de fibrose et en particulier de fibrose diffuse [4], [124]. Le désavantage majeur de cette méthode reste néanmoins le délai entre l'injection de produit de contraste et l'acquisition de la carte T_1 à l'équilibre des concentrations (entre 10 et 30 minutes selon la dernière mise à jour de la publication de la *SCMR* sur la standardisation de protocoles d'IRM cardiaque [109]). Or, les examens d'IRM cardiaque figurent parmi les examens IRM les plus longs, et il y a une demande importante pour la diminution du temps total d'examens d'IRM cardiaque. Une solution serait de mesurer ce paramètre d'ECV au décours de l'injection *via* une quantification de type DCE IRM. En 2008, Pack et al.[149] ont étudié la relation entre le V_e extrait du modèle de Tofts étendu avec le rehaussement de tissu à l'état d'équilibre (LGE). Ils démontrèrent une différence non significative entre ces deux paramètres même si la comparaison avec l'ECV n'a pas été conduite. Plus récemment, Kunze et al. ont comparé sur patients les mesures d'ECV extraites de la méthode des mesures de T_1 avec les mesures d'ECV extraites de la quantification de la perfusion[248]. Ils ont démontré une très bonne corrélation entre les deux méthodes de mesures d'ECV. Les travaux présentés dans ce chapitre sont similaires dans le design aux études citées cependant elles sont différentes dans leur méthodologie. Un des aspects non développés dans l'article de Kunze et al. est la gestion des mouvements cardiaques que nous venons de décrire dans le chapitre précédent. Le modèle utilisé n'est pas non plus similaire et des différences dans l'interprétation des résultats peuvent donc apparaître.

Le but de cette étude est d'estimer l'équivalent de l'ECV via la quantification de l'IRM de perfusion par l'utilisation de l'ETM (ECV_{ETM}) et comparer ce paramètre obtenu en 2 minutes d'examen DCE IRM avec l'ECV obtenu après au moins après 10 minutes d'attente suivant l'injection de l'AC (ECV_{T_1}).

7.2. Méthodes

7.2.1. Acquisition et mesures d'ECV

Cette étude fait directement suite à l'étude sur le recalage d'images DCE réalisée dans le chapitre précédent. De fait, les données incluses sont les mêmes que celles utilisées au chapitre précédent, à savoir 14 patients extraits de l'étude STAMP. Les paramètres d'acquisition et d'injection de nos données peuvent donc être trouvés dans le sous chapitre acquisition de la méthode du chapitre 6 : 6.2.1. en p.144. La carte T_1 post-injection consistait à une acquisition MOLLI de 9 TI (schéma 4(1)3(1)2, TR/TE : 283/1,12ms, matrice : 256x220, résolution : 1,40x1,40mm²) au moins 15 minutes après injection du produit de contraste et paramétrée aux mêmes emplacements que les cartes T_{10} et les acquisitions DCE.

Puisque l'ECV correspond au volume extracellulaire et plasmatique [117], [124], l'ECV issue de la quantification par ETM a été calculé de telle sorte que :

$$ECV_{ETM} = V_e + V_p. \quad (7.1)$$

Les cartographies T_{10} et post-injection ont été recalées par l'utilisation d'un algorithme 2D affine et les cartes d'ECV ont été calculées pixel à pixel par la formule classique de calcul de l'ECV en équation (7.2), p.68. Les valeurs de T_{10} et T_1 -post du sang ont été mesurées par placement manuel d'une zone d'intérêt au centre du VG des cartes de T_{10} et T_1 -post respectivement. Les valeurs d' ECV_{T_1} ont été extraites par segment AHA, de la même manière que les valeurs des paramètres de l'ETM.

Afin de vérifier l'apport de notre flux de traitement DCE et de l'algorithme de recalage d'images DCE présenté au chapitre précédent, en termes de qualité d'interprétation des données de l'ETM, nous avons procédé au même prétraitement des données qu'au chapitre précédent : nous avons comparé les résultats obtenus après traitement DCE MOCO, traitement avec notre algorithme RC-REG et sans recalage UNREG. Nous avons donc comparé les valeurs d' ECV_{ETM} issues des séries RC-REG, MOCO et UNREG avec les valeurs d' ECV_{ETM} .

7.2.2. Corrélation entre ECV_{ETM} et ECV_{T1}

Nous avons considéré l'ensemble des valeurs de V_e du VG comme représentatif de l'état global du myocarde en cas d'envahissement de fibrose diffuse. Nous avons donc calculé la valeur médiane $\pm$ mad des 6 segments pour chaque patient résultant une seule valeur d' ECV_{T1} ou d' ECV_{ETM} par patient. Un diagramme synthétisant les différentes cartes paramétriques est donné en Figure 7-1. Un test de normalité du chi-2 (χ^2) avec un seuil de significativité de 0,05 a été effectué sur les 4 séries de valeurs d' ECV . Un test de corrélation de Pearson, avec un seuil de significativité de 0,05 a été utilisé pour comparer les séries de valeurs d' ECV_{ETM} des trois groupes (UNREG, RC-REG, MOCO) avec celles d' ECV_{T1} . Nous avons choisi de comparer le pouvoir de discrimination des valeurs d' ECV_{ETM} à celui des valeurs de ECV_{T1} en considérant une valeur seuil de T_{1maps} $ECV = 0,30$ afin de séparer la population en 2 groupes. La différence obtenue entre les deux groupes de valeurs d' ECV_{T1} et les valeurs associées d' ECV_{ETM} a été évaluée par un test de permutation.

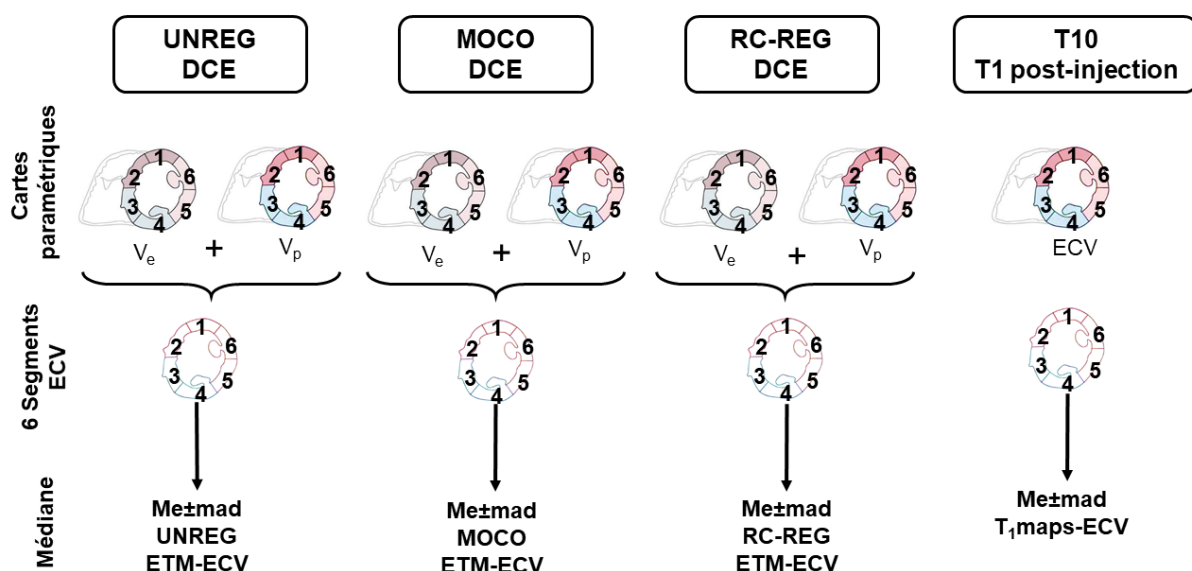


Figure 7-1: Diagramme de synthèse des cartes paramétriques issues de la quantification DCE par ETM et des cartes ECV par mesure de T_1 . Après placement des zones d'intérêt péri endocardique et péri épicaudique, le myocarde a été segmenté automatiquement en segment AHA (6 segments). La médiane $\pm$ variation médiane absolue sur ces 6 segments sont enfin calculées

7.3. Résultats

Comme indiqué dans le chapitre précédent, seul 12 des 14 examens ont pu être traités en raison d'une épaisseur du myocarde insuffisante constaté chez deux sujets. Le test du χ^2 montre que les distributions des valeurs d'ECV ne diffèrent pas d'une distribution normale pour les valeurs issues des séries ECV_{T1} ; RC-REG et UNREG ECV_{ETM} ($p=0,72$; $p = 0,30$; $p = 0,06$ respectivement). Ceci n'était pas le cas pour les valeurs issues de la série MOCO ($p<0,01$). Les valeurs de médiane $\pm$ mad d'ECV_{ETM} étaient respectivement de : $0,21\pm0,03$; $0,35\pm0,13$ et $0,20\pm0,03$ pour les séries UNREG, MOCO et RC-REG. La valeur médiane $\pm$ mad d'ECV_{T1} était de $0,25\pm0,03$.

Comme illustré en Figure 7-2, une corrélation de Pearson correcte a été trouvée entre les valeurs d'UNREG ETM ECV et ECV_{T1} ($R^2=0,52$, $p<0,01$). En revanche, la pente de la courbe égale à 1,66 reste éloignée de l'unité. Les valeurs d'ECV issues des séries MOCO n'ont pas de corrélation établie avec les valeurs d'ECV_{T1} ($R^2<0,01$, $p= 0,86$). A l'inverse, une excellente corrélation a été trouvée entre les valeurs d'ECV extraites de la série RC-REG avec les valeurs d'ECV issues des cartes de T₁ ($R^2 = 0,87$, $p<10^{-5}$). De plus, une pente unitaire a été établie avec cependant un léger *offset* négatif (-0,05).

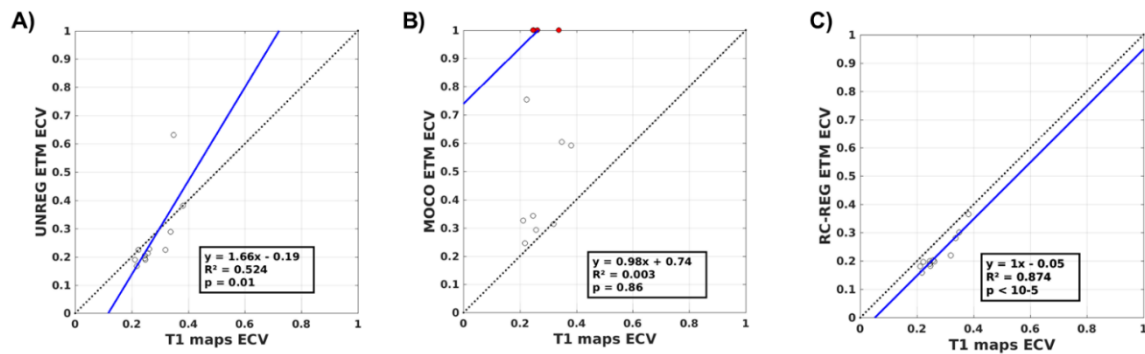


Figure 7-2: corrélation de Pearson entre les valeurs d'ECV_{ETM} extraits des 3 séries UNREG, MOCO et RC-REG et les valeurs de ECV_{T1}.

Comme représenté en Figure 7-3, le seuil de 0,30 a permis de séparer les séries de valeurs en deux groupes avec $n = 8$ pour un $ECV \leq 0,30$ (en bleu) et $n=4$ pour un $ECV > 0,30$, en rouge. Les tests de permutation ont permis de déterminer une différence moyenne significative entre ces deux groupes issus des séries UNREG, RC-REG et ECV_{ETM} ($p < 0,01$). En revanche, aucune différence significative n'a été établie entre les deux groupes de valeurs d' ECV_{ETM} issus de la série MOCO ($p = 0,97$). L'analyse des boîtes à moustache indique une meilleure différenciation des deux groupes de valeurs d' ECV issues de la série RC-REG comparé à celles issues de la série UNREG. En effet les ensembles de valeurs des deux groupes ne se chevauchent pas (minimale du groupe $>0,30 = 0,22$ et maximale du groupe $ECV < 0,30 = 0,20$). Ce cas de figure est également observable pour les valeurs de ECV_{T1} (0,32 pour la valeur minimale du groupe $>0,30$ et 0,28 pour la valeur maximale du groupe de valeur d' $ECV < 0,30$).

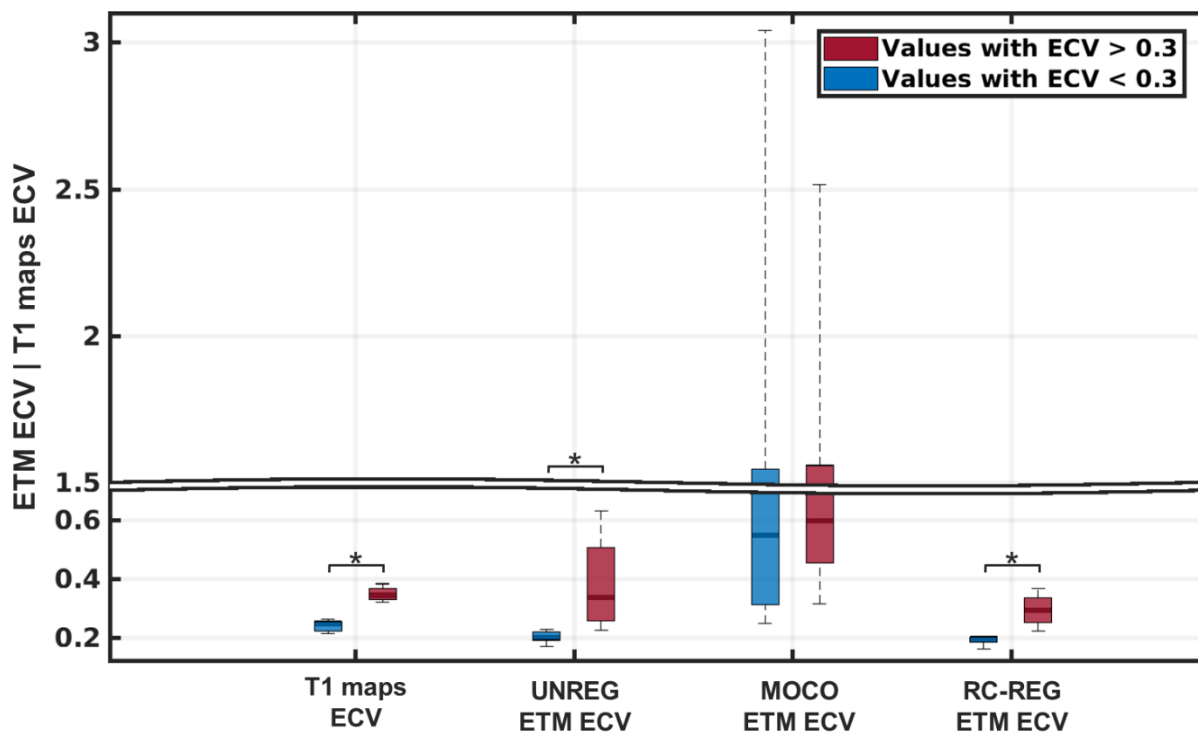


Figure 7-3: Boîte à moustache des distributions des valeurs d'ECV pour les groupes dont $ECV > 0,30$ et $ECV < 0,30$ pour les 3 séries.

