



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN MEDECINE**

**Techniques d'analyse quantitative en IRM de perfusion  $T_1$  après injection  
de Gadolinium**

**Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2012  
Par *Mustapha Azahaf***

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur L. Lemaitre**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur X. Leclerc  
Monsieur le Docteur P. Puech**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur O. Ernst**

**Travail du service d'imagerie digestive et endocrinienne de l'hôpital  
Huriez, CHRU - Lille et du Laboratoire de Thérapies interventionnelles  
assistées par l'image et la simulation, INSERM U703 - Loos**

## Sommaire :

1	Glossaire.....	8
2	Introduction.....	10
2.1	L'angiogenèse.....	10
2.1.1	Définition.....	10
2.1.2	Rôle dans le cancer.....	11
2.1.3	Mesure de la densité des microvaisseaux.....	12
3	Imagerie de perfusion.....	12
3.1	Principe.....	13
3.2	IRM de perfusion.....	13
3.3	Analyse des données.....	14
3.3.1	Problématique de l'analyse quantitative en DCE-MRI.....	18
4	Modélisation de la cinétique du PdC.....	19
4.1	Théorie de la dilution d'un indicateur.....	19
4.1.1	Modèle de convolution.....	22
4.1.2	Application en DCE-MRI.....	23
4.2	Théorie de l'analyse compartimentale.....	26
4.2.1	Définition.....	26
4.2.2	Historique.....	27
4.2.3	Modèle bicompartimental.....	27
4.2.4	Modèle de Tofts.....	30
4.2.5	Modèle de Tofts étendu.....	32
4.2.6	Autres modèles.....	32
5	Analyse des courbes de concentration tissulaire.....	33
5.1	Ajustement par un modèle.....	33
5.1.1	Choix du modèle.....	34
5.1.2	Signification des paramètres cinétiques.....	34
5.2	Analyse directe.....	36
5.3	Déconvolution.....	37
5.3.1	Déconvolution sans modèle.....	39
5.3.2	Déconvolution paramétrique.....	39
5.3.3	Déconvolution avec un modèle pharmacocinétique.....	39
6	Acquisition des données.....	40
6.1	Schéma d'impulsion.....	40
6.2	Optimisation des paramètres.....	41

6.3	Résolution temporelle.....	42
6.4	Temps d'acquisition .....	43
6.5	Contrôle Qualité .....	43
6.6	Mouvements .....	44
6.7	Protocole d'injection .....	45
7	Calcul des courbes de concentration .....	45
7.1	Relation signal – relaxation.....	46
7.2	Relation relaxation – concentration.....	47
7.3	Autres .....	49
7.4	En résumé .....	50
8	Cartographie $T_1(0)$ .....	50
8.1	Principe général de mesure du $T_1$ .....	51
8.2	Séquence en inversion récupération .....	52
8.3	Séquence en saturation récupération .....	53
8.4	Séquence en Echo de Gradient avec destruction de l'aimantation transversale.....	54
8.5	Autres .....	55
9	Fonction d'entrée artérielle.....	56
9.1	Détermination de l'AIF .....	56
9.1.1	Standard ou dérivée d'un groupe.....	56
9.1.2	Mesure Directe .....	57
9.1.3	Mesure indirecte par région de référence avec ou sans déconvolution à l'aveugle :.....	59
9.2	Modélisation.....	60
10	Conclusion.....	61
11	Bibliographie .....	62
12	Annexes.....	75
12.1	Echographie de contraste.....	75
12.2	Scanner de Perfusion .....	76
12.3	ASL et BOLD.....	76
12.4	Modèle de Tofts.....	77
12.5	Modèle d'homogénéité tissulaire et son approximation adiabatique .....	79
12.6	Lois de Fick.....	81
12.7	Grade histologique de Gleason.....	81
12.8	Outils d'analyse quantitative : .....	82

# 1 Glossaire

$\alpha$  : Angle de bascule

ADC : Apparent Coefficient Diffusion

AIF : Arterial Input Function

ASL: Arterial Spin Labeling

BALDERO: Blood Agent Level Dependent and Extravasation Relaxation Overview

BOLD: Blood Oxygenation Level

BOLERO: BOLus Enhanced Relaxation Overview

CQQ : Contrôle Qualité du processus de Quantification

DCE-MRI: Dynamic Contrast Enhanced-MRI

DCE-CT: Dynamic Contrast Enhanced-Computed Tomography

DP: Densité Protonique

DSC-MRI: Dynamic Susceptibility Contrast- Magnetic Resonance Imaging

Gd-DTPA : Gadopentétate Dimeglumine de gadolinium

EES – EVS: Extravascular Extracellular Space – Extravascular Space

EPI : Echo Planar Imaging

FXL: Fast-exchange Limit

FXR: Fast-exchange Regime

Gd: Gadolinium

HIF1 $\alpha$ : Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$

HIF2 $\alpha$ : Hypoxia inducible factor 2 $\alpha$

IEC : intra-extracellulaire

IR : Inversion Recuperation

IRF: Impulse Response Function

IVF : Input Vascular Function

IVS – IVPS : IntraVascular Space – Intravascular Plasmatique Space

MVD : Micro Vascular Density

PCUS : Produit de contraste ultra sonore

PdC: Produit de Contraste

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor

PSA: Prostate-Specific Antigen

RF: Radiofréquence

ROI: Region of Interest

RR: Région de Référence

RS : Résolution Spatiale

RT : Résolution Temporelle

$r_1$  : Relaxivité du produit du produit de contraste

SXR : Slow-exchange Regime

SE : Spin Echo

SGE : Spoiled Gradient Echo

TDI : Théorie de dilution d'un indicateur

TE : Temps d'Echo

TF : Transformée de Fourier

TI : temps d'inversion

TOI : Tissue of interest

TR : Temps de Répétition

$T_1(R_1)$  : Temps (vitesse) de relaxation longitudinale

$T_2(R_2)$ : Temps (vitesse) de relaxation transversale

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

## 2 Introduction

Ces deux dernières décennies, l'imagerie de perfusion notamment en IRM s'est fortement développée. Elle est aujourd'hui utilisée dans de nombreuses pathologies, notamment en oncologie, en pathologie ischémique ou inflammatoire. Son but est d'étudier l'architecture de la microcirculation d'un tissu. L'analyse « quantitative », en calculant des paramètres cinétiques, est l'objectif espéré d'une telle imagerie. Pour ce faire, un modèle théorique décrivant la distribution d'un Produit de contraste (PdC) dans un tissu doit être appliqué aux données. Le terme « quantitatif » est utilisé pour souligner le fait que les paramètres calculés reflètent des caractéristiques physiologiques de la microcirculation tissulaire. L'analyse quantitative implique un post-traitement complexe des images, qui doit être adapté au type de séquences utilisées et à l'organe. En IRM de perfusion pondérée  $T_1$ , appelée dans la littérature anglo-saxonne DCE-MRI (Dynamic Contrast Enhanced-MRI), les logiciels permettant une analyse quantitative sont peu répandus (Cf. Annexe 12.8). La plupart sont développés localement, ce qui empêche toute comparaison entre eux.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les aspects techniques de l'analyse quantitative en DCE-MRI, en dégagant les avantages, les inconvénients et les performances de chaque méthode. Certaines d'entre elles peuvent être communes aux autres types d'imagerie de perfusion ( $T_2^*$ , ASL, scanner de perfusion...). L'oncologie, avec comme processus central la néoangiogenèse, est le domaine où l'analyse quantitative est la plus utilisée. C'est pour cela que nous y ferons essentiellement référence. Pour plus de clarté, les symboles et acronymes utilisés sont ceux recommandés dans la littérature (1-3).

### 2.1 L'angiogenèse

#### 2.1.1 Définition

C'est un processus complexe, aboutissant à la formation de nouveaux vaisseaux dans un territoire pauvre en oxygène et en nutriment. Elle intervient dans des processus physiologiques comme le développement embryonnaire, le cycle menstruel ou encore dans la cicatrisation. L'homéostasie des vaisseaux est alors assurée par un équilibre entre facteurs activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse (4). Dans certaines conditions pathologiques, telles que la croissance de tumeurs solides, la polyarthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, cet équilibre est rompu par excès de facteurs activateurs (5-7)

L'angiogenèse fait référence au développement vasculaire par bourgeonnement de cellules endothéliales à partir de vaisseaux préexistants. On peut ainsi la différencier de la vasculogénèse qui implique une différenciation de novo de cellules endothéliales à partir de cellules précurseurs dérivées de la moelle osseuse (8) et du mimétisme vasculaire qui implique une différenciation de cellules souches tumorales en cellules endothéliales (9, 10). Il est admis que le bourgeonnement et la vasculogénèse interviennent tous deux mais dans des

proportions différentes, dans la néoangiogenèse tumorale (8, 11, 12). Alors que, même si un certain nombre d'études supposent l'implication des cellules souches tumorales dans ce processus, son existence et son importance restent sujet à débat (13). Les mécanismes régulateurs, les voies de signalisation et les acteurs de l'angiogenèse sont multiples. Elle implique différentes étapes successives que sont :

- la destruction de la membrane basale et de la matrice extracellulaire ;
- la prolifération et la migration de cellules endothéliales activées qui aboutiront à la formation de vaisseaux tubulés immatures ;
- et la consolidation par le recrutement de péricytes (14).

Grâce à des capacités anormales de prolifération et de survie, les cellules tumorales échappent à toute régulation environnante. Dès lors que le clone cellulaire atteint quelques millimètres de diamètre, le manque d'oxygène et de nutriment conduit à la mort cellulaire et la nécrose (15). Pour éviter cela, les cellules tumorales libèrent un certain nombre de signaux, activant les cellules quiescentes environnantes comme les cellules endothéliales, pour initier une cascade angiogénique. Le signal initiateur peut également être d'ordre génétique (oncogène ou gène suppresseur de tumeur), environnemental (stress métabolique, cytokines de l'inflammation) ou hormonal (œstrogène et progestérone)(16). Les cellules endothéliales activées vont exprimer à leur tour des facteurs induits par l'hypoxie, tels que l'HIF1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor 1) et l'HIF2 $\alpha$  (Hypoxia Inducible factor 2 $\alpha$ ), qui ont la capacité de stimuler le relargage de multiples facteurs pro angiogéniques (17). Parmi ceux-ci, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est celui qui a le plus d'efficacité, en induisant toutes les étapes de l'angiogenèse. Il stimule le recrutement, la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales (18). La migration est également favorisée par la destruction de la membrane basale et de la matrice extracellulaire par les fibroblastes qui y déposent des protéines et des enzymes, telles que les métalloprotéinases (19, 20). La fragmentation de la matrice extracellulaire expose des épitopes cachés, qui ont deux fonctions : la première est de permettre aux cellules endothéliales activées de migrer dans le tissu conjonctif et la seconde est d'inhiber l'angiogenèse (21). La maturation et la consolidation du néoréseau vasculaire est assurée par les péricytes, dont le recrutement est assuré par le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) synthétisé à la fois par les cellules endothéliales et les plaquettes activées aux endroits où la membrane basale est détruite (18, 22, 23). Le réseau vasculaire nouvellement formé est anarchique, fragile, parfois borgnes, avec une perfusion hétérogène, inefficace et une perméabilité augmentée liée à une membrane basale parfois inexistante (6, 15, 23-25). Plus une tumeur croît rapidement, plus son réseau vasculaire est immature ; le remodelage y est permanent et s'adapte à la croissance tumorale.

### **2.1.2 Rôle dans le cancer**

L'ensemble des données montrent que l'angiogenèse joue un rôle central dans la croissance de certaines tumeurs et dans la dissémination métastatique (26). Il a été montré que l'existence de métastase est conditionnée par l'existence d'une angiogenèse tumorale et que ce risque est proportionnel à la surface d'échange des néocapillaires, au degré de fragmentation de la membrane basale et à la concentration des facteurs pro angiogéniques (27,

28). L'angiogenèse peut être utilisée comme un marqueur indépendant de la survie globale, comme marqueur pronostic et comme marqueur de suivi d'une lésion sous traitement (29). Avec le développement de nouvelles molécules anti-angiogéniques, il est devenu capital de disposer de marqueurs non invasifs permettant d'évaluer rapidement leur efficacité (16, 30). Différentes méthodes sont disponibles pour étudier l'angiogenèse (31) :

- la mesure de la densité des microvaisseaux (MVD) en histologie ;
- l'utilisation de traceurs radioactifs ciblant une molécule intervenant dans le processus ;
- et l'imagerie dite de perfusion étudiant la cinétique de rehaussement tissulaire après injection d'un « traceur ».

### **2.1.3 Mesure de la densité des microvaisseaux**

C'est la méthode de référence pour étudier l'angiogenèse. Elle consiste à compter le nombre de vaisseaux par unité de surface sur une coupe histologique. Il n'existe pas de technique standardisée mais celle-ci peut être facilitée par le marquage de cellules endothéliales activées ou prolifératives. Les cibles choisies sont souvent des marqueurs membranaires comme le CD34, le CD31 ou le facteur VIII. La non standardisation de la technique (32, 33), la différence de sélection de l'aire de comptage et la non représentativité en cas de biopsie (34-36), amène à une faible reproductibilité interobservateur. De ce fait, les données concernant le caractère pronostic de la MVD et sa corrélation avec les facteurs pro angiogéniques restent discordants (32, 33, 36).

Par exemple, dans le cancer de la prostate, il a été montré que la MVD était deux fois plus élevée (25, 37) que dans le tissu sain. Il a également été montré qu'elle était corrélée au stade de la maladie, à la survie sans récurrence (38, 39), au risque d'évolution métastatique (40) et qu'elle avait un caractère prédictif plus important que le grade histologique de Gleason (Cf. annexe 12.7) ou le PSA (Prostate-Specific Antigen) pour distinguer les cancers confinés à la glande des cancers métastatiques. Alors qu'une étude, intitulée "Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome" réalisée sur cent pièces de prostatectomie, a montré l'inverse (35). Erbersdobler et al (36), en étudiant 3261 pièces de prostatectomie avec cancer, ont confirmé une bonne corrélation entre la MVD et plusieurs facteurs d'agressivité tumorale mais ont déconseillé son utilisation en routine clinique, notamment en cas de biopsie, à cause du manque de reproductibilité. De plus, la MVD ne permet pas d'étudier les caractéristiques dynamiques d'un tissu, comme la perméabilité membranaire et le flux sanguin. D'où l'intérêt grandissant des techniques d'imagerie dynamique, étudiant l'angiogenèse de façon non invasive (41).

## **3 Imagerie de perfusion**

Elle est principalement dérivée des techniques avec injection de PdC et fait appel à l'étude de la cinétique du rehaussement tissulaire. Elle est plus courante avec le scanner (Cf.



Annexe 12.2)(42-44) ou l'IRM (45, 46) et moins répandue en échographie de contraste (Cf. Annexe 12.1)(47). En oncologie, l'IRM est préférée pour l'étude de la perfusion, notamment pour l'évaluation de l'efficacité de nouveaux traitements (48-50).

### 3.1 Principe

Le principe est d'acquérir de façon répétée et le plus rapidement possible, un volume d'un organe cible, avant, pendant et après injection d'un PdC qu'on considère être un « traceur ». Pour chaque voxel ou région d'intérêt (ROI - Region Of Interest), l'échantillonnage temporel du signal permet d'obtenir des courbes temporelles d'intensité du signal, donnant une représentation précise de la cinétique du PdC. L'exploitation des données dépend en partie du type de PdC. En fonction de sa taille, le « traceur » utilisé peut ou non passer la paroi capillaire. S'il est diffusible, des paramètres de perméabilité capillaire et de perfusion peuvent être calculés, alors qu'avec un traceur purement intravasculaire, seuls les paramètres de perfusion sont accessibles. Par analogie aux différences histologiques et fonctionnelles entre un réseau vasculaire normal et celui modifié par la néoangiogenèse, l'hypothèse qui motive la réalisation de ce type d'imagerie est l'existence d'une différence entre les courbes d'un tissu normal et celles d'un tissu « malade ».

### 3.2 IRM de perfusion

En IRM, l'étude de la perfusion peut être réalisée avec ou sans PdC. L'avantage des séquences sans injection est de ne pas exposer le patient aux risques allergiques et aux risques de fibrose néphrogénique. Deux types de séquences sans injection permettent d'étudier la perfusion: l'ASL (arterial spin labelling) et les séquences BOLD (Blood Oxygenation Level) (Cf. Annexe 12.3). Les séquences avec injection utilisent majoritairement des produits de contraste paramagnétiques à base de Gd, de bas poids moléculaire et non spécifiques d'organe. Le Gd-DTPA (gadopentétate dimeglumine) est celui qui a le plus été utilisé, notamment dans les premières études d'analyse quantitative en IRM de perfusion (51-54). Sur une séquence pondérée  $T_2^*$ , l'effet de susceptibilité magnétique du Gd est responsable d'une baisse du signal, liée aux inhomogénéités locales du champ magnétique qui surviennent lorsque des structures voisines ont une susceptibilité magnétique très différente (air-tissu, Gd-Tissu). Cette imagerie est connue sous le nom de DSC-MRI (Dynamic Susceptibility Contrast-MRI). Elle reste l'imagerie de référence pour l'étude de la perfusion cérébrale et est l'imagerie de choix lorsqu'un PdC intravasculaire est utilisé. Elle permet de quantifier de façon relative le flux sanguin, le volume sanguin et le temps de transit moyen (MTT - Mean Transit Time) grâce à la théorie du volume central (55-57). Néanmoins, dès lors qu'il existe une diffusion du Gd vers l'interstitium périvasculaire, comme dans les tumeurs, les gradients intra-extravasculaires diminuent, responsables d'une dégradation du signal et d'un retour plus rapide à la ligne de base des courbes, faussant le calcul des paramètres. Ces erreurs sont également aggravées par l'effet « $T_1$  shine-through » du Gd (58). Ces raisons ont favorisé le développement de séquence pondérée  $T_1$ , connues sous le nom de DCE-MRI(58) car elles

sont plus adaptées pour la caractérisation de la perfusion tissulaire lorsqu'il existe une diffusion interstitielle du Gd. Elles ont donc progressivement remplacé les précédentes pour l'étude de la perfusion en oncologie. Ces séquences utilisent l'effet paramagnétique du Gd, qui se manifeste par un rehaussement du signal, secondaire aux interactions dipôle-dipôle entre le moment magnétique du Gd et celui des protons de l'eau. En fonction de la théorie cinétique utilisée, l'analyse des données permet de calculer comme en DSC-MRI le flux sanguin, le volume sanguin et le MTT ou de calculer des paramètres de flux et de perméabilité capillaire, grâce à l'application d'un modèle pharmacocinétique (52, 58, 59)