7.4. Discussion et conclusion

Une très forte corrélation entre les valeurs d'ECV estimées via notre flux de traitement DCE et les valeurs d'ECV de références issues des cartes T_1 a été trouvée. Cependant une légère sous-estimation de moyenne a été constatée en comparaison des valeurs de d'ECV mesurées et d'autres mesures de V_e de littérature [149]. Une corrélation similaire ($y = 0,88x + 0,03$, $R^2 = 0,74$) a été rapportée par Kunze et al.[248] entre des mesures d'ECV issues de carte T_1 et celles extraites d'une quantification de perfusion utilisant un modèle à 5 paramètres. Cependant le modèle d'analyse choisi était différent. Le choix du modèle de Tofts qui est uniquement adapté dans des conditions de perfusion et de débit spécifique [147] peut expliquer la sous-estimation de l'ECV. On peut également noter, que la durée d'acquisition minimale relevée à 116s légèrement en dessous de 120s qui était la limite de durée d'acquisition minimale garantissant des erreurs d'estimations du $V_e < 5\%$ (4.3.1.) peut également expliquer une légère sous-estimation du V_e et donc de l'ECV ; ce qui a par ailleurs été rapporté dans la littérature [149]. Une durée d'acquisition fixe et au moins égale à 180s pourrait améliorer la précision de mesure du V_e et des autres paramètres. En dépit de ces limitations, les données issues de notre flux DCE RC-REG permettent de séparer en deux groupes de valeurs d'ECV parfaitement distincts aussi significativement que les groupes de valeurs de ECV_{T_1} . Cette différence est également significative pour les deux groupes issus de la série UNREG, même si un léger chevauchement entre la distribution des deux groupes est notable. Il est cependant à noter que la valeur seuil définie à 0,30 (basé sur les valeurs d'ECV de littérature) afin de recréer une séparation entre deux groupes de sujets sains versus pathologique correspond à une séparation purement arbitraire sans aucune signification pathophysiologie. Cette étude de permutation a permis néanmoins d'illustrer que les mesures d'ECV issues de notre flux de traitement DCE possèdent le même pouvoir de discrimination que les mesures de références de l'ECV utilisant les cartes T_1 . Ceci renforce donc l'hypothèse d'un lien de corrélation entre ces deux mesures.

S'agissant de la comparaison des deux méthodes (ETM versus T_1) de mesures d'ECV, la méthode utilisant l'ETM est plus prompte à incorporer des erreurs d'estimations en raison du nombre plus important d'étapes nécessaires (notamment de recalage des images DCE) à l'extraction du paramètre par rapport à la méthode de référence. On peut noter que la qualité des cartes d'ECV est également dépendante du recalage des images pondérées T_1 pour la reconstruction des cartes de T_1 ainsi que du recalage entre les deux cartes T_1 reconstruites. Enfin, une autre limitation de notre méthode par rapport à l'utilisation des cartes T_1 est la faible résolution spatiale des acquisitions DCE (2,25 mm² pour les images DCE versus 1,4 mm² pour les cartes de T_1). Cette limitation est responsable en partie du rejet d'étude de deux des examens inclus initialement. Comme discuté dans le chapitre précédent, cette résolution a besoin d'être améliorée de sorte à éviter les phénomènes de volume partiel sur le pourtour du VG et afin de permettre l'analyse quantitative de myocarde plus fin de type cardiomyopathies dilatées.

Malgré ces limitations, cette petite étude nous a permis de démontrer une très forte corrélation entre un indicateur de fibrose reconnu qu'est l'ECV_{T1} utilisant les mesures de T₁₀ et 10-30min post injection et le biomarqueur équivalent ECV_{ETM} issue de la quantification de 2 min de perfusion. Ces résultats nécessitent cependant d'être approfondis et l'augmentation de la taille de population étudiée permettrait de rendre plus robuste ces affirmations.

Enfin, cette étude nous a permis de mettre à l'épreuve notre processus de quantification de perfusion myocardique. Toutes les parties du processus qui ont été décrites précédemment dans ce mémoire ont été nécessaires à la réalisation de cette étude et nous permettent d'envisager de futures études cliniques utilisant ce même processus. Certaines parties restent encore dans le champ de la discussion méthodologique comme le choix du modèle ou encore la correction d'AIF qui n'a été validée que par données de simulation. Les conclusions de cette étude ne sont donc pas définitives mais tendent à illustrer l'intérêt de l'étude de perfusion myocardique quantitative comme biomarqueur d'imagerie de la fibrose alternatif à la mesure « standard » de l'ECV.

Conclusion générale et perspective :

Cette thèse s'inscrit dans un travail de recherche hospitalo-universitaire dont l'objectif est de combattre l'insuffisance cardiaque (FIGHT-HF). Un des 5 objectifs de ce projet de recherche, composé de plusieurs axes de travail, est la recherche et la validation de biomarqueurs d'imagerie, notamment d'IRM dans l'étude de la fibrose, clé de voute dans le diagnostic du syndrome d'insuffisance cardiaque. L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse s'inscrit dans cet objectif.

L'hypothèse initiale des travaux présentés dans ce manuscrit était de caractériser l'analyse quantitative de l'IRM de perfusion cardiaque par l'étude de perméabilité comme une solution de quantification de la fibrose cardiaque à l'image d'autres biomarqueurs très étudiés en IRM tels que les mesures du T_1 et de l'ECV. Afin de valider cette hypothèse, un *workflow* permettant la quantification de l'IRM de perfusion cardiaque a été mis en place. Plusieurs développements méthodologiques ont été nécessaires pour permettre la réalisation de ce *workflow* complet et ont été présentés à travers la partie II (à partir de la page 85) de ce mémoire.

La première étape traitée dans cette thèse au - Chapitre 4 - (à partir de la page 87) a été la définition des paramètres d'acquisition dynamique limites pour obtenir des données permettant une analyse quantitative de l'IRM de perfusion myocardique. Ces travaux de simulations nous ont permis de déterminer les paramètres d'acquisition limites garantissant une estimation des paramètres de l'ETM et notamment la partition de volume extracellulaire extravasculaire V_e avec une erreur inférieure à 5%.

Une problématique cardinale dans la mise en place d'un flux de traitement de quantification DCE-IRM, traitée dans le - Chapitre 5 - (à partir de la page 103), est la conversion du signal mesuré dans le compartiment vasculaire (*AIF*) en concentration d'agent de contraste. Bien que certaines solutions aient été proposées en acquisition (*dual-bolus* [191], *dual-sequence* [197]) ou, en post-traitement [211] par la communauté scientifique, la mesure juste et précise de l'*AIF* reste encore à l'heure actuelle une difficulté majeure. Nous avons proposé une nouvelle méthode de correction des erreurs de mesure d'*AIF* à partir de données issues d'une acquisition non optimisée, *i.e. a posteriori*. Cet algorithme de correction a été validé par données de simulation, testé *in vivo* et comparé à un modèle d'*AIF* physiologique issue de la littérature. Bien qu'imparfaite, cette solution nous a permis de garantir la mesure d'un biomarqueur d'intérêt, V_e , avec un taux d'erreur garanti au-dessous de 5%. Notre algorithme de correction d'*AIF* a donc été intégré dans notre *workflow* d'analyse de perfusion quantitative.

Une autre problématique centrale dans la réalisation d'un tel *workflow* pour la génération de cartes paramétriques, et traitée dans le - Chapitre 6 - (à partir de la page 139), est le recalage d'images de perfusion issues d'une acquisition en respiration libre. Un nouvel algorithme de post-traitement a été proposé afin de corriger *a posteriori* les mouvements respiratoires. Cet algorithme a été testé sur des données *in vivo* et présente des résultats qualitatifs et quantitatifs meilleurs qu'un des algorithmes les plus utilisés pour le recalage d'image de perfusion de premier passage [122]. Il présente néanmoins des limites de fonctionnement lorsque celui-ci est appliqué au recalage d'examen comportant de très fortes amplitudes respiratoires. Le recalage d'images de perfusion est une problématique faisant « légion » dans le domaine de l'IRM de perfusion cardiaque. Aussi, cet algorithme gagnerait à être amélioré de sorte à lui permettre de corriger des examens réalisés en semi-apnée ou encore des examens type *dual-bolus* ou *dual-sequence*. Notre algorithme n'a été comparé qu'à une seule autre solution de recalage et une comparaison avec d'autres algorithmes [230], [242] permettrait à la communauté scientifique d'adopter un consensus sur la meilleure solution à adopter pour le recalage de telles images.

Finalement, ces développements méthodologiques nous ont permis de garantir une estimation juste des biomarqueurs issus de l'analyse d'une acquisition d'IRM de perfusion de 2 minutes seulement. Un biomarqueur dérivé de l'analyse de perméabilité via l'ETM a été identifié comme correspondant au volume extracellulaire du tissu (ECV_{ETM}) et a été comparé à l'ECV de référence estimé par cartes de T_1 (ECV_{T_1}). Ce dernier présente un intérêt dans le diagnostic de fibrose cardiaque mais reste couteux en temps d'examen (10-15 minutes de délai entre l'injection d'AC et l'acquisition de la carte T_1 post) *a contrario* de notre solution (2 minutes). Une forte corrélation entre notre biomarqueur et l' ECV_{T_1} a été trouvée dans les travaux traités dans le dernier chapitre (à partir de la page 165). Ces résultats ouvrent la perspective d'une estimation plus rapide de ce biomarqueur de fibrose permettant une réduction du temps d'examen totale. Cependant ces conclusions doivent être validées sur une étude portant sur une plus large population et plus diverse en termes de présence de fibrose.

Le *workflow* mis en place durant cette thèse doit maintenant faire partie de plusieurs études cliniques à venir, et est déjà utilisé pour l'analyse d'autres pathologies cardiaques à Nancy comme dans l'étude clinique CAMAREC (*prospective multicentric study for the diagnostic performance of CArdiac MAGnetic REsonance imaging used first for the diagnosis of Coronary artery disease as the etiology of left ventricular dysfunction* - NCT03231189). En parallèle de son utilisation actuelle, plusieurs améliorations et ajouts sont envisagées. Le point le plus crucial concerne la correction d'AIF que nous souhaitons confronter à des techniques de mesures validées par la communauté scientifique. C'est pourquoi le laboratoire s'est doté de la séquence prototype *dual-sequence*. Pour réaliser ce travail, un fantôme de simulation d'AIF *in vitro* utilisant des pompes mécaniques a été développé durant cette thèse. Un autre point d'amélioration de notre *workflow* est l'intégration d'autres modèles d'analyse des données d'IRM de perfusion tels que le modèle de Fermi ou le modèle 2CXM que nous avons présentés en partie introductive (2.6.6.ii, p.74). Ces modèles ont été récemment implémentés dans le *workflow*, il est désormais possible de les utiliser. Les premiers résultats, trop préliminaires pour être présentés en l'état, ne permettent pas de conclure sur l'intérêt des biomarqueurs issus de ces modèles. Néanmoins ce travail devra se poursuivre car le choix originel de l'ETM est discutable

compte tenu des conditions d'applications restreintes (*c.f.* partie modèle Tofts étendu de 2.6.6.ii, p.74, et l'article de P. Tofts et D. Buckley: [147]). L'ETM s'applique aux tissus richement perfusés ou pauvrement vascularisés, il constitue donc un modèle tout à fait adapté à l'analyse de structure telle que la barrière hémato encéphalique, mais moins adapté à des tissus musculaires tel que le muscle cardiaque. On peut cependant noter que dans le cas d'une fibrose focale, le tissu se trouve dans un état de faible vascularisation et permettrait donc une analyse fiable de la perméabilité via l'ETM. Enfin, l'utilisation de réseaux de neurones ou l'inclusion de modèle Bayésien d'analyse de perfusion sont également des pistes d'amélioration du *workflow* comme son portage en un logiciel proposant une prise en main facilitée.

*
**

Le prolongement de la question du choix du modèle pour la quantification de l'IRM de perfusion myocardique nous amène à la question de l'intérêt même de cette technique dans le cadre du diagnostic de cardiomyopathies systémiques ou non. Le niveau de raffinement requis et le nombre d'éléments constituant la chaîne de « traitement » nécessaire à la quantification de l'IRM de perfusion (*a fortiori* d'un organe en mouvement comme le cœur) rend pour l'heure, la technique peu reproductible entre différents centres. La question a par ailleurs été posée récemment dans un article de l'éditeur issu du journal *JACC : cardiovascular imaging* [249]. Comme rapporté dans cet article, la quantification de la perfusion myocardique a, à l'heure actuelle, déjà démontré sa supériorité en termes de sensibilité et spécificité face à des analyses qualitatives ou semi-quantitatives pour le diagnostic de pathologies coronariennes (CAD). Cependant, même si la quantification d'IRM de perfusion est une technique étudiée depuis près de deux décennies, plusieurs problématiques doivent encore être résolues afin de répondre à la question de son utilité clinique. La première nécessité est la proposition et l'uniformisation de protocoles d'acquisition et de post-traitement « en ligne », de la console d'acquisition à la quantification de la perfusion. Ensuite, le temps de traitement/calcul de l'estimation des paramètres quantitatifs demeure long et entrave donc la faisabilité clinique d'une telle analyse ou la gestion du temps d'examen est tenu par des contraintes médicales et médico économiques. Des solutions de *workflow* « en ligne » ont été récemment proposées notamment celle de P. Kellman et al.[151], sa répétabilité a par ailleurs été vérifiée sur sujets sains [152]. Ce type de solution nécessite encore d'être portée sur différents scanners et systèmes afin d'en tester la répétabilité et reproductibilité inter-centre. Ainsi la question de l'intérêt de la quantification de l'IRM de perfusion myocardique reste ouverte à l'heure actuelle. Enfin, les biomarqueurs issus de l'analyse quantitative de perfusion myocardique sont à mettre en regard d'autres biomarqueurs d'IRM déjà bien étudiés pour le diagnostic de la fibrose diffuse comme l'ECV ou la mesure du T_1 . Ces techniques, nécessitent moins d'éléments dans leur chaîne d'acquisition et de post traitement que celle de l'analyse quantitative de perfusion. L'ECV qui a par ailleurs montré son utilité pour le diagnostic de la fibrose diffuse (*c.f.* 2.6.4. p.66) pourrait se montrer plus reproductible, plus facile à mettre en place et à calculer qu'une chaîne d'analyse quantitative de perfusion. L'intérêt d'une analyse quantitative de perfusion réside dans l'utilisation d'un modèle

pharmacocinétique permettant l'extraction d'informations supplémentaires (perfusion, volumes compartimentaux, perméabilité) que seul l'ECV ou le T_1 ne peuvent donner. Il convient tout de même de rappeler qu'un modèle n'est qu'une représentation mathématique partielle d'une réalité physiologique/physique plus complexe qu'il est censé représenter⁵⁷. L'autre intérêt de l'analyse de perfusion quantitative serait une extraction plus rapide de biomarqueurs compartimentaux et dynamiques nécessitant seulement 60 secondes (pour les analyses de premier passage) à 2 minutes pour les analyses DCE plus longue.

Les travaux de cette thèse tendent donc à apporter des éléments de réponse (en termes de proposition de *workflow* et de réduction du temps d'examen via l'estimation précoce de l'ECV).

En conclusion, ces travaux ont permis la mise en place d'un *workflow* complet de quantification de l'IRM de perfusion cardiaque en cartes paramétriques et ouvre la possibilité de quantification du tissu myocardique par mesure d'ECV plus rapide pour le diagnostic de fibrose.

⁵⁷ « Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles » - « standard ».

ANNEXE

ANNEXE I. Impact d'une erreur d'estimation du pic d'AIF sur les paramètres DCE du modèle de Tofts étendu

1.1. Introduction

Dans l'optique de la conception d'un algorithme de correction du pic d'AIF saturée lors d'une acquisition SR-turbo FLASH (*c.f.* 5.3), nous avons réalisé une étude de simulation de sorte à quantifier les erreurs d'estimation des paramètres de l'ETM dues aux erreurs d'estimation du pic de l'AIF. Dans le - Chapitre 4 -, nous avons réalisé une étude de simulations similaire afin de déterminer les paramètres d'acquisition dynamique requis pour l'obtention de paramètres de l'ETM avec un taux d'erreur inférieur à 5%. Dans ce chapitre, nous n'avons pas inclus nos travaux de simulation sur les erreurs d'estimation du pic d'AIF car il s'agit d'une problématique relevant des paramètres d'acquisition et de conversion du signal traité dans le - Chapitre 5 -. Cette étude étant corolaire à la sous partie traitant de la correction du pic d'AIF (5.3) nous avons fait le choix de la présenter en ANNEXE de ce manuscrit. Elle a pour but d'informer le lecteur sur l'importance d'une estimation correcte du pic d'AIF et donc d'y apporter une correction appropriée.

1.2. Méthodes

Le modèle d'AIF utilisé est le modèle de Parker. L'AIF de référence utilisée est la même que celle présentée dans le - Chapitre 4 - avec les paramètres décrits dans le Tableau 7. L'erreur d'estimation de l'AIF a été simulée directement sur la courbe de concentration en ajustant la valeur du paramètre A_1 . Les valeurs de paramètres A_1 testés et les valeurs d'erreurs d'estimation relatives par rapport au pic d'AIF de référence sont présentées dans le tableau suivant :

A_1	33,5	36,5	39,5	42,5	45,5	48,5	51,5	54,5	57,5	60,5
Erreurs relatives	-29,3	-23,4	-17,6	-11,7	-5,9	0	5,9	11,7	17,6	23,4

Ces valeurs conduisant aux AIF représentées dans la figure Figure ANNEXE-II-1.

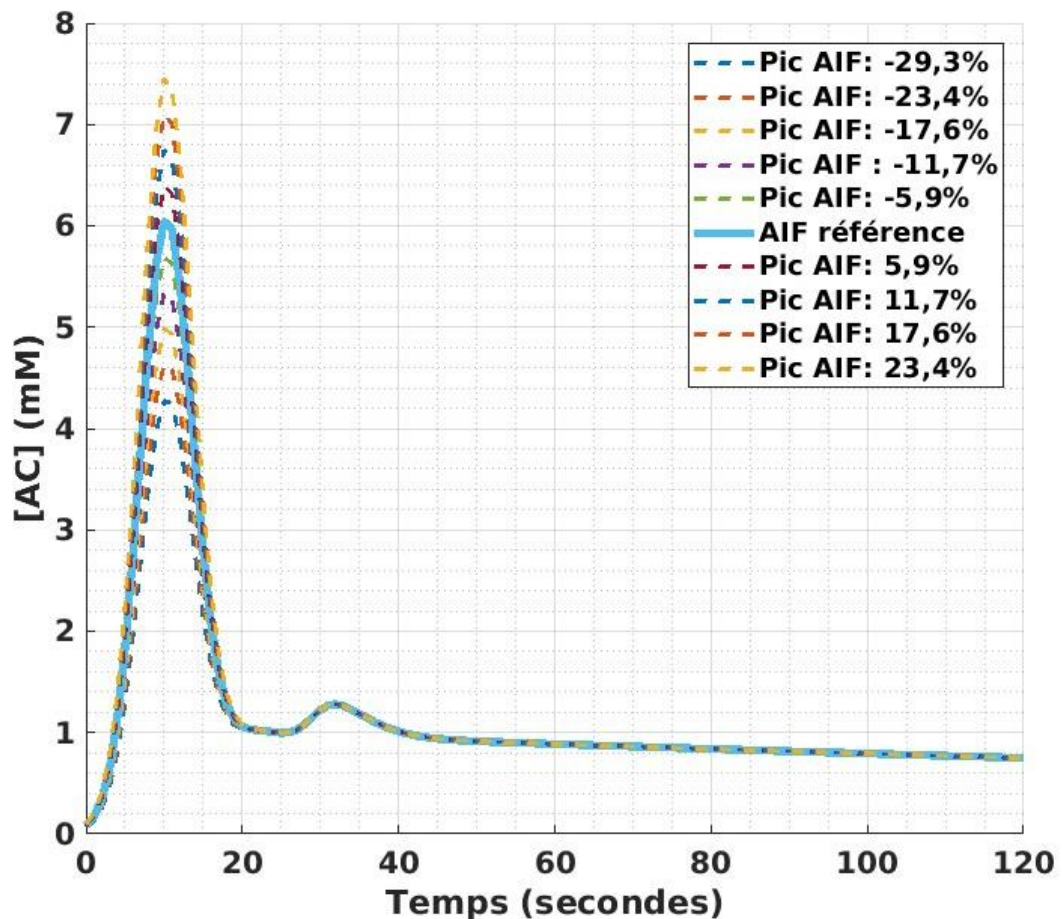


Figure ANNEXE-II-1: AIF de référence en trait plein bleu et les 9 AIF dont le pic a été modifié par rapport à l'AIF de référence.

Les courbes tissulaires de référence ont été calculées à partir de l'AIF de référence et un jeu de 1000 combinaisons aléatoires de paramètres de référence de l'ETM (K^{trans} , K^{ep} , V_p , V_e). Dans un deuxième temps, chaque AIF écimée a été déconvoluée par la courbe tissulaire de référence aboutissant à l'estimation des paramètres de l'ETM. La moyenne $\pm$ SD des 1000 erreurs d'estimation entre paramètres estimés et paramètres de référence a enfin été calculée pour chacune des erreurs d'estimation d'AIF.

1.3. Résultats

Les moyennes $\pm$ SD des erreurs d'estimation des 4 paramètres sont représentés sur la figure ci-dessous. On observe pour K^{trans} , K^{ep} et V_p une surestimation progressive à mesure que l'AIF est sous-estimée et une sur estimation à mesure que l'AIF est surestimée. On observe le phénomène inverse pour les erreurs d'estimations de V_e . Il est à rajouter que les erreurs d'estimations du V_e sont bien moins importantes au regard des autres erreurs d'estimation des autres paramètres de l'ETM. On a, par exemple pour une AIF sous-estimée à -11,7% une erreur moyenne $\pm$ SD de $13,9 \pm 5,5\%$; $16,3 \pm 7,1\%$; $13,5 \pm 4,4\%$ pour K^{trans} , K^{ep} et V_p , respectivement, tandis qu'elle est de $-1,9 \pm 4,1\%$ pour V_e .

L'ensemble des valeurs estimées des quatre paramètres est représenté sous forme de carte paramétrique arrangée de la même manière que dans le - Chapitre 4 -.

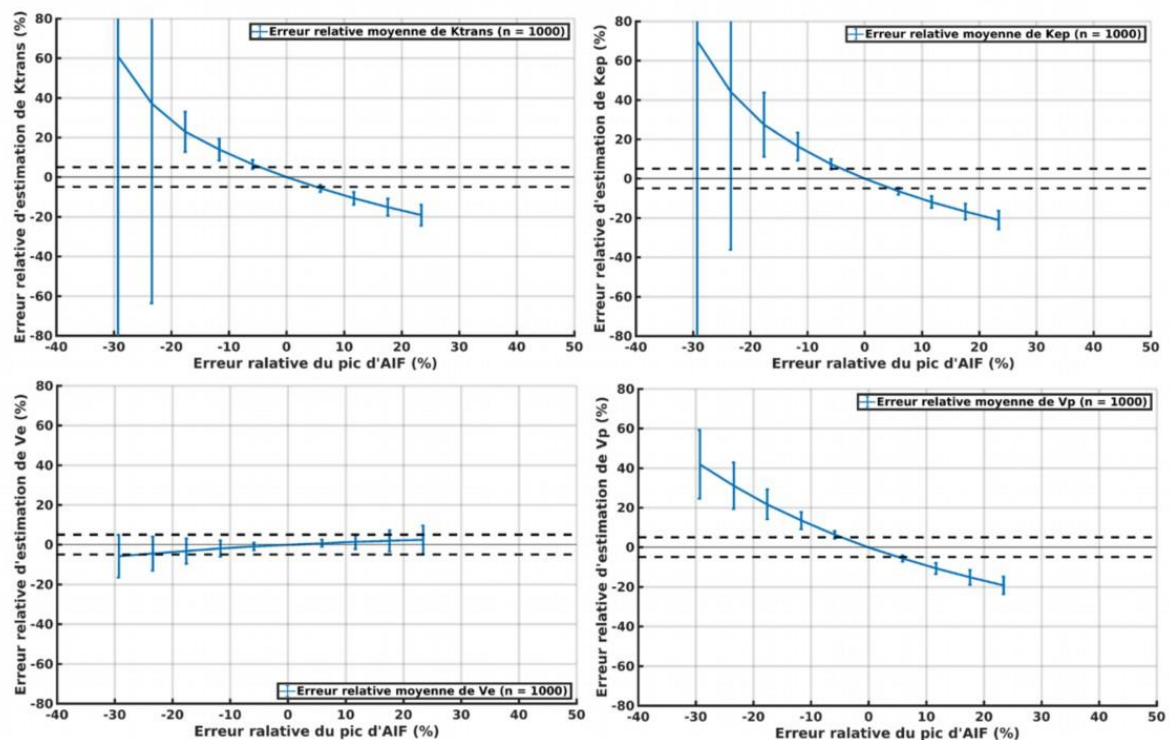


Figure ANNEXE-I-2: Erreur d'estimation de K^{trans} , K^{ep} , V_e et V_p en fonction de l'erreur relative de pic d'AIF simulée.

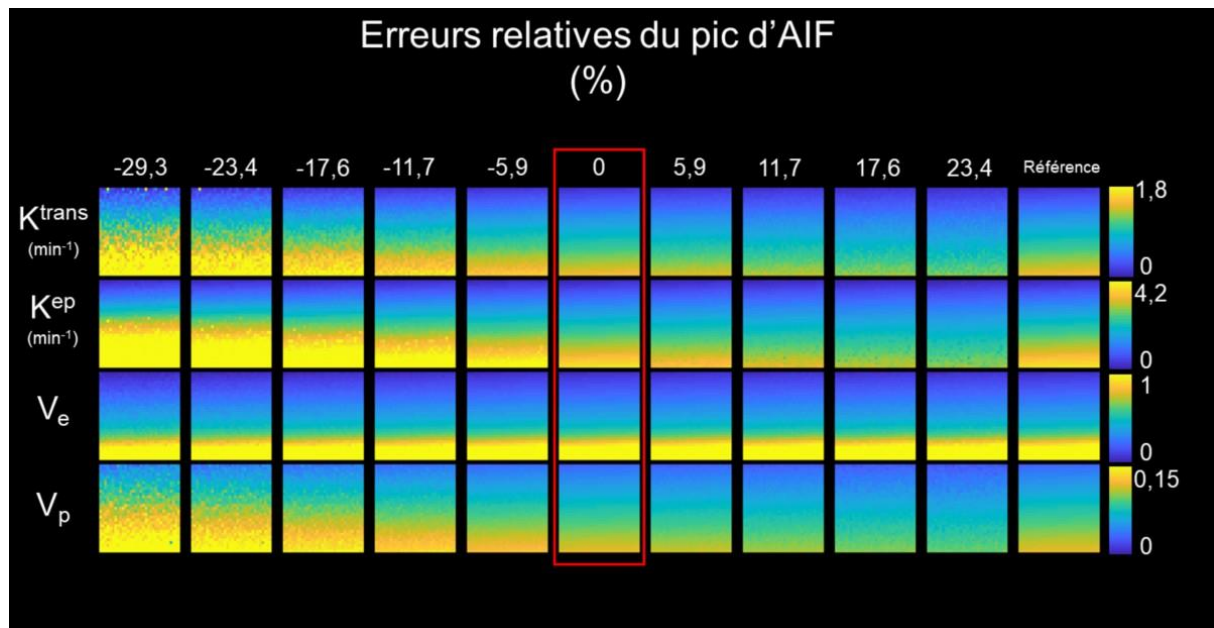


Figure ANNEXE-I-3 : Carte paramétrique des valeurs estimées de K^{trans} , K^{ep} , V_e et V_p en fonction des erreurs relatives de pic d'AIF.

1.4. Discussion et conclusion

Les résultats de cette étude de simulation sur l'impact des erreurs d'estimation du pic d'AIF montrent que les paramètres de l'ETM ont tous, à l'exception de V_e une sensibilité élevée à une erreur d'estimations du pic d'AIF. On observe des erreurs d'estimation des paramètres équivalentes entre une sous-estimation ou une surestimation du pic d'AIF. V_e est le paramètre le plus robuste à une mauvaise estimation du pic d'AIF. Ce paramètre est autant affecté par une sous-estimation que par une surestimation. Cette étude nous indique qu'afin de garantir une estimation du V_e avec une erreur inférieure à 5% en moyenne, il convient de garantir d'une erreur maximale d'estimation du pic d'AIF de $\pm 23,4\%$.

ANNEXE II. Résultats supplémentaires à propos des erreurs d'estimations des paramètres du modèle de Tofts étendu.