### 3.3 Analyse des données

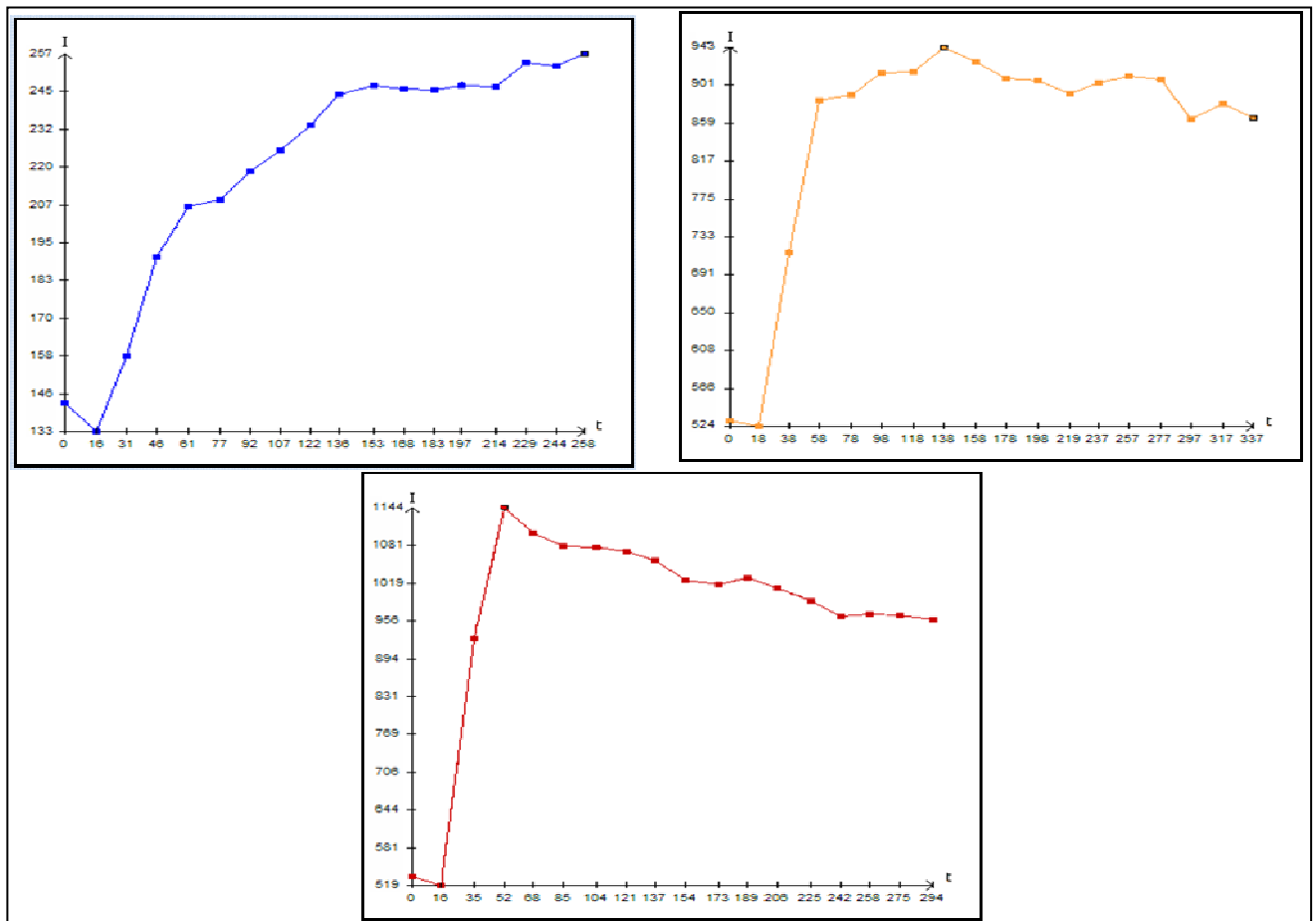
Il existe différentes façons d'analyser les données acquises lors d'une imagerie de perfusion. La méthode la plus répandue est l'**analyse visuelle des images** car elle est la plus rapide et la plus facile d'accès. Le principe est de rechercher une zone de rehaussement tissulaire précoce et intense, parfois suivi d'une baisse rapide du signal témoignant d'un lavage. Dans le cancer prostatique, il a été montré que ce type d'analyse reste subjectif et peu reproductible avec un œil peu exercé (60-62). De plus, elle ne fournit aucun paramètre utilisable pour la caractérisation de l'angiogénèse.

Les autres méthodes s'intéressent aux courbes temporelles de l'intensité du signal. La première **analyse, dite « qualitative »** classe les courbes selon leur forme globale. Par exemple, l'échelle décrite par Khul (63) (Figure 3-1), qui en étudiant 266 lésions du sein, a défini trois types de courbe : celle de type 1 avec un rehaussement constant évocatrice de bénignité ; celle de type 2 avec un plateau de risque intermédiaire de malignité ; et celle de type 3 avec un lavage ou « wash out » évocatrice de malignité. Le nombre de courbes à classer peut être important ; des algorithmes de classification permettent de regrouper les courbes en famille de façon automatisée. En fonction du degré d'apriori introduit dans l'algorithme, la classification peut être supervisée, semi-supervisée ou non supervisée (64, 65).

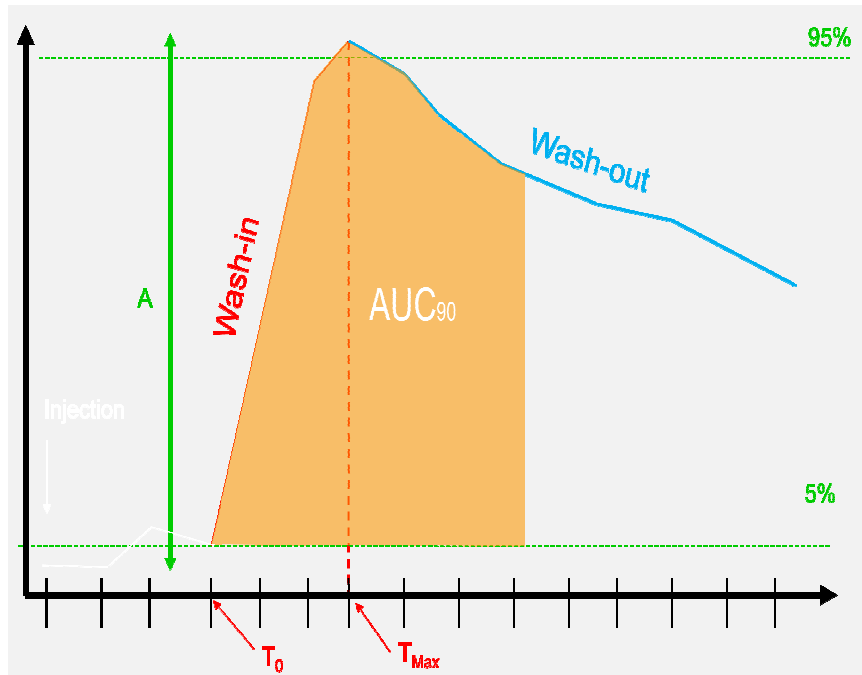
**La deuxième méthode d'analyse, dite « semi-quantitative »** étudie des paramètres directement mesurables sur la courbe (Figure 3-2), tels que (66, 67):

- la pente de rehaussement ou « Wash-in » ;
- le temps d'arrivée au pic (Tmax) ;
- son amplitude (A) ;
- l'aire sous la courbe durant les  $x$  premières secondes (AUC $x$ )
- ou encore le lavage ou « wash-out ».

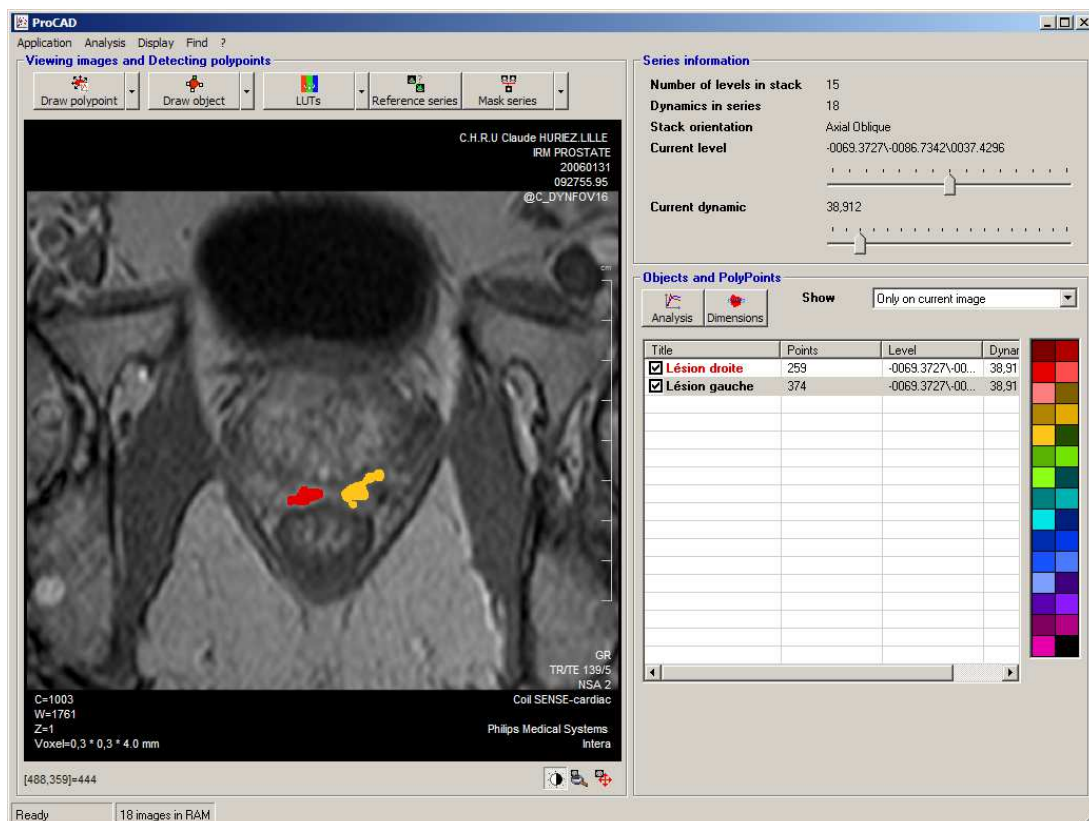
L'analyse des courbes peut être aidée par un logiciel de post-traitement (Figure 3-3, Figure 3-4) qui permet une meilleure objectivité, une quantification des paramètres, leur comparaison et l'établissement d'un scoring (53, 68, 69). C'est une technique reproductible mais dépendante du paramètre étudié (70) et la signification des paramètres n'a pas de réelle corrélation avec la physiologie tissulaire.