Les figures ANNEXE-II-1 ANNEXE-II-2 et ANNEXE-II-3 représentent respectivement, les cartes des erreurs d'estimation des paramètres de V_p , K^{ep} et K^{trans} pour les 50 seuils de saturation du signal choisis et les 50 valeurs réelles de pic d'AIF testées dans 36 combinaisons de conditions de bruit et de résolution temporelle différentes pour 4 valeurs de V_e différentes.

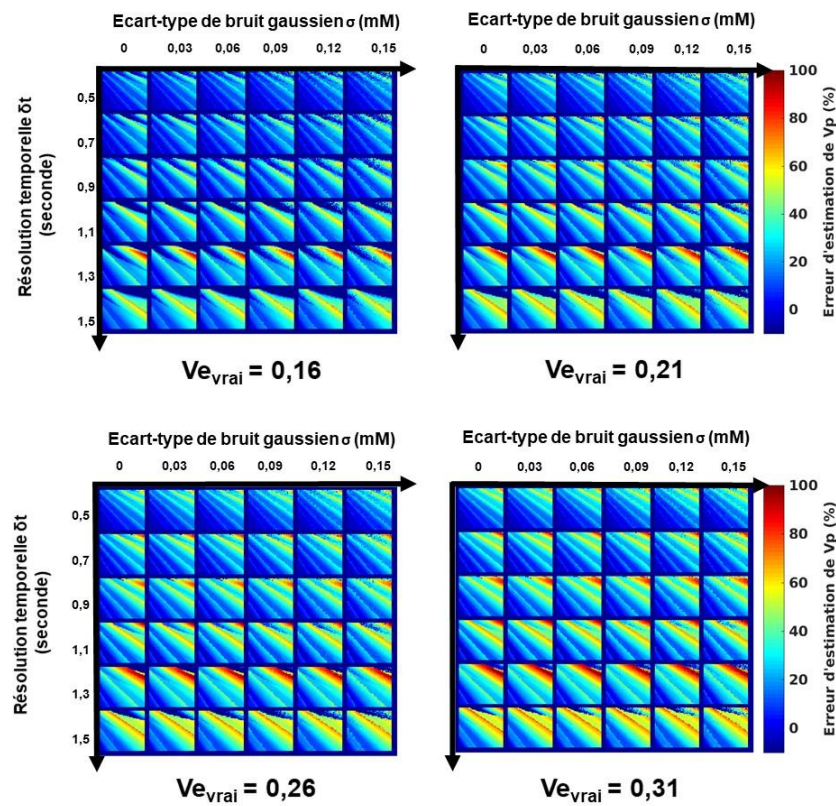


Figure ANNEXE-II-1 Cartes paramétriques des erreurs relatives de V_p pour 4 valeurs de V_e différentes et V_p vrai défini à 0,06.

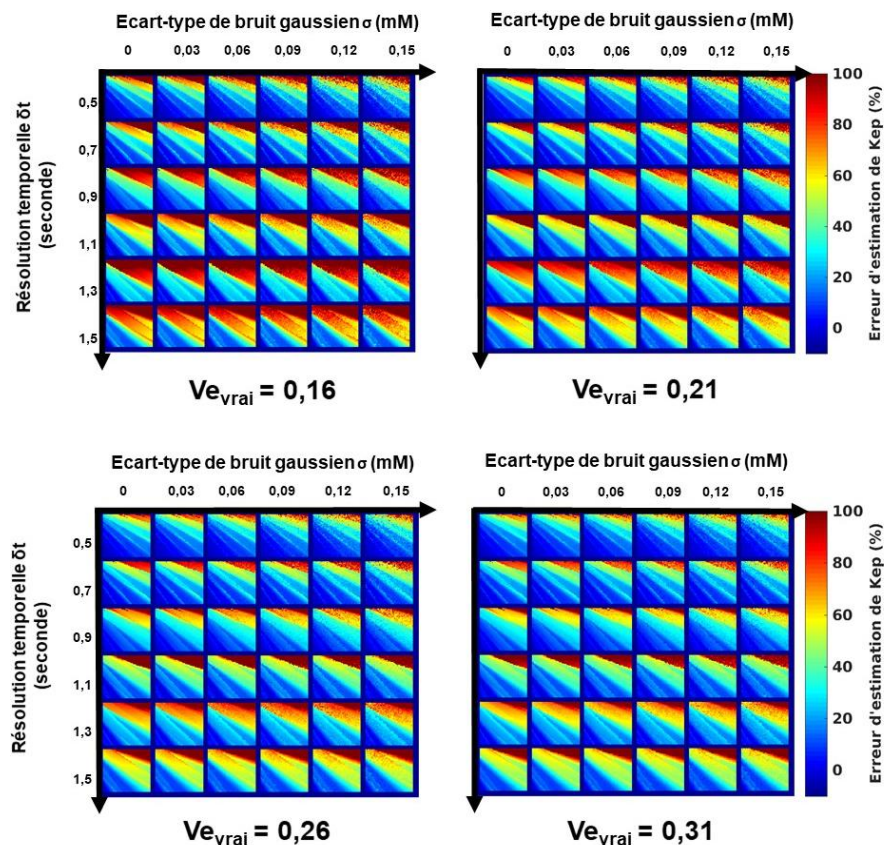


Figure ANNEXE-II-2: Cartes paramétriques des erreurs relatives de K^{ep} pour 4 valeurs de V_e différentes correspondant à $K^{ep} = 4,4$; $3,3$; $2,7$ et $2,2$ mmol/100g/min⁻¹.

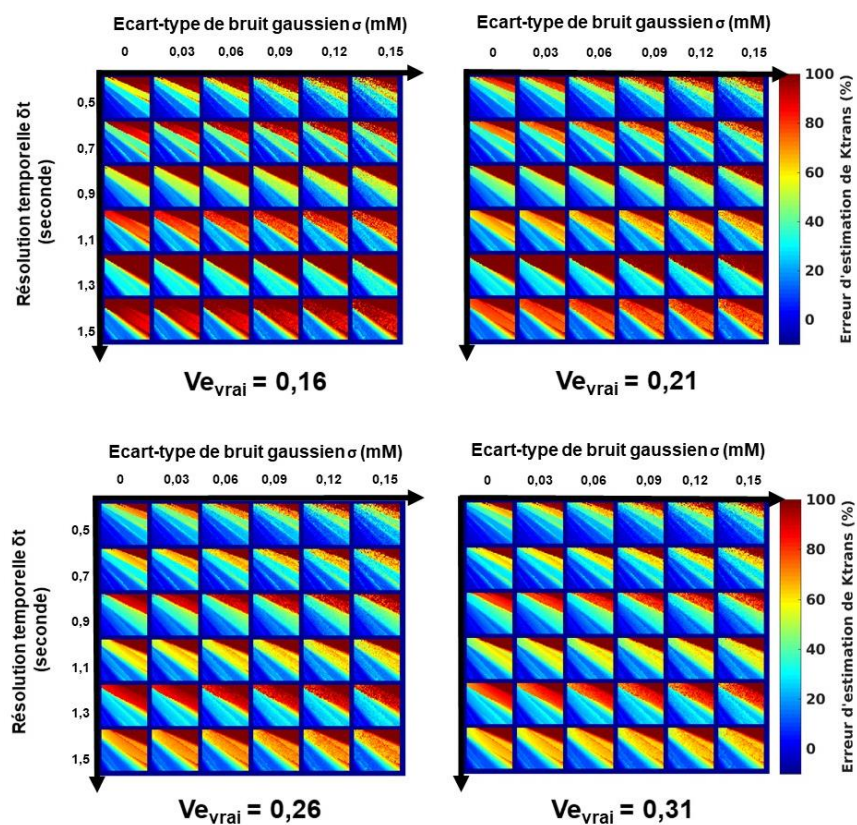


Figure ANNEXE-II-3: Cartes paramétriques des erreurs relatives de K^{trans} pour 4 valeurs de V_e différentes avec pour $K^{trans} = 0,7$ mmol/100g/min⁻¹

Références:

- [1] D. R. Messroghli, A. Radjenovic, S. Kozerke, D. M. Higgins, M. U. Sivananthan, and J. P. Ridgway, "Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, no. 1, pp. 141–146, Jul. 2004, doi: 10.1002/mrm.20110.
- [2] K. Chow, J. A. Flewitt, J. D. Green, J. J. Pagano, M. G. Friedrich, and R. B. Thompson, "Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T1 mapping," *Magnetic resonance in medicine*, vol. 71, no. 6, pp. 2082–2095, 2014.
- [3] H. Arheden *et al.*, "Measurement of the Distribution Volume of Gadopentetate Dimeglumine at Echo-planar MR Imaging to Quantify Myocardial Infarction: Comparison with 99mTc-DTPA Autoradiography in Rats," *Radiology*, vol. 211, no. 3, pp. 698–708, Jun. 1999, doi: 10.1148/radiology.211.3.r99jn41698.
- [4] M. Ugander *et al.*, "Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology," *Eur Heart J*, vol. 33, no. 10, pp. 1268–1278, May 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehr481.
- [5] M. Salerno and C. M. Kramer, "Advances in Parametric Mapping With CMR Imaging," *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 6, no. 7, pp. 806–822, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.005.
- [6] A. J. Taylor, M. Salerno, R. Dharmakumar, and M. Jerosch-Herold, "T1 Mapping," *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 9, no. 1, pp. 67–81, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005.
- [7] M. Nathan, L. C. Ying, C. Pierre, B. David, and L. João, "Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance," *J Am Coll Cardiol*, vol. 57, no. 8, pp. 891–903, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013.
- [8] R. J. Everett, C. G. Stirrat, S. I. R. Semple, D. E. Newby, M. R. Dweck, and S. Mirsadraee, "Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI," *Clinical Radiology*, vol. 71, no. 8, pp. 768–778, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.crad.2016.02.013.
- [9] E. Micard, D. Husson, C.-I. Team, and J. Felblinger, "ArchiMed: A Data Management System for Clinical Research in Imaging," *Front. ICT*, vol. 3, 2016, doi: 10.3389/fict.2016.00031.
- [10] I. I. Rabi, J. R. Zacharias, S. Millman, and P. Kusch, "A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment," *Physical Review*, vol. 53, no. 4, pp. 318–318, Feb. 1938, doi: 10.1103/PhysRev.53.318.
- [11] J. Keeler, "Understanding NMR Spectroscopy," p. 210.
- [12] F. Bloch, "Nuclear induction," *Physical review*, vol. 70, no. 7–8, p. 460, 1946.
- [13] E. M. Purcell, H. C. Torrey, and R. V. Pound, "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid," *Physical Review*, vol. 69, no. 1–2, pp. 37–38, Jan. 1946, doi: 10.1103/PhysRev.69.37.
- [14] P. A. Bottomley, C. J. Hardy, R. E. Argersinger, and G. Allen-Moore, "A review of ¹H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: Are T1 and T2 diagnostic?," *Medical Physics*, vol. 14, no. 1, pp. 1–37, Jan. 1987, doi: 10.1118/1.596111.
- [15] G. J. Stanisz *et al.*, "T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 54, no. 3, pp. 507–512, Sep. 2005, doi: 10.1002/mrm.20605.
- [16] J. R. Singer, H. Y. Carr, S. Millman, and F. W. Wehrli, "Sharper Images of MRI's Origins," *Physics Today*, vol. 46, no. 1, pp. 15–96, Jan. 1993, doi: 10.1063/1.2808773.
- [17] R. Damadian, "Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance," *Science*, vol. 171, no. 3976, pp. 1151–1153, Mar. 1971, doi: 10.1126/science.171.3976.1151.

- [18] R. Damadian, M. Goldsmith, and L. Minkoff, "NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body," *Physiol. Chem. Phys.*, vol. 9, no. 1, pp. 97–100, 108, 1977.
- [19] P. C. Lauterbur, "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance," *Nature*, vol. 242, no. 5394, pp. 190–191, Mar. 1973, doi: 10.1038/242190a0.
- [20] P. Mansfield and P. K. Grannell, "NMR 'diffraction' in solids?," *Journal of Physics C: Solid State Physics*, vol. 6, no. 22, pp. L422–L426, Nov. 1973, doi: 10.1088/0022-3719/6/22/007.
- [21] P. Mansfield and A. A. Maudsley, "Medical imaging by NMR," *The British Journal of Radiology*, vol. 50, no. 591, pp. 188–194, Mar. 1977, doi: 10.1259/0007-1285-50-591-188.
- [22] E. L. Hahn, "Spin Echoes," *Phys. Rev.*, vol. 80, no. 4, pp. 580–594, Nov. 1950, doi: 10.1103/PhysRev.80.580.
- [23] R. E. Hendrick, T. R. Nelson, and W. R. Hendee, "Optimizing tissue contrast in magnetic resonance imaging," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 2, no. 3, pp. 193–204, Jan. 1984, doi: 10.1016/0730-725X(84)90005-5.
- [24] E. L. Hahn, "Detection of sea-water motion by nuclear precession," *Journal of Geophysical Research (1896-1977)*, vol. 65, no. 2, pp. 776–777, 1960, doi: 10.1029/JZ065i002p00776.
- [25] A. Abragam, *The Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford, New York: Oxford University Press, 1983.
- [26] J. Frahm, A. Haase, and D. Matthaei, "Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASII technique," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 3, no. 2, pp. 321–327, 1986, doi: 10.1002/mrm.1910030217.
- [27] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Hanicke, and K.-D. Merboldt, "FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses," *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, vol. 67, no. 2, pp. 258–266, Apr. 1986, doi: 10.1016/0022-2364(86)90433-6.
- [28] M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou, "CHAPTER 14 - BASIC PULSE SEQUENCES," in *Handbook of MRI Pulse Sequences*, M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou, Eds. Burlington: Academic Press, 2004, pp. 579–647.
- [29] A. Haase, "Snapshot flash mri. applications to t1, t2, and chemical-shift imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 13, no. 1, pp. 77–89, 1990, doi: 10.1002/mrm.1910130109.
- [30] R. R. Ernst and W. A. Anderson, "Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance," *Review of Scientific Instruments*, vol. 37, no. 1, pp. 93–102, Jan. 1966, doi: 10.1063/1.1719961.
- [31] H. B. Larsson, T. Fritz-Hansen, E. Rostrup, L. Søndergaard, P. Ring, and O. Henriksen, "Myocardial perfusion modeling using MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 35, no. 5, pp. 716–726, 1996.
- [32] T. Fritz-Hansen, E. Rostrup, P. B. Ring, and H. B. W. Larsson, "Quantification of gadolinium-dtpa concentrations for different inversion times using an ir-turbo flash pulse sequence: a study on optimizing multislice perfusion imaging," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 16, no. 8, pp. 893–899, Oct. 1998, doi: 10.1016/S0730-725X(98)00103-9.
- [33] M. Jerosch-Herold, N. Wilke, A. E. Stillman, and R. F. Wilson, "Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution," *Medical Physics*, vol. 25, no. 1, p. 73, 1998, doi: 10.1118/1.598163.
- [34] H. Y. Carr, "Steady-State Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance," *Phys. Rev.*, vol. 112, no. 5, pp. 1693–1701, Dec. 1958, doi: 10.1103/PhysRev.112.1693.
- [35] G. B. Chavhan, P. S. Babyn, B. G. Jankharia, H.-L. M. Cheng, and M. M. Shroff, "Steady-State MR Imaging Sequences: Physics, Classification, and Clinical