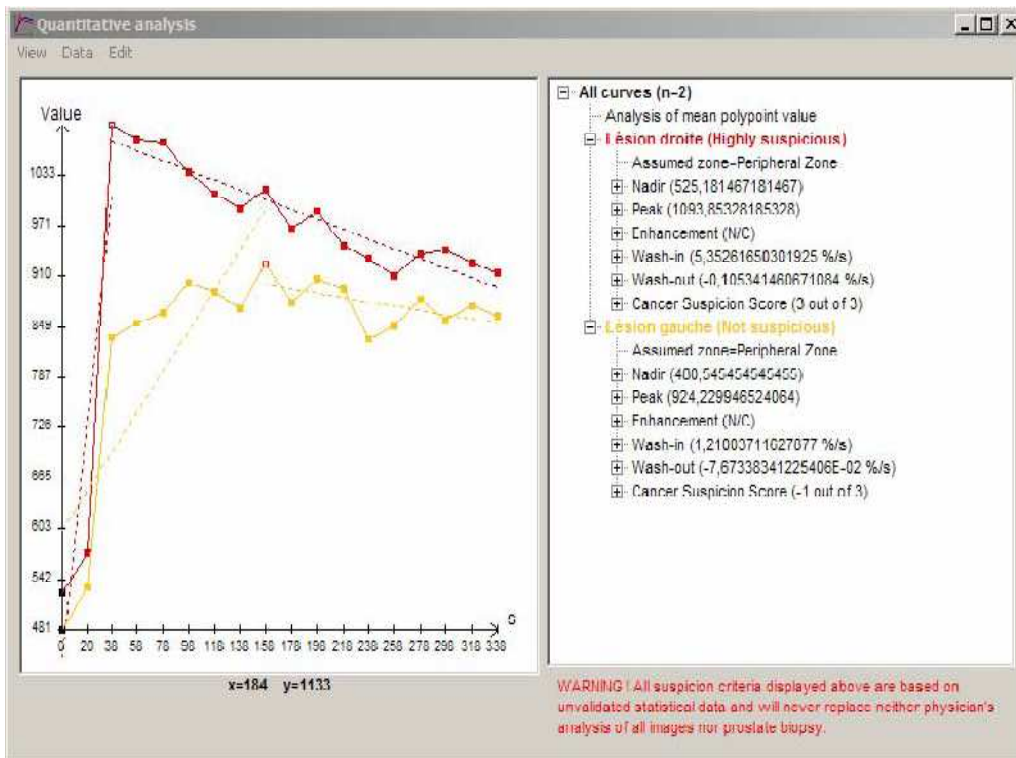
**Figure 3-1 :** différents types de courbes selon Khul et al (1999) : le type 1 en bleu montre un rehaussement lentement croissant évocateur de la bénignité ; le type 2 en orange, équivoque montre un rehaussement rapide mais sans lavage « wash out » ; et le type 3 en rouge avec un rehaussement rapide et un wash out très évocateur de la malignité.



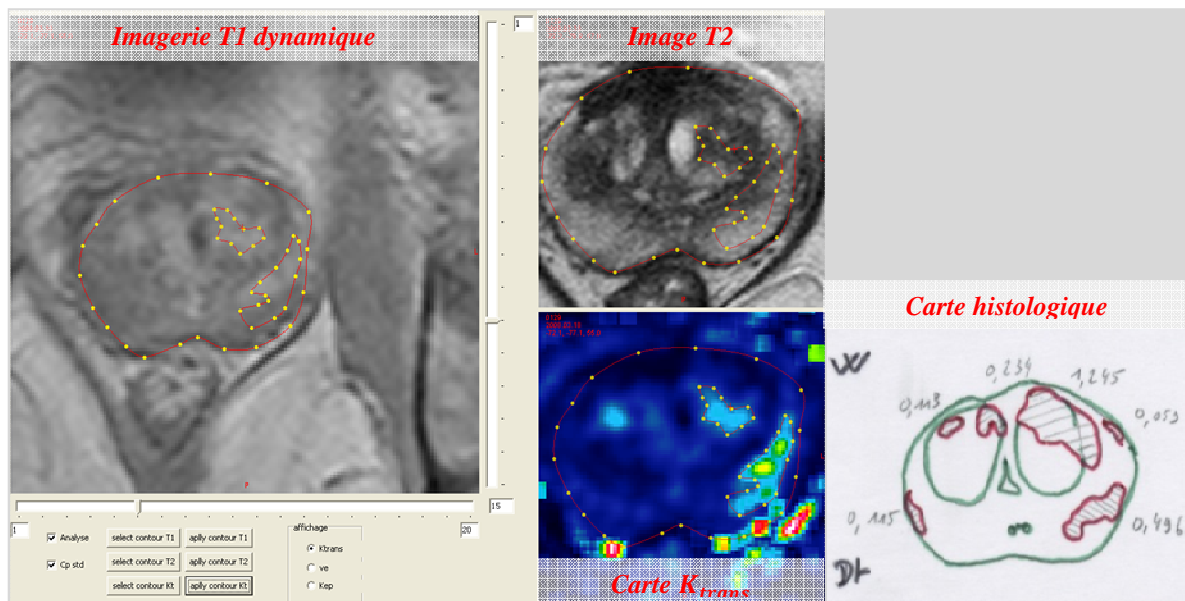
**Figure 3-2 :** analyse semi-quantitative des courbes du signal en fonction du temps permettant de mesurer le « wash-in » qui représente la pente de la courbe, A l'amplitude du pic, le « wash-out » la décroissance de la courbe, l'AUC<sub>90</sub> l'aire sous la courbe durant les 90 premières secondes, T<sub>0</sub> le temps d'arrivée du bolus et T<sub>Max</sub> le temps du pic.



**Figure 3-3 :** interface du logiciel d'aide au diagnostic « ProCad » développé par P.Puech. Le logiciel permet d'étudier les paramètres semi-quantitatifs des courbes de signal d'une imagerie dynamique de prostate. La zone « rouge » est considérée par le radiologue comme suspecte et la zone « jaune » est considérée comme normale.



**Figure 3-4 :** le Logiciel Procad permet une représentation visuelle et une caractérisation des courbes de signal issues des zones d'intérêts sélectionnées par le radiologue. Il permet d'établir un score de malignité en étudiant le pic, le rehaussement, le wash-in et le wash-out. La zone rouge sélectionnée par le radiologue est caractérisée de hautement suspecte et la zone jaune de non suspecte.



**Figure 3-5 :** logiciel d'analyse quantitative développé au sein de l'U170 à Lille, permettant le calcul de paramètres cinétiques tel que Ktrans et de le représenter sous forme d'une carte paramètres couleur (image située en centre et en bas). Il existe une bonne corrélation entre les zones suspectes visualisées sous forme de spot carte Ktrans et la carte de reconstruction morphométrique de la localisation du cancer (contours rouges) obtenue après analyse histologique (image en bas à gauche). L'image de droite représente l'imagerie dynamique pondérée en T1 et l'image au centre et en haut est l'image morphologique en pondération T2.

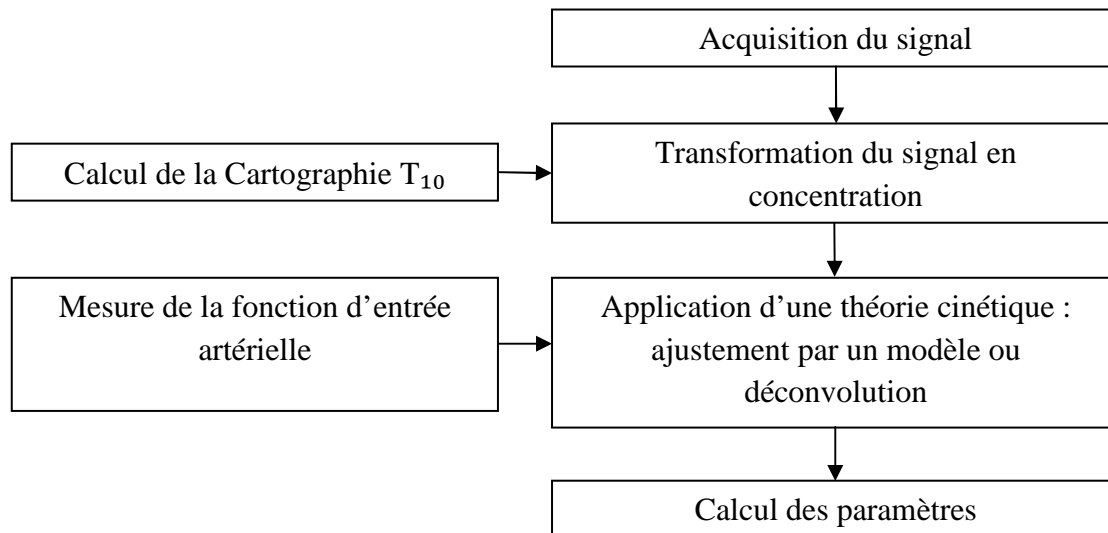
**La dernière méthode d'analyse est dite « quantitative ».** Elle est l'aboutissement espéré de l'imagerie de perfusion. Elle diverge des précédentes car elle nécessite d'obtenir des courbes temporelles de la variation de la concentration du PdC. En effet, cela est nécessaire pour leur appliquer un modèle pharmacocinétique et calculer des paramètres de flux ou de perméabilité capillaire reflétant la physiologie du réseau microcirculatoire (Figure 3-5). Le processus de quantification nécessite plusieurs étapes et varie en fonction de la technique d'imagerie utilisée.

### **3.3.1 Problématique de l'analyse quantitative en DCE-MRI**

La quantification est réalisée à partir des courbes de concentration du PdC et non à partir des courbes de signal ; l'une des premières étapes consiste donc à calculer la concentration du traceur. Pour cela, il est souvent indispensable de connaître la valeur initiale du  $T_1$  du tissu avant injection ( $T_1(0)$ ). Une fois les courbes de concentration obtenues, un modèle cinétique décrivant la distribution du Gd dans le tissu peut être appliqué mais tous les modèles impliquent de déterminer une fonction d'entrée artérielle (AIF- arterial input function). Les paramètres obtenus sont considérés par certains comme plus robustes que ceux obtenus lors d'une analyse semi-quantitative (71-73), mais d'autres ont montré que leur reproductibilité et leur répétabilité étaient mauvaises (70, 74, 75).

L'analyse quantitative en DCE-MRI est donc un processus complexe qui nécessite plusieurs étapes (Figure 3-6). Chacune d'elles est cruciale car elles influencent la précision et l'exactitude des paramètres calculés. Pour chaque étape, différentes méthodes ont été décrites, ce qui rend la comparaison entre les différents travaux de quantification difficile, d'autant plus que les données actuelles ont été validées que sur un faible nombre de cas (51, 71). Il n'existe pas de consensus validé concernant l'acquisition des données, le choix du modèle à utiliser, la manière de prendre en compte l'hémodynamique des patients... De plus, pour une technique donnée, l'implémentation peut varier. Par exemple, lorsqu'un modèle comme celui de Tofts (52) est implémenté, il est possible d'utiliser différents algorithmes d'optimisation pour ajuster le modèle aux courbes, introduisant des degrés divers de variabilité (76). Répondant à une demande internationale de standardisation, notamment dans le cas d'évaluation de nouveaux traitements, des recommandations, concernant l'instrumentation, l'acquisition des données, le contrôle qualité, la nomenclature et le type de modèle à utiliser en fonction des contraintes techniques, ont été émises par un comité international d'experts (2, 3).