- Applications,” *RadioGraphics*, vol. 28, no. 4, pp. 1147–1160, Jul. 2008, doi: 10.1148/rg.284075031.
- [36] M. Schär, S. Kozerke, S. E. Fischer, and P. Boesiger, “Cardiac SSFP imaging at 3 Tesla,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 51, no. 4, pp. 799–806, 2004, doi: 10.1002/mrm.20024.
- [37] J. Lohrke *et al.*, “25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives,” *Adv Ther*, vol. 33, pp. 1–28, 2016, doi: 10.1007/s12325-015-0275-4.
- [38] H. Weinmann, R. Brasch, W. Press, and G. Wesbey, “Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 142, no. 3, pp. 619–624, Mar. 1984, doi: 10.2214/ajr.142.3.619.
- [39] M. Laniado, H. J. Weinmann, W. Schörner, R. Felix, and U. Speck, “First use of GdDTPA/dimeglumine in man,” *Physiological chemistry and physics and medical NMR*, vol. 16, no. 2, pp. 157–165, 1984.
- [40] D. Carr *et al.*, “Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 143, no. 2, pp. 215–224, Aug. 1984, doi: 10.2214/ajr.143.2.215.
- [41] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, and R. B. Lauffer, “Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications,” *Chem. Rev.*, vol. 99, no. 9, pp. 2293–2352, Sep. 1999.
- [42] L. O. Morgan and A. W. Nolle, “Proton Spin Relaxation in Aqueous Solutions of Paramagnetic Ions. II. Cr⁺⁺⁺, Mn⁺⁺, Ni⁺⁺, Cu⁺⁺, and Gd⁺⁺⁺,” *J. Chem. Phys.*, vol. 31, no. 2, pp. 365–368, Aug. 1959, doi: 10.1063/1.1730360.
- [43] G. Brix, W. Semmler, R. Port, L. R. Schad, G. Layer, and W. J. Lorenz, “Pharmacokinetic Parameters in CNS Gd-DTPA Enhanced MR Imaging,” *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 15, no. 4, pp. 621–628, Jul. 1991, doi: 10.1097/00004728-199107000-00018.
- [44] T. J. Clough, L. Jiang, K.-L. Wong, and N. J. Long, “Ligand design strategies to increase stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents,” *Nat Commun*, vol. 10, no. 1, pp. 1–14, Mar. 2019, doi: 10.1038/s41467-019-09342-3.
- [45] H. J. Weinmann, M. Laniado, and W. Mützel, “Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers,” *Physiol Chem Phys Med NMR*, vol. 16, no. 2, pp. 167–172, 1984.
- [46] S. Aime and P. Caravan, “Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition,” *J Magn Reson Imaging*, vol. 30, no. 6, pp. 1259–1267, Dec. 2009, doi: 10.1002/jmri.21969.
- [47] E. Lancelot, “Revisiting the Pharmacokinetic Profiles of Gadolinium-Based Contrast Agents: Differences in Long-Term Biodistribution and Excretion,” *Investigative Radiology*, vol. 51, no. 11, pp. 691–700, Nov. 2016, doi: 10.1097/RLI.0000000000000280.
- [48] L. Pasquini *et al.*, “Gadolinium-Based Contrast Agent-Related Toxicities,” *CNS Drugs*, vol. 32, no. 3, pp. 229–240, Mar. 2018, doi: 10.1007/s40263-018-0500-1.
- [49] J.-C. Ferré, E. Bannier, H. Raoult, G. Mineur, B. Carsin-Nicol, and J.-Y. Gauvrit, “Arterial spin labeling (ASL) perfusion: Techniques and clinical use,” *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 94, no. 12, pp. 1211–1223, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.diii.2013.06.010.
- [50] E. C. Wong, “An introduction to ASL labeling techniques: Introduction to ASL,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 40, no. 1, pp. 1–10, Jul. 2014, doi: 10.1002/jmri.24565.
- [51] F. Kober, T. Jao, T. Troalen, and K. S. Nayak, “Myocardial arterial spin labeling,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 18, no. 1, Dec. 2016, doi: 10.1186/s12968-016-0235-4.

- [52] M. Kleppestø *et al.*, “T2*-correction in dynamic contrast-enhanced MRI from double-echo acquisitions,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 39, no. 5, pp. 1314–1319, May 2014, doi: 10.1002/jmri.24268.
- [53] D. T. Ginat, M. W. Fong, D. J. Tuttle, S. K. Hobbs, and R. C. Vyas, “Cardiac Imaging: Part 1, MR Pulse Sequences, Imaging Planes, and Basic Anatomy,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 197, no. 4, pp. 808–815, Oct. 2011, doi: 10.2214/AJR.10.7231.
- [54] M. A. Griswold *et al.*, “Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA),” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 47, no. 6, pp. 1202–1210, 2002, doi: 10.1002/mrm.10171.
- [55] K. P. Pruessmann, M. Weiger, M. B. Scheidegger, and P. Boesiger, “SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 42, no. 5, pp. 952–962, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(199911)42:5<952::AID-MRM16>3.0.CO;2-S.
- [56] D. A. Feinberg, J. D. Hale, J. C. Watts, L. Kaufman, and A. Mark, “Halving MR imaging time by conjugation: demonstration at 3.5 kG.,” *Radiology*, vol. 161, no. 2, pp. 527–531, Nov. 1986, doi: 10.1148/radiology.161.2.3763926.
- [57] O. N. Jaspan, R. Fleysher, and M. L. Lipton, “Compressed sensing MRI: a review of the clinical literature,” *Br J Radiol*, vol. 88, no. 1056, Dec. 2015, doi: 10.1259/bjr.20150487.
- [58] P. Lanzer, C. Barta, E. H. Botvinick, H. U. Wiesendanger, G. Modin, and C. B. Higgins, “ECG-synchronized cardiac MR imaging: method and evaluation.,” *Radiology*, vol. 155, no. 3, pp. 681–686, Jun. 1985, doi: 10.1148/radiology.155.3.4001369.
- [59] R. L. Ehman and J. P. Felmlee, “Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures.,” *Radiology*, vol. 173, no. 1, pp. 255–263, Oct. 1989, doi: 10.1148/radiology.173.1.2781017.
- [60] K. Nehrke, P. Börnert, D. Manke, and J. C. Böck, “Free-breathing Cardiac MR Imaging: Study of Implications of Respiratory Motion—Initial Results,” *Radiology*, vol. 220, no. 3, pp. 810–815, Sep. 2001, doi: 10.1148/radiol.2203010132.
- [61] G. J. Pelgrim *et al.*, “Quantitative Myocardial Perfusion with Dynamic Contrast-Enhanced Imaging in MRI and CT: Theoretical Models and Current Implementation,” *BioMed Research International*, vol. 2016, p. e1734190, Mar. 2016, doi: 10.1155/2016/1734190.
- [62] A. M. Segura, O. H. Frazier, and L. M. Buja, “Fibrosis and heart failure,” *Heart Fail Rev*, vol. 19, no. 2, pp. 173–185, Mar. 2014, doi: 10.1007/s10741-012-9365-4.
- [63] F. Zannad, P. Rossignol, and W. Iraqi, “Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure,” *Heart Fail Rev*, vol. 15, no. 4, pp. 319–329, Jul. 2010, doi: 10.1007/s10741-009-9143-0.
- [64] S. R. Eckhouse and F. G. Spinale, “Changes in the Myocardial Interstitium and Contribution to the Progression of Heart Failure,” *Heart Fail Clin*, vol. 8, no. 1, pp. 7–20, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.012.
- [65] E. Braunwald, “Heart failure,” *JACC Heart Fail*, vol. 1, no. 1, pp. 1–20, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [66] *Atlas de poche de physiologie 3e édition - Agamemnon Despopoulos, Stefan Silbernagl.*
- [67] E. Calzia, Z. Iványi, and P. Radermacher, “Determinants of Blood Flow and Organ Perfusion,” in *Functional Hemodynamic Monitoring*, vol. 42, M. R. Pinsky and D. Payen, Eds. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2005, pp. 19–32.
- [68] C. A. Cuenod and D. Balvay, “Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI,” *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 94, no. 12, pp. 1187–1204, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.diii.2013.10.010.

- [69] K. P. Schäfers *et al.*, “Absolute Quantification of Myocardial Blood Flow with H215O and 3-Dimensional PET: An Experimental Validation,” *J Nucl Med*, vol. 43, no. 8, pp. 1031–1040, Jan. 2002.
- [70] P. Ponikowski *et al.*, “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC,” *European Heart Journal*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200, Jul. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [71] T. S. Investigators*, “Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199209033271003>, Jan. 14, 2010. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199209033271003?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov (accessed Oct. 14, 2019).
- [72] R. Eschalier, “Fibrose et insuffisance cardiaque,” Université d’Auvergne-Clermont-Ferrand I, 2013.
- [73] M. Gyöngyösi *et al.*, “Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside,” *Eur J Heart Fail*, vol. 19, no. 2, pp. 177–191, Feb. 2017, doi: 10.1002/ehf.696.
- [74] A. Mosterd and A. W. Hoes, “Clinical epidemiology of heart failure,” *Heart*, vol. 93, no. 9, pp. 1137–1146, Sep. 2007, doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- [75] G. S. Bleumink *et al.*, “Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failureThe Rotterdam Study,” *Eur Heart J*, vol. 25, no. 18, pp. 1614–1619, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038.
- [76] A. Gabet, Y. Juillière, A. Lamarche-Vadel, M. Vernay, and V. Olié, “National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000–2012,” *European Journal of Heart Failure*, vol. 17, no. 6, pp. 583–590, 2015, doi: 10.1002/ehf.284.
- [77] P. Tuppin *et al.*, “Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database,” *Archives of Cardiovascular Diseases*, vol. 109, no. 6, pp. 399–411, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.acvd.2016.01.011.
- [78] V. Monceau, E. Camors, and D. Charlemagne, “Physiopathologie du remodelage ventriculaire,” *MT Cardio*, vol. 2, no. 3, pp. 273–279, May 2006.
- [79] P. S. Azevedo, B. F. Polegato, M. F. Minicucci, S. A. R. Paiva, and L. A. M. Zornoff, “Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment,” *Arq Bras Cardiol*, vol. 106, no. 1, pp. 62–69, Jan. 2016, doi: 10.5935/abc.20160005.
- [80] J.-L. Samuel and C. Delcayre, “La fibrose cardiaque,” *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine*, vol. 201, no. 4–6, pp. 775–784, Apr. 2017, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30460-1.
- [81] C. G. Brilla and K. T. Weber, “Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat,” *Cardiovasc Res*, vol. 26, no. 7, pp. 671–677, Jul. 1992, doi: 10.1093/cvr/26.7.671.
- [82] D. A. Bluemke and P. Pattanayak, “TISSUE CHARACTERIZATION OF THE MYOCARDIUM: STATE OF THE ART CHARACTERIZATION BY MR AND CT IMAGING,” *Radiol Clin North Am*, vol. 53, no. 2, pp. 413–423, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.rcl.2014.11.005.
- [83] L. Iles *et al.*, “Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, no. 19, pp. 1574–1580, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.049.

- [84] D. J. Pennell *et al.*, “Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report,” *Eur Heart J*, vol. 25, no. 21, pp. 1940–1965, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.040.
- [85] M. Salerno *et al.*, “Comparison of Methods for Determining the Partition Coefficient of Gadolinium in the Myocardium Using T1 Mapping,” *J Magn Reson Imaging*, vol. 38, no. 1, pp. 217–224, Jul. 2013, doi: 10.1002/jmri.23875.
- [86] M. Saeed, T. A. Van, R. Krug, S. W. Hetts, and M. W. Wilson, “Cardiac MR imaging: current status and future direction,” *Cardiovasc Diagn Ther*, vol. 5, no. 4, pp. 290–310, Aug. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.07.
- [87] V. O. Puntmann *et al.*, “Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 20, no. 1, p. 67, Sep. 2018, doi: 10.1186/s12968-018-0484-5.
- [88] C. M. Kramer, J. Barkhausen, S. D. Flamm, R. J. Kim, and E. Nagel, “Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 10, no. 1, p. 35, Jul. 2008, doi: 10.1186/1532-429X-10-35.
- [89] S. Fratz *et al.*, “Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 15, no. 1, p. 51, Jun. 2013, doi: 10.1186/1532-429X-15-51.
- [90] W. G. Hundley *et al.*, “Society for Cardiovascular Magnetic Resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 11, no. 1, p. 5, Mar. 2009, doi: 10.1186/1532-429X-11-5.
- [91] H. J. Andrade Gomes, V. de Padua Vieira Alves, and M. S. Nacif, “The Value of T1 Mapping Techniques in the Assessment of Myocardial Interstitial Fibrosis,” *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, vol. 27, no. 3, pp. 563–574, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.mric.2019.04.007.
- [92] A. A. Robinson, K. Chow, and M. Salerno, “Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations,” *J Am Coll Cardiol Img*, vol. 12, no. 11 Part 2, pp. 2332–2344, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.031.
- [93] G. Reiter, C. Reiter, C. Kräuter, M. Fuchsjäger, and U. Reiter, “Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation,” *European Journal of Radiology*, vol. 109, pp. 223–234, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ejrad.2018.10.011.
- [94] U. Reiter, C. Reiter, C. Kräuter, M. Fuchsjäger, and G. Reiter, “Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications,” *European Journal of Radiology*, vol. 109, pp. 235–247, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ejrad.2018.10.013.
- [95] P. Haaf, P. Garg, D. R. Messroghli, D. A. Broadbent, J. P. Greenwood, and S. Plein, “Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 18, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1186/s12968-016-0308-4.
- [96] D. Radenkovic, S. Weingärtner, L. Ricketts, J. C. Moon, and G. Captur, “T1 mapping in cardiac MRI,” *Heart Fail Rev*, vol. 22, no. 4, pp. 415–430, 2017, doi: 10.1007/s10741-017-9627-2.
- [97] S. K. Piechnik and M. Jerosch-Herold, “Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders,” *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 34, no. 1, pp. 3–14, Jan. 2018, doi: 10.1007/s10554-017-1235-7.
- [98] E. B. Schelbert and D. R. Messroghli, “State of the art: clinical applications of cardiac T1 mapping,” *Radiology*, vol. 278, no. 3, pp. 658–676, 2016.