Chacune des étapes décrites dans la Figure 3-6 sera abordée tour à tour. La modélisation de la cinétique du traceur sera exposée en premier avec la théorie de dilution d'un indicateur et l'analyse compartimentale. Puis les différentes voies de calcul des paramètres à partir des courbes de concentration seront ensuite détaillées. Enfin, les prérequis à la quantification, que sont l'acquisition des données, le calcul d'une cartographie  $T_1$  et la mesure de l'AIF seront abordés.



**Figure 3-6** : Différentes étapes clefs dans le processus de quantification en DCE-MRI

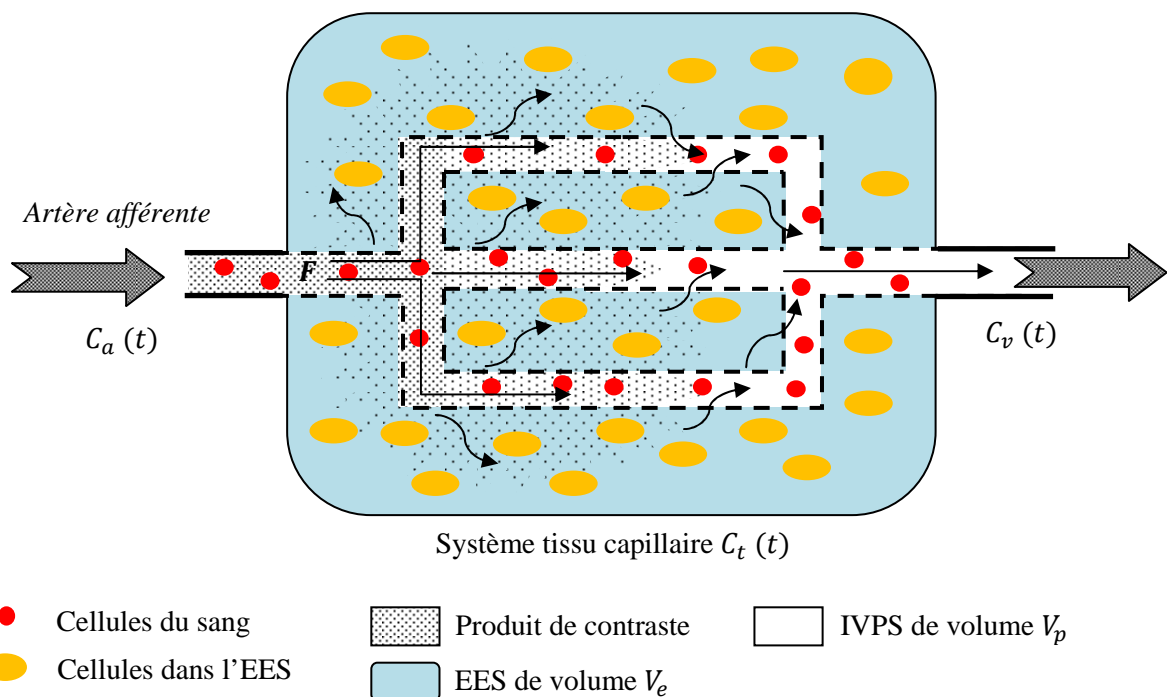
## 4 Modélisation de la cinétique du PdC

Pour modéliser la distribution du Gd dans un tissu, il est nécessaire d'en connaître ces propriétés pharmacocinétiques. Lorsqu'un PdC extracellulaire et diffusible est injecté dans l'organisme, il est mélangé avec le plasma sanguin et est distribué à l'ensemble des organes. Dans la plupart des tissus, le PdC arrive par le réseau artériel (sauf dans le foie où il existe également une entrée portale), diffuse à travers la paroi endothéliale par gradient de concentration vers l'espace extracellulaire extravasculaire (EES-extracellular extravascular space) (sauf dans le cerveau, la rétine et les testicules). Puis, sort du tissu par le système veineux et est éliminé par excrétion rénale (Figure 4-1). Deux approches principales existent pour étudier la distribution d'un PdC : la première est issue de la théorie de dilution d'un indicateur (TDI) (77, 78) et utilise une approche de type « boîte noire » ; la seconde est issue de la théorie des modèles compartimentaux (79-81).

### 4.1 Théorie de la dilution d'un indicateur

Le premier à avoir utilisé un indicateur, c'est-à-dire une substance identifiable, injectée dans la circulation sanguine, pour étudier des propriétés hémodynamiques est Hering(82). Entre 1824 et 1826, il a étudié le temps nécessaire au ferrocyanide de potassium, injecté dans la veine jugulaire de 14 chevaux, pour être détecté à un autre endroit de la circulation. Il a faussement appelé ce temps « temps de circulation » renommé plus tard « temps d'arrivée ou délai ». Ce n'est qu'en 1897, que Stewart (57) en utilisant le chlorure de sodium émet l'hypothèse de mesurer le flux sanguin à l'aide des courbes de dilution. Il met en évidence qu'en plus du « délai » que met l'indicateur à apparaître à un autre endroit, celui-ci est dispersé dans le lit vasculaire. En 1928, en reprenant la technique de Hering et Stewart avec

un colorant comme indicateur, Hamilton (56) publie un article sur le temps de circulation pulmonaire et systémique chez l'homme. Il a été le premier à pointer les effets de la recirculation de l'indicateur, qui apparaît sur les courbes comme un second pic ou une bosse sur la pente de décroissance. De plus, il émet l'hypothèse d'une forme monoexponentielle de la décroissance du premier passage de l'indicateur, lui permettant d'extrapoler les données à partir du pic.



**Figure 4-1 :** représentation schématique de la distribution d'un traceur diffusible dans un système tissulaire capillaire avec une entrée artérielle par laquelle arrive le bolus de PdC dont la concentration artérielle plasmatique est  $C_a(t)$  et une sortie veineuse de concentration  $C_v(t)$ . Le traceur arrive dans le réseau vasculaire avec un flux  $F$  et se distribue dans l'espace intravasculaire plasmatique IVPS de volume  $V_p$  et diffuse à travers la paroi capillaire dans l'espace extravasculaire extracellulaire EES de volume  $V_e$ . Le volume de distribution d'un traceur diffusible est donc la somme de  $V_e$  et  $V_p$ . Le volume tissulaire total est la somme du volume de distribution et du volume cellulaire  $V_c$ . Tous le traceur ressort par le système veineux pour être éliminer par voir rénale.



**Tableau 4-1** Tableau des symboles les plus couramment utilisés.

Symbole	Définition
$C_a(t)$	Concentration artérielle plasmatique du PdC (mmol/L)
$C_b(t)$	Concentration artérielle du PdC (mmol/L)
$C_v(t)$	Concentration veineuse plasmatique du PdC (mmol/L)
$h(t)$	Réponse impulsionnelle du tissu à une quantité de PdC injectée instantanément
$H(t)$	Intégrale de $h(t)$
$R(t)$	Fonction résidue du tissu
$C_p(t)$	Concentration plasmatique du traceur dans l'IVPS
$C_e(t)$	Concentration du traceur dans l'EES
$C_t(t)$	Concentration tissulaire du traceur
$v_p$	Fraction de volume plasmatique par unité de volume tissulaire totale (mL/100mL ou sans dimension)
$v_e$	Fraction de volume de l'EES par unité de volume tissulaire totale (mL/100mL ou sans dimension)
$v_d$	Fraction de volume de distribution par unité de volume tissulaire totale (mL/100mL ou sans dimension)
$V_t$	Volume de distribution tissulaire (mL)
$V_p$	Volume de distribution plasmatique (mL)
$V_e$	Volume de distribution de l'EES (mL)
$V_c$	Volume cellulaire (mL)
$V_d$	Volume de distribution tissulaire (mL)
$Hct_{GV}$	Hématocrite d'un gros vaisseau, qui égale environ à 0,45 chez l'homme
$F$	Flux sanguin (mL/min)
$F_p$	Flux plasmatique par unité de volume tissulaire (mL/min/100g de tissu)
$k_{trans}$	Constante de transfert du traceur à travers la paroi capillaire entre le plasma et l'EES ( $\text{min}^{-1}$ )
$k_{ep}$	Rapport de $k_{trans}$ sur $v_e$ ( $\text{min}^{-1}$ )

---

$a_i$	$i= 1$ ou $2$ , amplitude des exponentielle de $C_p(t)$ (kg\L)
$m_i$	$i= 1$ ou $2$ , constante de $C_p(t)$ ( $\text{min}^{-1}$ )
$D$	Dose du produit de contraste (mmol/kg)
$E$	Extraction
$e$	Fraction de volume extravasculaire sur la fraction de volume extracellulaire totale
$S$	la surface capillaire d'échange
$P$	la perméabilité capillaire
$PS$	volume de plasma qui traverse la paroi capillaire par unité temps pour 100g de tissu

---

#### 4.1.1 Modèle de convolution

En 1954, Zierler et Meier (77, 78, 83-85) qui cherchaient à caractériser le métabolisme musculaire *in vivo*, ont repris le modèle de la dilution d'un indicateur et ont décidé d'utiliser une approche de type « boîte noire ». Six ans auparavant Stephenson (86) avait déjà utilisé le même type d'approche. De leur côté, Zierler et Meier ont établi précisément les bases de la théorie de dilution indicateur (TDI), ont validé la relation entre le flux et le volume sanguin émise par Stewart et Hamilton, connue sous le nom de théorie du volume centrale (56, 57) et ont montré que la TDI est valable aussi bien avec une injection en bolus qu'en infusion. L'avantage de cette approche est de prendre en compte la recirculation de l'indicateur.