- [99] S. Roujol *et al.*, “Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE,” *Radiology*, vol. 272, no. 3, pp. 683–689, 2014.
- [100] P. Kellman and M. S. Hansen, “T1-mapping in the heart: accuracy and precision,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 16, no. 2, p. 7, 2014.
- [101] S. K. White *et al.*, “T1 Mapping for Myocardial Extracellular Volume Measurement by CMR,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 6, no. 9, pp. 955–962, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.01.011.
- [102] H.-L. M. Cheng and G. A. Wright, “Rapid high-resolution T1 mapping by variable flip angles: Accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 55, no. 3, pp. 566–574, Mar. 2006, doi: 10.1002/mrm.20791.
- [103] H. Clique, H.-L. M. Cheng, P.-Y. Marie, J. Felblinger, and M. Beaumont, “3D myocardial T1 mapping at 3T using variable flip angle method: Pilot study,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 71, no. 2, pp. 823–829, 2014, doi: 10.1002/mrm.24688.
- [104] S. Weingärtner *et al.*, “Combined saturation/inversion recovery sequences for improved evaluation of scar and diffuse fibrosis in patients with arrhythmia or heart rate variability,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 71, no. 3, pp. 1024–1034, 2014, doi: 10.1002/mrm.24761.
- [105] J. I. Hamilton *et al.*, “MR Fingerprinting for Rapid Quantification of Myocardial T1, T2, and Proton Spin Density,” *Magn Reson Med*, vol. 77, no. 4, pp. 1446–1458, Apr. 2017, doi: 10.1002/mrm.26216.
- [106] A. G. Christodoulou *et al.*, “Magnetic resonance multitasking for motion-resolved quantitative cardiovascular imaging,” *Nat Biomed Eng*, vol. 2, no. 4, pp. 215–226, Apr. 2018, doi: 10.1038/s41551-018-0217-y.
- [107] D. C. Look and D. R. Locker, “Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times,” *Review of Scientific Instruments*, vol. 41, no. 2, pp. 250–251, Feb. 1970, doi: 10.1063/1.1684482.
- [108] M. Gottbrecht, C. M. Kramer, and M. Salerno, “Native T1 and Extracellular Volume Measurements by Cardiac MRI in Healthy Adults: A Meta-Analysis,” *Radiology*, vol. 290, no. 2, pp. 317–326, Feb. 2019, doi: 10.1148/radiol.2018180226.
- [109] C. M. Kramer, J. Barkhausen, C. Bucciarelli-Ducci, S. D. Flamm, R. J. Kim, and E. Nagel, “Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 22, no. 1, p. 17, Feb. 2020, doi: 10.1186/s12968-020-00607-1.
- [110] P. Kellman, J. R. Wilson, H. Xue, M. Ugander, and A. E. Arai, “Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 14, no. 1, p. 63, Sep. 2012, doi: 10.1186/1532-429X-14-63.
- [111] S. K. Piechnik *et al.*, “Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold,” *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, vol. 12, no. 1, p. 69, 2010.
- [112] P. Kellman and A. E. Arai, “Cardiac imaging techniques for physicians: Late enhancement,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 36, no. 3, pp. 529–542, Sep. 2012, doi: 10.1002/jmri.23605.
- [113] C. L. Jellis and D. H. Kwon, “Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications,” *Cardiovascular diagnosis and therapy*, vol. 4, no. 2, pp. 126–137, 2013.
- [114] E. Kehr, M. Sono, S. S. Chugh, and M. Jerosch-Herold, “Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for detection and quantification of fibrosis in human myocardium in vitro,” *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 24, no. 1, pp. 61–68, Jan. 2008, doi: 10.1007/s10554-007-9223-y.
- [115] P. A. Harris, C. H. Lorenz, G. E. Holburn, and K. A. Overholser, “Regional measurement of the Gd-DTPA tissue partition coefficient in canine myocardium,”

- Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 38, no. 4, pp. 541–545, 1997, doi: 10.1002/mrm.1910380406.
- [116] S. S. Kety, “The Theory and Applications of the Exchange of Inert Gas at the Lungs and Tissues,” *Pharmacol Rev*, vol. 3, no. 1, pp. 1–41, Mar. 1951.
 - [117] J. C. Moon *et al.*, “Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 15, no. 1, p. 92, Oct. 2013, doi: 10.1186/1532-429X-15-92.
 - [118] M. Jerosch-Herold *et al.*, “Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 295, no. 3, pp. H1234–H1242, Sep. 2008, doi: 10.1152/ajpheart.00429.2008.
 - [119] T. A. Treibel *et al.*, “29 Synthetic ECV – simplifying ECV quantification by deriving haematocrit from T1 blood,” *Heart*, vol. 101, no. Suppl 2, pp. A16–A17, Apr. 2015, doi: 10.1136/heartjnl-2015-307845.29.
 - [120] T. A. Treibel *et al.*, “Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium: Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 9, no. 1, pp. 54–63, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.008.
 - [121] Y. Shang, X. Zhang, X. Zhou, and J. Wang, “Extracellular volume fraction measurements derived from the longitudinal relaxation of blood-based synthetic hematocrit may lead to clinical errors in 3 T cardiovascular magnetic resonance,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 20, no. 1, p. 56, Aug. 2018, doi: 10.1186/s12968-018-0475-6.
 - [122] H. Xue *et al.*, “Unsupervised Inline Analysis of Cardiac Perfusion MRI,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2009*, Berlin, Heidelberg, 2009, pp. 741–749, doi: 10.1007/978-3-642-04271-3_90.
 - [123] S. Tilborghs *et al.*, “Robust Model-Based Registration of Cardiac MR Images for T1 and ECV Mapping,” in *Functional Imaging and Modelling of the Heart*, Jun. 2017, pp. 42–50, doi: 10.1007/978-3-319-59448-4_5.
 - [124] Flett Andrew S. *et al.*, “Equilibrium Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance for the Measurement of Diffuse Myocardial Fibrosis,” *Circulation*, vol. 122, no. 2, pp. 138–144, Jul. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636.
 - [125] M. Fontana *et al.*, “Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 14, no. 1, p. 88, Dec. 2012, doi: 10.1186/1532-429X-14-88.
 - [126] D. Nordlund *et al.*, “Measuring extracellular volume fraction by MRI: First verification of values given by clinical sequences,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 83, no. 2, pp. 662–672, 2020, doi: 10.1002/mrm.27938.
 - [127] A. A. Robinson, K. Chow, and M. Salerno, “Myocardial T1 and ECV Measurement,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 12, no. 11, pp. 2332–2344, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.031.
 - [128] C. de Meester de Ravenstein *et al.*, “Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 17, no. 1, Jun. 2015, doi: 10.1186/s12968-015-0150-0.
 - [129] K. P. Kunze *et al.*, “Quantitative cardiovascular magnetic resonance: extracellular volume, native T1 and 18F-FDG PET/CMR imaging in patients after revascularized myocardial infarction and association with markers of myocardial damage and systemic inflammation,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 20, 2018, doi: 10.1186/s12968-018-0454-y.

- [130] R. Hinojar *et al.*, “T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study,” *Circulation: Cardiovascular Imaging*, vol. 8, no. 12, p. e003285, 2015.
- [131] D. J. Atkinson, D. Burstein, and R. R. Edelman, “First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging,” *Radiology*, vol. 174, no. 3, pp. 757–762, 1990.
- [132] Nagel Eike *et al.*, “Magnetic Resonance Perfusion Measurements for the Noninvasive Detection of Coronary Artery Disease,” *Circulation*, vol. 108, no. 4, pp. 432–437, Jul. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000080915.35024.A9.
- [133] Klocke Francis J. *et al.*, “Limits of Detection of Regional Differences in Vasodilated Flow in Viable Myocardium by First-Pass Magnetic Resonance Perfusion Imaging,” *Circulation*, vol. 104, no. 20, pp. 2412–2416, Nov. 2001, doi: 10.1161/hc4501.099306.
- [134] T. Ibrahim *et al.*, “Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 39, no. 5, pp. 864–870, Mar. 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(01)01829-0.
- [135] J. P. Greenwood *et al.*, “Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial,” *Lancet*, vol. 379, no. 9814, pp. 453–460, Feb. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61335-4.
- [136] K. L. Zierler, “Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume,” *Circulation Research*, vol. 10, no. 3, pp. 393–407, Mar. 1962, doi: 10.1161/01.RES.10.3.393.
- [137] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, “Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI: CLASSIC MODELS FOR DCE-MRI,” *NMR in Biomedicine*, vol. 26, no. 8, pp. 1004–1027, Aug. 2013, doi: 10.1002/nbm.2940.
- [138] M. Jerosch-Herold, “Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 12, no. 1, p. 57, 2010.
- [139] M. Jerosch-Herold, R. T. Seethamraju, C. M. Swingen, N. M. Wilke, and A. E. Stillman, “Analysis of myocardial perfusion MRI,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 19, no. 6, pp. 758–770, Jun. 2004, doi: 10.1002/jmri.20065.
- [140] L.-Y. Hsu *et al.*, “Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 11, no. 5, pp. 697–707, May 2018, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.005.
- [141] L.-Y. Hsu, D. W. Groves, A. H. Aletras, P. Kellman, and A. E. Arai, “A Quantitative Pixel-Wise Measurement of Myocardial Blood Flow by Contrast-Enhanced First-Pass CMR Perfusion Imaging: Microsphere Validation in Dogs and Feasibility Study in Humans,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 5, no. 2, pp. 154–166, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.jcmg.2011.07.013.
- [142] T. H. Giang *et al.*, “Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first european multi-centre experience,” *Eur Heart J*, vol. 25, no. 18, pp. 1657–1665, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.037.
- [143] L.-Y. Hsu, K. L. Rhoads, J. E. Holly, P. Kellman, A. H. Aletras, and A. E. Arai, “Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans,” *J Magn Reson Imaging*, vol. 23, no. 3, pp. 315–322, Mar. 2006, doi: 10.1002/jmri.20502.
- [144] C. A. Miller *et al.*, “Voxel-wise quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance: effect of variations in methodology and validation with positron emission tomography,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 16, no. 1, p. 11, Jan. 2014, doi: 10.1186/1532-429X-16-11.

- [145] P. S. Tofts and A. G. Kermode, "Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts," *Magn. Reson. Med.*, vol. 17, no. 2, pp. 357–367, Feb. 1991, doi: 10.1002/mrm.1910170208.
- [146] P. S. Tofts *et al.*, "Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 10, no. 3, pp. 223–232, Sep. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S.
- [147] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 66, no. 3, pp. 735–745, Sep. 2011, doi: 10.1002/mrm.22861.
- [148] P. S. Tofts, "Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 7, no. 1, pp. 91–101, 1997.
- [149] N. A. Pack, E. V. R. DiBella, B. D. Wilson, and C. J. McGann, "Quantitative myocardial distribution volume from dynamic contrast-enhanced MRI," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 26, no. 4, pp. 532–542, May 2008, doi: 10.1016/j.mri.2007.10.003.
- [150] Bassingthwaighte James B., "A Concurrent Flow Model for Extraction during Transcapillary Passage," *Circulation Research*, vol. 35, no. 3, pp. 483–503, Sep. 1974, doi: 10.1161/01.RES.35.3.483.
- [151] J. B. Bassingthwaighte, C. Y. Wang, and I. S. Chan, "Blood-Tissue Exchange via Transport and Transformation by Capillary Endothelial Cells," *Circ Res*, vol. 65, no. 4, pp. 997–1020, Oct. 1989.
- [152] P. Kellman *et al.*, "Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 19, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12968-017-0355-5.
- [153] L. A. E. Brown *et al.*, "Fully automated, inline quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance: repeatability of measurements in healthy subjects," *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 20, Jul. 2018, doi: 10.1186/s12968-018-0462-y.
- [154] H. Engblom *et al.*, "Importance of standardizing timing of hematocrit measurement when using cardiovascular magnetic resonance to calculate myocardial extracellular volume (ECV) based on pre- and post-contrast T1 mapping," *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 20, Jun. 2018, doi: 10.1186/s12968-018-0464-9.
- [155] J. R. Alves, R. A. B. de Queiroz, M. Bär, and R. W. dos Santos, "Simulation of the Perfusion of Contrast Agent Used in Cardiac Magnetic Resonance: A Step Toward Non-invasive Cardiac Perfusion Quantification," *Front Physiol*, vol. 10, Mar. 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00177.
- [156] F. Khalifa *et al.*, "Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review," *Medical Physics*, vol. 41, no. 12, p. 124301, Dec. 2014, doi: 10.1118/1.4898202.
- [157] S. P. Sourbron and D. L. Buckley, "Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, no. 2, pp. R1–R33, Jan. 2012, doi: 10.1088/0031-9155/57/2/R1.
- [158] L. Axel, J. Costantini, and J. Listerud, "Intensity correction in surface-coil MR imaging," *American Journal of Roentgenology*, vol. 148, no. 2, pp. 418–420, Feb. 1987, doi: 10.2214/ajr.148.2.418.
- [159] E. R. McVeigh, M. J. Bronskill, and R. M. Henkelman, "Phase and sensitivity of receiver coils in magnetic resonance imaging: Phase and sensitivity of receiver coils in MRI," *Med. Phys.*, vol. 13, no. 6, pp. 806–814, Nov. 1986, doi: 10.1118/1.595967.
- [160] U. Vovk, F. Pernus, and B. Likar, "A Review of Methods for Correction of Intensity Inhomogeneity in MRI," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 26, no. 3, pp. 405–421, Mar. 2007, doi: 10.1109/TMI.2006.891486.