Aucune caractéristique sur les échanges intrinsèques du système n'est nécessaire. Il est alors possible de représenter la concentration veineuse  $C_v(t)$  (impulsion de sortie) du traceur à la sortie d'un système tissu-capillaire simplifié (Figure 4-2), par le produit de convolution de la concentration artérielle plasmatique à l'entrée  $C_a(t)$  (impulsion d'entrée) et de la fonction  $h(t)$  qui caractérise la réponse du système (réponse impulsionnelle) tel que (84, 85):

$$C_v(t) = C_a(t) \otimes h(t) = \int_0^{\infty} h(t - \tau) C_a(\tau) d\tau \quad 4-1$$

Pour pouvoir utiliser l'opérateur de convolution  $\otimes$ , le système doit être considéré comme linéaire et stationnaire, ce qui signifie respectivement que la réponse du tissu croît avec la dose injectée et qu'elle est indépendante du temps d'injection. D'un point de vue statistique  $h(t)$  est une fonction densité de probabilité du temps de transit moyen du PdC, à travers le système tissu capillaire (Figure 4-4) (77, 84). En respectant le principe de conservation de la masse, c'est à dire que le traceur n'est ni produit ni détruit dans le système, toute la quantité du traceur à l'entrée du système est retrouvée à la sortie, tel que :

$$\int_0^{\infty} h(t)dt = 1 \quad 4-2$$

On peut en déduire la fonction de distribution de MTT,  $H(t)$  qui est l'intégrale de la densité de probabilité  $h(t)$  du temps 0 au temps  $t$  tel que :

$$H(t) = \int_0^t h(\tau)d\tau \quad 4-3$$

$H(t)$  représente également la fraction de la quantité de traceur qui quitte le système entre le début de l'injection et le temps  $t$ . On peut ainsi en déduire la quantité de traceur qui persiste dans le système à un instant  $t$ , par la fonction résidue  $R(t)$ , qui est décroissante, finie et positive (Figure 4-4) :

$$R(t) = 1 - H(t) = 1 - \int_0^t h(\tau)d\tau \quad 4-4$$

Par définition, MTT est la variable aléatoire de la fonction de densité de probabilité  $h(t)$  tel que :

$$MTT = \int_0^{\infty} th(t)dt = \int_0^{\infty} R(t)dt \quad 4-5$$

*Remarque* : pour un traceur intravasculaire, MTT décrit le temps de transit moyen du traceur au sein du compartiment plasmatique. Pour un traceur diffusible, MTT décrit le temps de transit moyen nécessaire au traceur pour traverser le compartiment plasmatique et interstitiel. MTT est de l'ordre de la seconde dans le lit capillaire et de l'ordre de quelques minutes dans l'EES (55).

#### 4.1.2 Application en DCE-MRI

En DCE-MRI,  $C_v(t)$  n'est pas accessible car cela nécessiterait de réaliser des prélèvements veineux itératifs. Il est possible de s'en affranchir, en utilisant la concentration tissulaire du PdC  $C_t(t)$ , qui elle est mesurable à partir des données (Figure 4-4). En respectant le principe de conservation de la masse, les lois de Fick (Cf. Annexe 12.6) permettent d'exprimer la variation temporelle de la masse  $M$  d'un traceur dans un volume de distribution tissulaire  $V_d$ , en fonction de  $C_a(t)$ , de  $C_v(t)$  et du flux  $F$  du traceur. En assimilant le volume de distribution  $V_d$  du Gd au volume tissulaire  $V_t$ , il est possible d'écrire la relation suivante (84) :

$$\frac{dM(t)}{dt} = V_t \frac{C_t(t)}{dt} = F[C_a(t) - C_v(t)] \quad 4-6$$

Remarque : le volume de distribution ( $V_d$ ) d'un PdC diffusible extracellulaire est la somme du volume plasmatique ( $V_p$ ) et du volume interstitiel ( $V_e$ ), alors que le volume de distribution d'un PdC uniquement intravasculaire est  $V_p$ . Le volume tissulaire est quand à lui égal à la somme des volumes  $V_p$ ,  $V_e$  et du volume intracellulaire ( $V_c$ ). Néanmoins, en DCE-MRI comme le Gd est un agent de contraste extracellulaire, le signal tissulaire est issu du Gd contenu dans  $V_p$  et  $V_e$ , c'est pour cela qu'il est possible d'assimiler  $V_d$  à  $V_t$ .

À un moment  $t$ , la quantité de traceur dans le système est donné par la différence entre l'entrée et la sortie, tel que :

$$C_t(t)V_t = F \int_0^t [C_a(\tau) - C_v(\tau)]d\tau \quad 4-7$$

Si on remplace  $C_v(t)$  par l'équation 4-1, on obtient :

$$C_t(t) = \frac{F}{V_t} \int_0^t [C_a(\tau) - C_a(\tau) \otimes h(\tau)]d\tau \quad 4-8$$

Qui, grâce aux propriétés d'associativité et de distributivité du produit de convolution, devient (84):

$$C_t(t) = \frac{F}{V_t} C_a(t) \otimes \left[ 1 - \int_0^t h(\tau)d\tau \right] \quad 4-9$$

En insérant  $R(t)$  dans l'équation 4-9 on obtient alors (85):

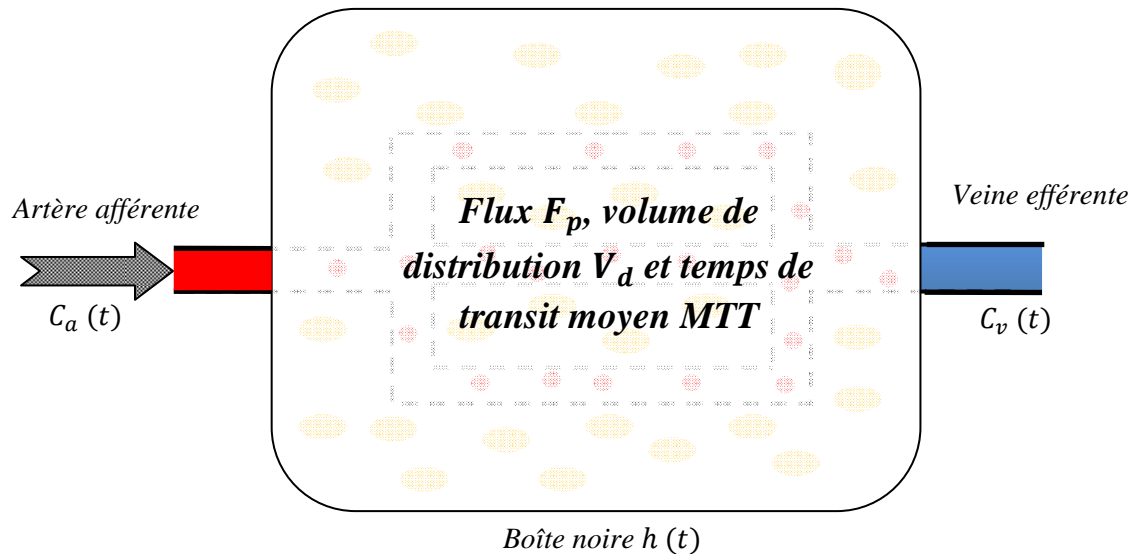
$$C_t(t) = \frac{F}{V_t} R(t) \otimes C_a(t) \quad 4-10$$

$\frac{F}{V_t}$  représente le flux plasmatique par unité de volume tissulaire  $F_p$ . En insérant cette dernière notation dans l'équation précédente on retrouve l'expression connue :

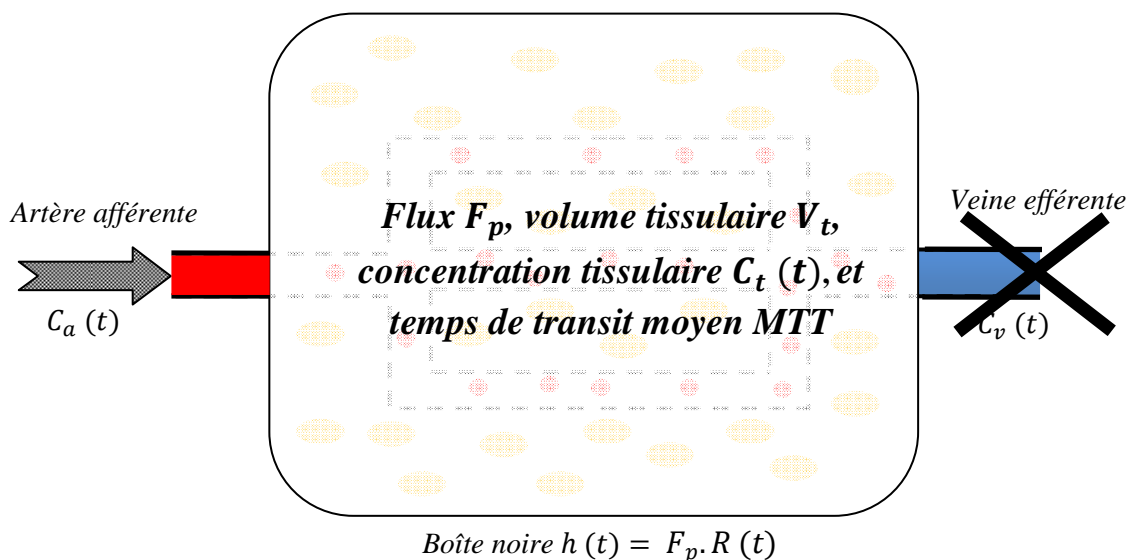
$$C_t(t) = F_p R(t) \otimes C_a(t) \quad 4-11$$

On obtient donc un produit de convolution sans  $C_v(t)$ . Si la réponse impulsionnelle  $F_p R(t)$  d'un tissu est connue, il est alors possible de prédire exactement l'impulsion de sortie  $C_t(t)$ , en fonction de toute impulsion d'entrée  $C_a(t)$ . En DCE-MRI la problématique est inverse, la réponse du tissu  $F_p R(t)$  est inconnue et on essaie de la déterminer à partir de  $C_t(t)$  et de  $C_a(t)$ . Pour cela, il faut inverser le processus de convolution, c'est ce qu'on appelle la déconvolution. A partir de  $F_p R(t)$ , des paramètres de perfusion sont calculés. Néanmoins, ceux-ci peuvent également l'être directement, à partir des courbes  $C_t(t)$  et  $C_a(t)$  par approximation. Cela sera abordé en détail dans le chapitre 5.