- [161] B. K. Wallner, R. R. Edelman, R. L. Bajakian, J. Kleefield, D. J. Atkinson, and H. P. Mattle, "Signal normalization in surface-coil MR imaging.," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 11, no. 6, pp. 1271–1272, Nov. 1990.
- [162] B. Belaroussi, J. Milles, S. Carme, Y. M. Zhu, and H. Benoit-Cattin, "Intensity non-uniformity correction in MRI: Existing methods and their validation," *Medical Image Analysis*, vol. 10, no. 2, pp. 234–246, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.media.2005.09.004.
- [163] C. Han, T. S. Hatsukami, and C. Yuan, "A multi-scale method for automatic correction of intensity non-uniformity in MR images," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 13, no. 3, pp. 428–436, Mar. 2001, doi: 10.1002/jmri.1062.
- [164] L. Hsu, K. L. Rhoads, A. H. Aletras, and A. E. Arai, "Surface Coil Intensity Correction and Non-linear Intensity Normalization Improve Pixel-Resolution Parametric Maps of Myocardial MRI Perfusion," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2003*, vol. 2879, R. E. Ellis and T. M. Peters, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2003, pp. 975–976.
- [165] D. L. Buckley, "Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 47, no. 3, pp. 601–606, Mar. 2002, doi: 10.1002/mrm.10080.
- [166] R. G. P. Lopata, W. H. Backes, P. P. J. van den Bosch, and N. A. W. van Riel, "On the identifiability of pharmacokinetic parameters in dynamic contrast-enhanced imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 58, no. 2, pp. 425–429, 2007, doi: 10.1002/mrm.21336.
- [167] H. J. W. L. Aerts, K. Jaspers, and W. H. Backes, "The precision of pharmacokinetic parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: the effect of sampling frequency and duration," *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 17, pp. 5665–5678, Aug. 2011, doi: 10.1088/0031-9155/56/17/013.
- [168] P. S. Tofts, "T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis," p. 5.
- [169] R. E. Hendrick, Ed., "Signal, Noise, Signal-to-Noise, and Contrast-to-Noise Ratios," in *Breast MRI: Fundamentals and Technical Aspects*, New York, NY: Springer New York, 2008, pp. 93–111.
- [170] G. J. M. Parker *et al.*, "Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 56, no. 5, pp. 993–1000, Nov. 2006, doi: 10.1002/mrm.21066.
- [171] S. Wang *et al.*, "Arterial input functions (AIFs) measured directly from arteries with low and standard doses of contrast agent, and AIFs derived from reference tissues," *Magn Reson Imaging*, vol. 34, no. 2, pp. 197–203, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.mri.2015.10.025.
- [172] P. Wedeking, S. Eaton, D. G. Covell, S. Nair, M. F. Tweedle, and W. C. Eckelman, "Pharmacokinetic analysis of blood distribution of intravenously administered ¹⁵³Gd-labeled Gd(DTPA)₂⁻ and ^{99m}Tc(DTPA) in rats," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 8, no. 5, pp. 567–575, Jan. 1990, doi: 10.1016/0730-725X(90)90133-M.
- [173] M.-Y. Su, J.-C. Jao, and O. Nalcioglu, "Measurement of vascular volume fraction and blood-tissue permeability constants with a pharmacokinetic model: Studies in rat muscle tumors with dynamic Gd-DTPA enhanced MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 32, no. 6, pp. 714–724, 1994, doi: 10.1002/mrm.1910320606.
- [174] H. K. Thompson, C. F. Starmer, R. E. Whalen, and H. D. McIntosh, "Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate," *Circulation Research*, vol. 14, no. 6, pp. 502–515, Jun. 1964, doi: 10.1161/01.RES.14.6.502.
- [175] G. Johnson, S. G. Wetzel, S. Cha, J. Babb, and P. S. Tofts, "Measuring blood volume and vascular transfer constant from dynamic, T-weighted contrast-enhanced MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 51, no. 5, pp. 961–968, 2004, doi: 10.1002/mrm.20049.

- [176] V. Patil and G. Johnson, "An improved model for describing the contrast bolus in perfusion MRI," *Med Phys*, vol. 38, no. 12, pp. 6380–6383, Dec. 2011, doi: 10.1118/1.3658570.
- [177] D. Balvay, Y. Ponvianne, M. Claudon, and C.-A. Cuenod, "Arterial input function: Relevance of eleven analytical models in DCE-MRI studies," in *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on*, 2008, pp. 600–603, Accessed: Jun. 14, 2016. [Online]. Available: http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=4541067.
- [178] T. Fritz-Hansen, J. D. Hove, K. F. Kofoed, H. Kelbaek, and H. B. W. Larsson, "Quantification of MRI measured myocardial perfusion reserve in healthy humans: A comparison with positron emission tomography," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 818–824, Apr. 2008, doi: 10.1002/jmri.21306.
- [179] E. Henderson, B. K. Rutt, and T.-Y. Lee, "Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 16, no. 9, pp. 1057–1073, Nov. 1998, doi: 10.1016/S0730-725X(98)00130-1.
- [180] C. R. Planey *et al.*, "Temporal Sampling Requirements for Reference Region Modeling of DCE-MRI Data in Human Breast Cancer," *J Magn Reson Imaging*, vol. 30, no. 1, pp. 121–134, Jul. 2009, doi: 10.1002/jmri.21812.
- [181] J. U. Fluckiger, M. C. Schabel, and E. V. R. DiBella, "The effect of temporal sampling on quantitative pharmacokinetic and three-time-point analysis of breast DCE-MRI," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 30, no. 7, pp. 934–943, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.mri.2012.02.011.
- [182] R. Luypaert, S. Sourbron, S. Makkat, and J. de Mey, "Error estimation for perfusion parameters obtained using the two-compartment exchange model in dynamic contrast-enhanced MRI: a simulation study," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 21, pp. 6431–6443, Oct. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/21/006.
- [183] R. Luypaert, S. Sourbron, and J. de Mey, "Validity of perfusion parameters obtained using the modified Tofts model: A simulation study," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 65, no. 5, pp. 1491–1497, 2011, doi: 10.1002/mrm.22728.
- [184] M. B. Hansen *et al.*, "Robust estimation of hemo-dynamic parameters in traditional DCE-MRI models," *PLoS One*, vol. 14, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0209891.
- [185] M. F. Wendland *et al.*, "Inversion recovery EPI of bolus transit in rat myocardium using intravascular and extravascular gadolinium-based MR contrast media: Dose effects on peak signal enhancement," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 319–329, 1994, doi: 10.1002/mrm.1910320307.
- [186] C. Duan, J. F. Kallehauge, G. L. Bretthorst, K. Tanderup, J. J. H. Ackerman, and J. R. Garbow, "Are complex DCE-MRI models supported by clinical data?," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 77, no. 3, pp. 1329–1339, 2017, doi: 10.1002/mrm.26189.
- [187] P. Kellman, A. H. Aletras, L. Hsu, E. R. McVeigh, and A. E. Arai, "T2* Measurement During First-Pass Contrast-Enhanced Cardiac Perfusion Imaging," *Magn Reson Med*, vol. 56, no. 5, pp. 1132–1134, Nov. 2006, doi: 10.1002/mrm.21061.
- [188] T. P. L. Roberts, "Physiologic measurements by contrast-enhanced MR imaging: Expectations and limitations," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 7, no. 1, pp. 82–90, 1997, doi: 10.1002/jmri.1880070112.
- [189] M. Ingrisich and S. Sourbron, "Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer," *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, vol. 40, no. 3, pp. 281–300, Jun. 2013, doi: 10.1007/s10928-013-9315-3.
- [190] J. D. Biglands, D. R. Magee, S. P. Sourbron, S. Plein, J. P. Greenwood, and A. Radjenovic, "Comparison of the Diagnostic Performance of Four Quantitative Myocardial Perfusion Estimation Methods Used in Cardiac MR Imaging: CE-MARC Substudy," *Radiology*, vol. 275, no. 2, pp. 393–402, May 2015, doi: 10.1148/radiol.14140433.

- [191] T. F. Christian *et al.*, “Absolute Myocardial Perfusion in Canines Measured by Using Dual-Bolus First-Pass MR Imaging,” *Radiology*, vol. 232, no. 3, pp. 677–684, Sep. 2004, doi: 10.1148/radiol.2323030573.
- [192] T. F. Christian, A. H. Aletras, and A. E. Arai, “Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: Comparison to single-bolus injection method,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, no. 6, pp. 1271–1277, 2008, doi: 10.1002/jmri.21383.
- [193] M. Ishida *et al.*, “Development of a universal dual-bolus injection scheme for the quantitative assessment of myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 13, no. 1, p. 28, May 2011, doi: 10.1186/1532-429X-13-28.
- [194] C. M. Scannell, A. Chiribiri, A. D. M. Villa, M. Breeuwer, and J. Lee, “Hierarchical Bayesian myocardial perfusion quantification,” *Med Image Anal*, vol. 58, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.media.2019.101611.
- [195] K. Sekihara, “Steady-State Magnetizations in Rapid NMR Imaging Using Small Flip Angles and Short Repetition Intervals,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 6, no. 2, pp. 157–164, Jun. 1987, doi: 10.1109/TMI.1987.4307816.
- [196] A. Cernicanu and L. Axel, “Theory-Based Signal Calibration with Single-Point T1 Measurements for First-Pass Quantitative Perfusion MRI Studies,” *Academic Radiology*, vol. 13, no. 6, pp. 686–693, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.acra.2006.02.040.
- [197] P. D. Gatehouse, A. G. Elkington, N. A. Ablitt, G.-Z. Yang, D. J. Pennell, and D. N. Firmin, “Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 39–45, Jul. 2004, doi: 10.1002/jmri.20054.
- [198] A. G. Elkington, T. He, P. D. Gatehouse, S. K. Prasad, D. N. Firmin, and D. J. Pennell, “Optimization of the arterial input function for myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 21, no. 4, pp. 354–359, 2005, doi: 10.1002/jmri.20294.
- [199] D. Kim and L. Axel, “Multislice, dual-imaging sequence for increasing the dynamic range of the contrast-enhanced blood signal and CNR of myocardial enhancement at 3T,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 23, no. 1, pp. 81–86, 2006, doi: 10.1002/jmri.20471.
- [200] K. Chow *et al.*, “Saturation pulse design for quantitative myocardial T1 mapping,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 17, Oct. 2015, doi: 10.1186/s12968-015-0187-0.
- [201] J. Pauly, P. Le Roux, D. Nishimura, and A. Macovski, “Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm (NMR imaging),” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 10, no. 1, pp. 53–65, Mar. 1991, doi: 10.1109/42.75611.
- [202] P. P. Ferry, “Caractérisation et optimisation d’une méthode de mesure du T1 en IRM cardiaque,” p. 233.
- [203] H.-L. M. Cheng, “Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 28, no. 3, pp. 736–743, 2008, doi: 10.1002/jmri.21489.
- [204] C.-A. Cuenod and D. Balvay, “Imagerie de la perfusion tissulaire et de la perméabilité,” *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, vol. 94, no. 12, pp. 1184–1202, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.jradio.2013.08.011.
- [205] M. Azahaf *et al.*, “Impact of arterial input function selection on the accuracy of dynamic contrast-enhanced MRI quantitative analysis for the diagnosis of clinically significant prostate cancer,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 43, no. 3, pp. 737–749, 2016, doi: 10.1002/jmri.25034.
- [206] “Myocardial Characterization of Arrhythmogenic Mitral Valve Prolapse (STAMP: STretch and Myocardial Characterization in Arrhythmogenic Mitral Valve Prolapse).” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879825>.

- [207] F. Calamante, L. Willats, D. G. Gadian, and A. Connelly, "Bolus delay and dispersion in perfusion MRI: Implications for tissue predictor models in stroke," *Magn. Reson. Med.*, vol. 55, no. 5, pp. 1180–1185, May 2006, doi: 10.1002/mrm.20873.
- [208] F. Calamante, "Arterial input function in perfusion MRI: A comprehensive review," *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol. 74, pp. 1–32, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.pnmrs.2013.04.002.
- [209] T. Kim, N. A. Pack, L. Chen, and E. V. DiBella, "Quantification of myocardial perfusion using CMR with a radial data acquisition: comparison with a dual-bolus method," *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 12, no. 1, p. 45, 2010, doi: 10.1186/1532-429X-12-45.
- [210] E. G. Kholmovski and E. V. R. DiBella, "Perfusion MRI with radial acquisition for arterial input function assessment," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 57, no. 5, pp. 821–827, 2007, doi: 10.1002/mrm.21210.
- [211] J. U. Fluckiger, M. C. Schabel, and E. V. R. DiBella, "Constrained Estimation of the Arterial Input Function for Myocardial Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance," *Magn Reson Med*, vol. 66, no. 2, pp. 419–427, Aug. 2011, doi: 10.1002/mrm.22809.
- [212] D. He, L. Xu, W. Qian, J. Clarke, and X. Fan, "A simulation study comparing nine mathematical models of arterial input function for dynamic contrast enhanced MRI to the Parker model," *Australas Phys Eng Sci Med*, vol. 41, no. 2, pp. 507–518, Jun. 2018, doi: 10.1007/s13246-018-0632-0.
- [213] G. J. Stanisiz and R. M. Henkelman, "Gd-DTPA relaxivity depends on macromolecular content," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, no. 5, pp. 665–667, 2000, doi: 10.1002/1522-2594(200011)44:5<665::AID-MRM1>3.0.CO;2-M.
- [214] M. Rohrer, H. Bauer, J. Mintorovitch, M. Requardt, and H.-J. Weinmann, "Comparison of Magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at Different Magnetic Field Strengths," *Investigative Radiology*, vol. 40, no. 11, pp. 715–724, Nov. 2005, doi: 10.1097/01.rli.0000184756.66360.d3.
- [215] I. M. Noebauer-Huhmann, P. Szomolanyi, V. Juras, O. Kraff, M. E. Ladd, and S. Trattnig, "Gadolinium-Based Magnetic Resonance Contrast Agents at 7 Tesla: In Vitro T1 Relaxivities in Human Blood Plasma," *Investigative Radiology*, vol. 45, no. 9, p. 554, Sep. 2010, doi: 10.1097/RLI.0b013e3181ebd4e3.
- [216] Y. Shen *et al.*, "T1 Relaxivities of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Contrast Agents in Human Whole Blood at 1.5, 3, and 7 T," *Investigative Radiology*, vol. 50, no. 5, pp. 330–338, Feb. 2015, doi: 10.1097/RLI.0000000000000132.
- [217] M. C. Schabel and D. L. Parker, "Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences," *Phys Med Biol*, vol. 53, no. 9, pp. 2345–2373, May 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/9/010.
- [218] A. Garpebring, "Contributions to Quantitative Dynamic Contrast- Enhanced MRI," p. 127.
- [219] R. Deichmann and A. Haase, "Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging," *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, vol. 96, no. 3, pp. 608–612, Feb. 1992, doi: 10.1016/0022-2364(92)90347-A.
- [220] D. R. Messroghli *et al.*, "Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 19, no. 1, p. 75, Oct. 2017, doi: 10.1186/s12968-017-0389-8.
- [221] C. T. Sibley *et al.*, "Myocardial and blood T1 quantification in normal volunteers at 3T," *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 13, no. Suppl 1, p. P51, Feb. 2011, doi: 10.1186/1532-429X-13-S1-P51.