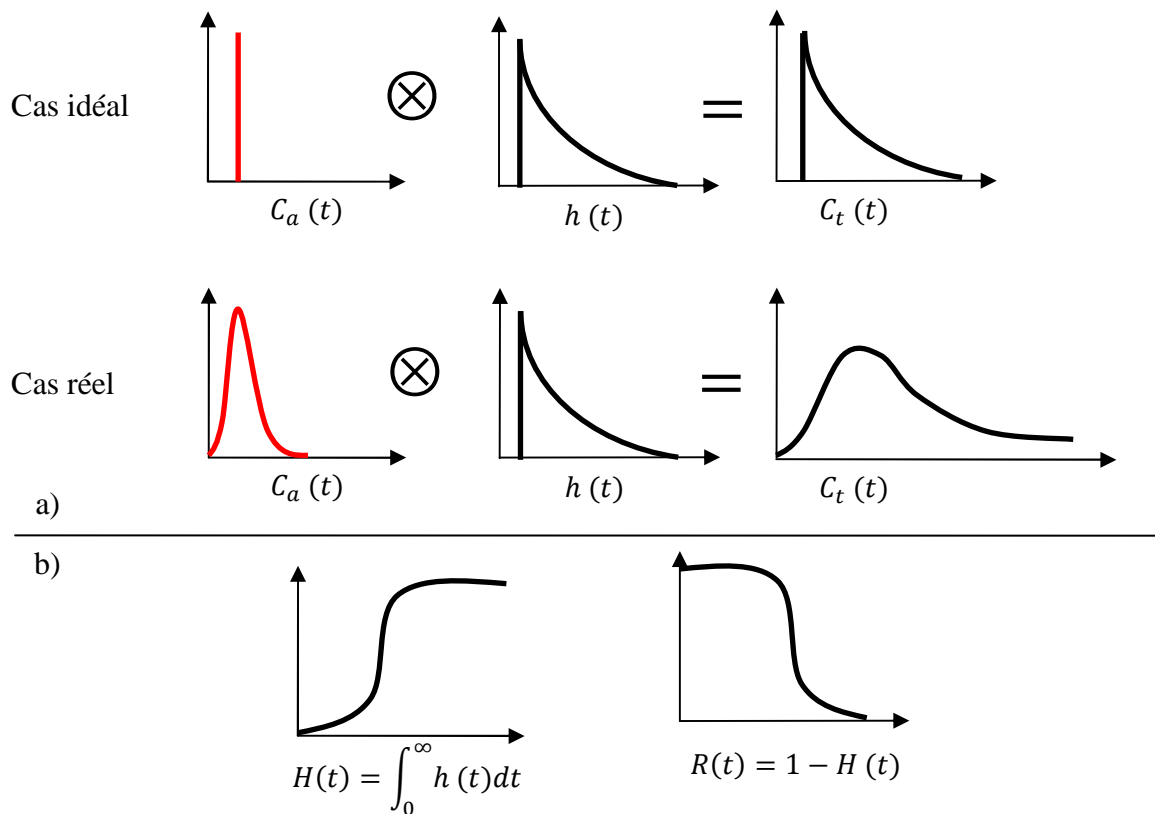
*Remarque* : il est important de noter que les courbes utilisées dans la modélisation cinétique sont des courbes de concentration du PdC et non des courbes de signal. Les concentrations tissulaires ou plasmatiques du traceur sont dérivées des courbes de signal d'une ROI positionnée respectivement dans le tissu d'étude et dans un vaisseau vascularisant le tissu. La courbe  $C_a(t)$ , représentant la concentration artérielle plasmatique du traceur, est calculée à partir de la courbe de concentration artérielle totale du traceur  $C_b(t)$  divisée par  $(1 - Hct_{GV})$ , où  $Hct_{GV}$  est l'hématocrite d'un gros vaisseau ( $\approx 0,45$  chez l'homme).  $C_b(t)$  est calculée à partir du signal du vaisseau vascularisant le tissu. Il est recommandé d'utiliser le terme AIF uniquement pour  $C_b(t)$  et non pour  $C_a(t)$  (2).



**Figure 4-2 :** représentation schématique d'un système tissu-capillaire selon une approche de type « boîte noire ». Le système est alimenté par un vaisseau artériel, dont la concentration artérielle plasmatique du traceur est  $C_a(t)$ . Le traceur traverse le système dont le volume de distribution est  $V_d$ , avec un flux  $F_p$  et un temps de transit moyen MTT.  $h(t)$  est la réponse impulsionnelle du tissu et  $C_v(t)$  la réponse de sortie.



**Figure 4-3 :** représentation schématique d'un système tissu-capillaire selon une approche de type « boîte noire » appliquée en DCE-MRI. Le système est identique au précédent sauf que  $C_v(t)$  n'est pas accessible. Le traceur traverse le système dont le volume de distribution est assimilée au volume tissulaire  $V_t$ , où la concentration tissulaire observée est  $C_t(t)$ , où le flux sanguin est  $F_p$  et où le temps de transit moyen est MTT.  $h(t)$  est la réponse impulsionnelle du tissu et  $C_t(t)$  est considérée comme la réponse de sortie.



**Figure 4-4** : représentation des notions de convolution et de réponse impulsionnelle. Le Schéma « a » représente le cas idéal, où l’impulsion d’entrée  $C_a(t)$  est instantanée et forme un pic. Dans ce cas, l’impulsion de sortie  $C_t(t)$  est identique à la réponse impulsionnelle du tissu de  $h(t)$ . En réalité, il est impossible d’obtenir une impulsion d’entrée sous forme d’un pic et sa forme habituelle ressemble plus à la courbe rouge plus large. Dans ce cas, l’impulsion de sortie  $C_t(t)$  est différente de  $h(t)$  et est égale au produit de convolution de cette dernière avec  $C_a(t)$ . (Schéma adaptée de Brix et al 2010). Schéma « b » : du point de vue statistique,  $h(t)$  est une densité de probabilité du temps de transit moyen du traceur, son intégrale  $H(t)$  est alors la fonction de distribution du temps de transit moyen et représente la fraction de la quantité de traceur qui est sortie du système jusqu’au temps t. On en déduit alors la fonction résidue  $R(t)$  qui représente la fraction de la quantité du traceur qui persiste dans le système au moment t. (Schéma adapté de Zierler 2000).

## 4.2 Théorie de l’analyse compartimentale

### 4.2.1 Définition

La deuxième approche pour étudier la distribution du traceur dans un tissu est d’utiliser l’analyse compartimentale. La pierre angulaire de la théorie est le compartiment, qui est défini comme un espace où le PdC se distribue de façon homogène. À l’inverse de la TDI, qui fonctionne comme une « boîte noire », le tissu est ici représenté par une série de compartiments interconnectés. La distribution du PdC en leur sein est dirigée par des hypothèses de base. Cela permet d’utiliser des équations de flux, comme représentation mathématique de la variation de la quantité du PdC à travers les différents compartiments. En fonction du nombre  $n$  de compartiments, on peut écrire  $n$  équations exprimant les variations de la quantité du PdC à travers les compartiments. Les paramètres inconnus des équations

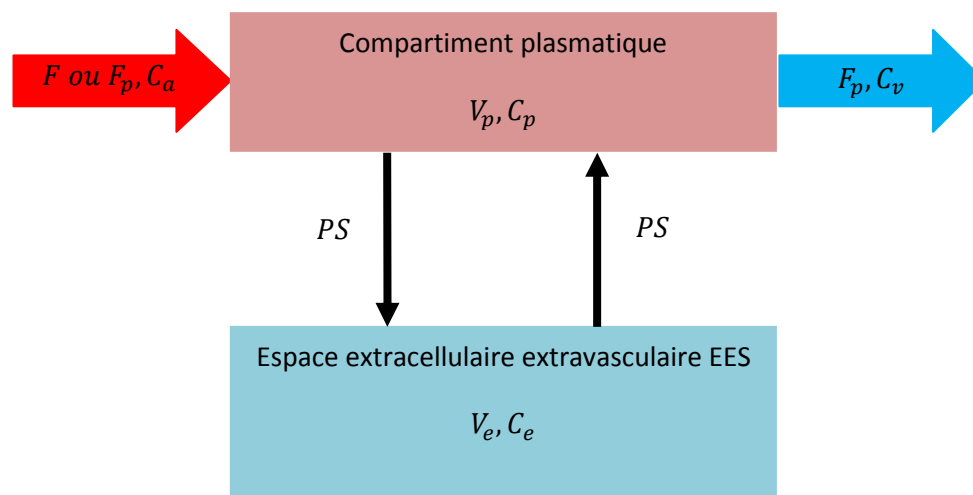
caractérisent les échanges entre les compartiments et c'est, ceux-là mêmes que l'on peut calculer (55, 87).

#### 4.2.2 Historique

La plupart des modèles (compartimentaux ou non) utilisés en imagerie de perfusion, notamment en DCE-MRI proviennent de la médecine nucléaire, où ils ont atteints une certaine maturité (88). Ils ont émergé dans le domaine des neurosciences avec pour but de déterminer des paramètres de circulation cérébrale en scintigraphie. Les plus connus sont : le modèle de Kety et Schmidt (79, 89), celui de Renkin et Crone (80, 81, 90) qui sont des modèles uni compartimentaux ; et le modèle à « paramètres distribués » d'homogénéité tissulaire de Johnson et Wilson (91). En 1991, Tofts et Kermode (52, 92) ont été les premiers à publier un modèle exploitable en DCE-MRI, suivis de très près par Larsson (93) et Brix (53). De multiples autres modèles ont également été développés, tels que celui de Tofts modifié (92), de Buckley (51), de Hoffman (94), de Larsson (95), de St Lawrence et Lee(96), de Patlak-Rutland utilisé pour le rein, de Materne (88) utilisé pour le foie et encore bien d'autres....

#### 4.2.3 Modèle bicompartmental

La plupart des modèles compartimentaux utilisés en imagerie dynamique, sont dérivés du modèle général à deux compartiments 2CXM (two-compartment exchange model) (55, 84).



**Figure 4-5** : Représentation schématique du modèle bicompartmental, qui consiste en un compartiment plasmatique de volume  $V_p$  échangeant avec un compartiment extracellulaire extravasculaire EES de volume  $V_e$ . Le traceur entre dans le système avec un flux plasmatique  $F_p$  et une concentration  $C_a$  et en ressort avec le même flux  $F_p$  et une concentration  $C_v$ . Les échanges entre les deux compartiments sont bidirectionnels, symétriques et représentés par une constante  $PS$ . Dans l'EES, le traceur est réparti de façon homogène et sa concentration y est de  $C_e$ .