- [222] J. F. Heidenreich *et al.*, “T1- and ECV-mapping in clinical routine at 3 T: differences between MOLLI, ShMOLLI and SASHA,” *BMC Medical Imaging*, vol. 19, no. 1, p. 59, Aug. 2019, doi: 10.1186/s12880-019-0362-0.
- [223] N. Cîndea, F. Odille, G. Bosser, J. Felblinger, and P.-A. Vuissoz, “Reconstruction from free-breathing cardiac MRI data using reproducing kernel Hilbert spaces,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 63, no. 1, pp. 59–67, 2010, doi: 10.1002/mrm.22170.
- [224] S. Thesen, O. Heid, E. Mueller, and L. R. Schad, “Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, no. 3, pp. 457–465, 2000, doi: 10.1002/1522-2594(200009)44:3<457::AID-MRM17>3.0.CO;2-R.
- [225] S. Klein, M. Staring, K. Murphy, M. A. Viergever, and J. Pluim, “elastix: A Toolbox for Intensity-Based Medical Image Registration,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 29, no. 1, pp. 196–205, Jan. 2010, doi: 10.1109/TMI.2009.2035616.
- [226] P. Kellman, C. Chefd’hotel, C. H. Lorenz, C. Mancini, A. E. Arai, and E. R. McVeigh, “Fully automatic, retrospective enhancement of real-time acquired cardiac cine MR images using image-based navigators and respiratory motion-corrected averaging,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 59, no. 4, pp. 771–778, Apr. 2008, doi: 10.1002/mrm.21509.
- [227] S. Roujol, M. Foppa, S. Weingärtner, W. J. Manning, and R. Nezafat, “Adaptive registration of varying contrast-weighted images for improved tissue characterization (ARCTIC): Application to T1 mapping,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 73, no. 4, pp. 1469–1482, 2015, doi: 10.1002/mrm.25270.
- [228] Q. Tao, P. van der Tol, F. F. Berendsen, E. H. M. Paiman, H. J. Lamb, and R. J. van der Geest, “Robust motion correction for myocardial T1 and extracellular volume mapping by principle component analysis-based groupwise image registration,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 47, no. 5, pp. 1397–1405, 2018, doi: 10.1002/jmri.25863.
- [229] J. Milles, R. J. van der Geest, M. Jerosch-Herold, J. H. C. Reiber, and B. P. F. Lelieveldt, “Fully Automated Motion Correction in First-Pass Myocardial Perfusion MR Image Sequences,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 27, no. 11, pp. 1611–1621, Nov. 2008, doi: 10.1109/TMI.2008.928918.
- [230] B. Pontré *et al.*, “An Open Benchmark Challenge for Motion Correction of Myocardial Perfusion MRI,” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 21, no. 5, pp. 1315–1326, Sep. 2017, doi: 10.1109/JBHI.2016.2597145.
- [231] S. Zhang *et al.*, “Cardiac magnetic resonance T1 and extracellular volume mapping with motion correction and co-registration based on fast elastic image registration,” *MAGMA*, vol. 31, no. 1, pp. 115–129, 2018, doi: 10.1007/s10334-017-0668-2.
- [232] M. J. Ledesma-Carbayo, P. Kellman, A. E. Arai, and E. R. McVeigh, “Motion corrected free-breathing delayed-enhancement imaging of myocardial infarction using nonrigid registration,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 26, no. 1, pp. 184–190, 2007, doi: 10.1002/jmri.20957.
- [233] G. Adluru, E. V. R. DiBella, and M. C. Schabel, “Model-based registration for dynamic cardiac perfusion MRI,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 24, no. 5, pp. 1062–1070, 2006, doi: 10.1002/jmri.20756.
- [234] M. Benovoy, M. Jacobs, F. Cheriet, N. Dahdah, A. E. Arai, and L.-Y. Hsu, “A Robust Universal Nonrigid Motion Correction Framework for First-Pass Cardiac Magnetic Resonance Perfusion Imaging,” *J Magn Reson Imaging*, vol. 46, no. 4, pp. 1060–1072, Oct. 2017, doi: 10.1002/jmri.25659.
- [235] V. Hamy *et al.*, “Respiratory motion correction in dynamic MRI using robust data decomposition registration – Application to DCE-MRI,” *Medical Image Analysis*, vol. 18, no. 2, pp. 301–313, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.media.2013.10.016.

- [236] A. Myronenko and X. Song, "Intensity-Based Image Registration by Minimizing Residual Complexity," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 11, pp. 1882–1891, Nov. 2010, doi: 10.1109/TMI.2010.2053043.
- [237] B. K. P. Horn and B. G. Schunck, "Determining Optical Flow," p. 19.
- [238] A. Mehrtash *et al.*, "Bolus arrival time and its effect on tissue characterization with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging," *J Med Imaging (Bellingham)*, vol. 3, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.1117/1.JMI.3.1.014503.
- [239] A. Sotiras, C. Davatzikos, and N. Paragios, "Deformable Medical Image Registration: A Survey," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 32, no. 7, pp. 1153–1190, Jul. 2013, doi: 10.1109/TMI.2013.2265603.
- [240] A. Menys *et al.*, "Dual registration of abdominal motion for motility assessment in free-breathing data sets acquired using dynamic MRI," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 16, pp. 4603–4619, Jul. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/16/4603.
- [241] Q. Feng *et al.*, "Liver DCE-MRI Registration in Manifold Space Based on Robust Principal Component Analysis," *Scientific Reports*, vol. 6, p. 34461, Sep. 2016, doi: 10.1038/srep34461.
- [242] C. M. Scannell, A. D. M. Villa, J. Lee, M. Breeuwer, and A. Chiribiri, "Robust Non-Rigid Motion Compensation of Free-Breathing Myocardial Perfusion MRI Data," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 38, no. 8, pp. 1812–1820, Aug. 2019, doi: 10.1109/TMI.2019.2897044.
- [243] M. Salerno *et al.*, "Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance Techniques and Applications," *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 10, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.003951.
- [244] R. Zhou *et al.*, "Simple motion correction strategy reduces respiratory-induced motion artifacts for k-t accelerated and compressed-sensing cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 20, no. 1, p. 6, Feb. 2018, doi: 10.1186/s12968-018-0427-1.
- [245] R. J. T. Kim, D. J. Shah, and R. M. Judd, "How we perform delayed enhancement imaging.," *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 5, no. 3, pp. 505–514, 2003, doi: 10.1081/JCMR-120022267.
- [246] M. C. Dulce *et al.*, "MR imaging of the myocardium using nonionic contrast medium: signal-intensity changes in patients with subacute myocardial infarction.," *American Journal of Roentgenology*, vol. 160, no. 5, pp. 963–970, May 1993, doi: 10.2214/ajr.160.5.8470611.
- [247] L. E. J. Thomson, R. J. Kim, and R. M. Judd, "Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 19, no. 6, pp. 771–788, 2004, doi: 10.1002/jmri.20075.
- [248] K. P. Kunze *et al.*, "Measurement of extracellular volume and transit time heterogeneity using contrast-enhanced myocardial perfusion MRI in patients after acute myocardial infarction," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 77, no. 6, pp. 2320–2330, 2017, doi: 10.1002/mrm.26320.
- [249] C. M. Kramer and Y. Chandrashekar, "Quantitative Myocardial Perfusion CMR: Is the Game Worth the Candle?," *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 11, no. 5, pp. 784–786, May 2018, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.001.

Publications :

Articles scientifiques:

1. **Jean-Sébastien Louis**, Marie-Anaïs Petit, Pauline Ferry, Claire Schaaf, Jacques Felblinger, Laurent Bonnemains, Marine Beaumont “Multi-site T1 myocardial quantification follow up : phantom design, and multi sequence comparison” – in resubmission process.
2. Julia Weiss; **Jean-Sébastien Louis**; Ahmet AYAV; Isabelle CLERC URMES; Khalid AMBARKI; Marine BEAUMONT; Valérie LAURENT “MRI characterization of liver focal lesions using T1 mapping and diffusion-weighted imaging” in resubmission process.
3. Céline Vogrig ; **Jean-Sébastien Louis** ; Francois Avila ; Romain Gillet ; Gabriela Hossu ; Alain Blum-Moyse ; Pedro Augusto Gondim Teixeira « Synthetic MR images not yet ready for morphologic and functional assessment of patellar cartilage on 1.5T: a preliminary study », Diagnostic & Interventional Imaging - in revision
4. **Jean-Sébastien Louis**, Freddy Odille, Damien Mandry, Christian De Chillou, Jacques Felblinger, Clément Venner, Marine Beaumont “Evaluation of an abbreviated dynamic contrast enhancement cmri protocol using permeability mapping”, JMRI – in resubmission process

Communications scientifiques:

1. **J. S. Louis**, P. Ferry, J. Poujol, L. Bonnemains, J. Felblinger, M. Beaumont. Wide range T1/T2 phantom conception for a multicenter cardiac clinical trial: DRAGET. In: Proceeding of the ESMRMB 2016, 33rd Annual Scientific Meeting, Vienna, AT, September 29–October 1: Abstracts 185, Friday
2. **J.S. Louis**, P. Ferry, J. Poujol, L. Bonnemains, J. Felblinger, M. Beaumont. “Conception et suivis d’un fantôme de calibration multi-machine T1 et T2 pour l’étude du rejet de greffe cardiaque “. 3ème congrès de la SFRMBM. Bordeaux, 2017.

3. **J.S. Louis**, D. Mandry, O. Huttin, C. Selton-Suty, J. Felblinger, C.Venner and M. Beaumont. "Pixel-wise quantitative permeability and ECV analysis of myocardial tissue in patients with mitral prolapse: a preliminary study". In proceeding of the 22nd Annual meeting of the SCMR, Seattle, WA, 2019.
4. **J.S. Louis**, F.Odille, D. Mandry, J. Felblinger, C.Venner, M. Beaumont. "Optimisation d'un algorithme de recalage d'images de perfusion dynamique cardiaque pour l'analyse de la perméabilité myocardique ". 4^{ème} congrès de la SFRMBM. Strasbourg, 2019.
5. **J.S. Louis**, F.Odille, D. Mandry, J. Felblinger, C.Venner , M. Beaumont. "Myocardial permeability mapping analysis framework with an optimized Residual Complexity based registration". In: Proceedings of the 27th Annual Meeting of ISMRM, Montreal, Canada; 2019.
6. **J.S. Louis** "Cartographie de perméabilité tissulaire : un nouveau biomarqueur d'imagerie de la fibrose myocardique diffuse ? ". CHRU de Nancy, Université de Lorraine – 12^e Journée de la Recherche Hospitalo-Universitaire. Nancy, 2019. Finaliste.

Résumé :

L'insuffisance cardiaque est un enjeu de santé publique majeur dans les pays occidentaux. Ce syndrome complexe peut être la résultante de pathologies sous-jacentes du myocarde comme le dépôt de fibrose, diffusant sur l'ensemble du tissu myocardique. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est la modalité de référence dans l'exploration clinique des tissus mous du tissu myocardique. Plusieurs biomarqueurs d'IRM comme le temps de relaxation T_1 ou encore la quantification du volume extracellulaire (ECV) ont révélé leur utilité clinique dans le diagnostic de fibroses localisées. L'IRM avec injection de produit de contraste a également montré son fort pouvoir diagnostique dans la détection de lésions post-infarctus. Le suivi dynamique de rehaussement de contraste (DCE) semble être une technique prometteuse dans la différenciation de zones dont la perfusion/perméabilité tissulaire est altérée par un dépôt fibrotique. Dans ces travaux de thèse, nous sommes partis de l'hypothèse que la quantification de la perméabilité cardiaque et l'extraction du volume extracellulaire extravasculaire V_e , permettraient la détection de lésions diffuses avec comme corolaire un raccourcissement de la durée totale d'examen pour l'estimation de l'ECV. Ce mémoire présente dans un premier temps, les travaux méthodologiques mis en œuvre pour permettre l'analyse quantitative DCE myocardique. Pour cela, une méthode de reconstruction de fonction d'entrée artérielle est présentée afin de permettre la quantification DCE sans séquence ou protocole spécifique. Un algorithme de recalage des images dynamiques est décrit, afin de rendre possible l'analyse sous forme de cartes paramétriques. Les conditions d'acquisition des données ont également été étudiées par simulations de Monte-Carlo et cela a permis de proposer un protocole le plus court possible pour l'estimation de V_e . Dans un second temps, les résultats obtenus par analyse DCE ont été comparés aux résultats obtenus par analyse ECV dans le diagnostic de fibrose diffuse. Une corrélation entre ces deux paramètres a été démontrée sur un groupe de 12 patients présentant un prolapsus de la valve mitrale. Un test de permutation a permis de séparer l'échantillon en deux sous-groupes de manière équivalente à l'ECV. Ces travaux de thèse proposent un flux de post traitement complet d'analyse quantitative DCE myocardique et ouvrent la voie à une estimation plus rapide du volume extracellulaire pour la quantification de la fibrose diffuse myocardique.

Mots Clés : Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ; caractérisation myocardique ; volume extracellulaire (ECV) ; fibrose ; rehaussement dynamique de contraste (DCE) ; quantification de perfusion ; perméabilité ; AIF ; recalage d'images dynamique de perfusion.

Abstract:

Heart failure represents a major public health issue in western world. It is a complex syndrome that could be the cause and/or the consequence of underlying pathologies such interstitial diffuse fibrosis. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the reference imaging modality for soft tissue assessment and especially the myocardium. Several imaging biomarkers such relaxation time T_1 or extracellular volume fraction (ECV) have proven their diagnostic power in term of sensitivity and specificity. MRI with contrast agent injection has also demonstrated its usefulness in diagnostic of post-infarct local fibrosis for instance. Dynamic contrast enhancement (DCE) is widely investigated for its supposed ability to discriminate areas from which perfusion/permeability properties have been altered by the presence of fibrosis deposition. We hypothesized that the quantification of myocardial permeability and the estimation of the extracellular extravascular volume fraction V_e could led to a better detection of diffuse fibrosis. Consequently, we investigated the possibility of a shorter protocol for the evaluation of ECV. In this manuscript, we first present the methodological developments that allow the quantitative analysis of DCE cardiac MRI. This implied the development of a post-processing method for Arterial Input Function reconstruction, allowing DCE quantification without the need of specific sequences or protocols. A post-processing algorithm for perfusion images registration have been developed for pixel-wise parametric maps reconstruction. Data acquisition have been simulated in a Monte-Carlo fashion in order to assess the impact of acquisition strategies on parameters accuracy. This eventually led to the design of the shortest possible imaging strategy for V_e quantification. Secondly, clinical results obtained with our quantitative DCE analysis framework have been confronted to those obtained with classical ECV method for diffuse fibrosis detection. Correlation between those two parameters have been found ($R = 0.95$, $p < 10^{-5}$) on a group of 12 patients presenting mitral valve prolapses. Permutation test on V_e distribution allowed us to show a significant difference between two groups the same way the ECV values did. The presented work describes a full quantitative DCE analysis framework that could allow to a shorter imaging protocol for extracellular extravascular estimation for diffuse fibrosis diagnosis.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI), Myocardial characterization, Extracellular Volume fraction (ECV), fibrosis, Dynamic Contrast Enhancement (DCE), perfusion quantification, permeability, AIF, perfusion images registration.