Comme le montre la Figure 4-5, les espaces de distribution du PdC sont :

- le compartiment plasmatique intravasculaire (IVPS – intravascular plasmatique space), considéré comme le compartiment central, de volume  $V_p$  où la concentration plasmatique moyenne du PdC est  $C_p$  ;
- et l'EES considéré comme le compartiment périphérique de volume  $V_e$  où la concentration interstitielle moyenne du PdC est  $C_e$ .

Le PdC arrive dans le compartiment plasmatique avec un flux  $F$  ou  $F_p$  (égale au rapport de  $F/V_t$ ) et une concentration artérielle plasmatique  $C_a(t)$  et ressort avec une concentration  $C_v$  et un flux  $F_p$ . Pour pouvoir modéliser les échanges par des équations de flux, un certains nombres d'hypothèses sont nécessaires :

- la cinétique d'échange du PdC entre les compartiments est considérée bidirectionnelle, symétrique et de premier ordre ;
- la distribution du PdC dans un compartiment est homogène, c'est à dire que sa concentration est la même en tout point ;
- et le flux plasmatique  $F_p$  est constant entre l'entrée et la sortie.

En respectant le principe de conservation de la masse, le système d'équations modélisant la variation du PdC dans le plasma et dans le l'EES est le suivant (55, 84, 87):

$$v_p \frac{dC_p}{dt} = PS(C_e - C_p) + F_p(C_a - C_p) \quad 4-12$$

$$v_e \frac{dC_e}{dt} = PS(C_p - C_e) \quad 4-13$$

Où  $v_p$  est la fraction de volume plasmatique,  $v_e$  la fraction de volume de l'EES,  $F_p$  le flux plasmatique qui représente le volume de plasma traversant le compartiment vasculaire par unité de temps pour 100g de tissu,  $P$  représente la perméabilité capillaire et  $S$  la surface capillaire d'échange, souvent obtenus ensemble sous la forme du produit  $PS$  normalisé par le volume tissulaire. Ce dernier représente le volume de plasma qui traverse la paroi capillaire par unité temps pour 100g de tissu.

Remarque: comme dans la TDI,  $C_v$  n'est pas accessible à partir des données acquises. Une approximation est alors réalisée, qui consiste à considérer les concentrations veineuses et plasmatiques égales ( $C_v \approx C_p$ ) car on suppose donc que le PdC se distribue instantanément aux compartiments accessibles.  $C_v$  est donc remplacée par  $C_p$  dans le second membre de l'équation 4-12 (en gras).

Ces équations de flux définissent le modèle 2CXM, dont la solution est une bi-exponentielle avec quatre paramètres inconnus que sont  $F_p$ ,  $PS$ ,  $v_p$  et  $v_e$  (58, 59). Ces derniers sont alors obtenus par ajustement du modèle bi-exponentiel aux courbes  $C_t(t)$ . En considérant le tissu comme linéaire et stationnaire, il est possible d'exprimer  $C_t(t)$  par un produit de convolution :



$$C_t(t) = F_p R(t) \otimes C_a(t) \quad 4-14$$

Sourbron (97) et Brix (59) ont détaillées les contraintes du 2CXM, ses états limites et les différentes conditions pour lesquelles celui-ci peut être réduit à un modèle simplifié, comme celui de Tofts (52). L'état de base de ce modèle est défini par les conditions suivantes (97) :

$$0 \leq F_p \leq \infty$$

$$0 \leq PS \leq \infty$$

$$0 \leq v_p \leq 1$$

$$0 \leq v_e \leq 1$$

$$v_e + v_p \leq 1$$

Dans le cas où les paramètres  $F_p$ ,  $PS$ ,  $v_p$  et  $v_e$  sont finis et non nuls,  $F_p R(t)$  prend la forme bi-exponentielle suivante (84, 97) :

$$F_p R(t) = F_+ e^{-tK_+} + F_- e^{-tK_-} \quad 4-15$$

où

$$K_{\pm} = \frac{F_p}{(v_p + v_e)\tau_{\pm}} \quad F_{\pm} = \pm F_p \frac{\tau_{\pm} - 1}{\tau_{\pm} + 1} \quad 4-16$$

et

$$\tau_{\pm} = \frac{E - Ee + e}{2E} \left\{ 1 \pm \sqrt{1 - 4 \frac{Ee(1-E)(1-e)}{(E - Ee + e)^2}} \right\} \quad 4-17$$

$$e = \frac{v_e}{v_e + v_p} \quad 4-18$$

$e$  représente la fraction de volume extravasculaire sur la fraction de volume extracellulaire totale.  $E$  est l'extraction, il existe différentes définitions et formules pour la représenter. Dans le cas du modèle de Kety (89), le compartiment vasculaire est assimilé à un « plug flow », l'extraction est défini comme le rapport du flux diffusif à travers la membrane sur le flux convectif entrant :

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a} \quad 4-19$$

Renkin (90) donne une définition quasi similaire, reprise par Tofts (92), où la fraction d'extraction est la proportion de PdC qui quitte le compartiment plasmatique vers l'EES lors du premier passage du bolus dans le lit capillaire, tel que :

$$E = 1 - e^{-PS/F_p} \quad 4-20$$

Il existe encore une autre façon pour formuler l'extraction, qui est plus adaptée à l'analyse compartimentale (97):

$$E = \frac{PS}{PS + F_p} \quad 4-21$$

Pour retrouver cette équation, il faut prendre l'expression des flux du modèle bicompartimental (équations 4-12 et 4-13) et ignorer le retour de flux du compartiment EES vers l'IVPS tel  $PS * C_p = 0$  (97).

Les états hémodynamiques du 2CXM sont définis par  $F_p$ ,  $v_p$  et  $PS$ , qui représentent respectivement la perfusion, la vascularisation et le régime d'échange du tissu (Tableau 4-2). Pour chaque situation,  $F_p R(t)$  prend une forme particulière, avec un nombre déterminé de paramètres et une signification propre (59, 97).

**Tableau 4-2 :** les différents états hémodynamiques du 2CXM peuvent être déterminés à partir de la perfusion  $F_p$ , du reflet de la vascularisation,  $v_p$  et du reflet du régime d'échange  $PS$ .

Perfusion $F_p$			Vascularisation $v_p$			Régime d'échange $PS$		
Peu	intermédiaire	élevée	peu	intermédiaire	élevée	lent	mixte	rapide
$F_p = 0$	$F_p \in ]0; \infty[$	$F_p = \infty$	$v_p = 0$	$v_p \neq 0$ $v_e \neq 0$	$v_e = 0$	$PS = 0$	$PS \in ]0; \infty[$	$PS = \infty$

#### 4.2.4 Modèle de Tofts

En 1991, Tofts et Kermode (52) furent parmi les premiers à proposer un modèle unicompartimental utilisable en IRM. La première version, directement inspirée des modèles de Kety (79, 89) et Renkin (80, 90), a été initialement développée pour caractériser les variations hémodynamiques des lésions de la sclérose en plaque (52). Le modèle de Tofts, tel qu'il a été décrit, reprend les mêmes hypothèses que Renkin (80, 90) et du 2CXM (84, 97) :

- le PdC est injecté en bolus ;
- la distribution du Gd dans un compartiment est homogène ;
- les échanges sont de premier ordre, bidirectionnelles et symétriques ;
- et l'excrétion rénale est négligée.

De plus, Tofts fait l'hypothèse (comme Kety) que la contribution au signal du PdC intravasculaire est négligeable, car les vaisseaux ne représentent que 2% du volume cérébral total (52), tel que :

$$C_t(t) = v_e C_e(t) + v_p C_p(t) = v_e C_e(t) \text{ car } v_p \approx 0 \quad 4-22$$

C'est l'une des conditions qui permet de réduire le 2CXM à un modèle unicompartmental (97). Le modèle de Tofts exprime  $C_t(t)$  sous la forme d'une équation multiexponentielle décroissante (équation 4-23) (52), fonction  $C_p(t)$  et de deux paramètres inconnus caractérisant les échanges que sont  $k_{trans}$  et  $v_e$  :

$$C_t(t) = D k_{trans} \sum_{i=1}^2 \frac{a_i}{m_i - \frac{k_{trans}}{v_e}} (e^{-m_i t} + e^{-\left(\frac{k_{trans}}{v_e}\right)t}) \quad 4-23$$

Où alors en posant

$$C_t(t) = D k_{trans} \sum_{i=1}^2 \frac{a_i}{m_i - k_{ep}} (e^{-m_i t} + e^{-(k_{ep})t}) \text{ si } k_{ep} = \frac{k_{trans}}{v_e} \quad 4-24$$

Où  $D$  est la dose du PdC injectée par voie veineuse,  $k_{trans}$  remplace le produit  $PS$  du modèle 2CXM et représente la constante de transfert du PdC du compartiment plasmatique vers l'EES à travers la paroi endothéliale, reflétant à la fois la perméabilité capillaire et le flux plasmatique (1) et  $k_{ep}$  représente une constante égale au rapport  $\frac{k_{trans}}{v_e}$ . La dépendance à  $C_p(t)$  est introduite dans les équations ci-dessus par quatre paramètres  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $m_1$ , et  $m_2$  obtenus par ajustement de l'équation bi-exponentielle 4-25 aux courbes  $C_p(t)$ .

$$C_p(t) = D \sum_{i=1}^2 a_i e^{-m_i t} \quad 4-25$$

Où  $a_1 - a_2$  sont des constantes, qui correspondent aux amplitudes des exponentielles, normalisées par la dose injectée et  $m_1 - m_2$  sont des constantes égales à l'inverse du temps de décroissance des exponentielles (Cf. Annexe 12.4). Ceux qui ne sont pas capables de mesurer  $C_p(t)$ , peuvent avoir recours à des valeurs de la littérature comme celles de Weinmann (54) ( $a_1 = 3,99$ ,  $a_2 = 4,78$ ,  $m_1 = 0,144$  et  $m_2 = 0,011$ ), obtenues grâce à l'étude de la variation de la concentration artérielle plasmatique du DTPA-Gd, chez une vingtaine de patients sains, par échantillonnage dans l'artère radiale. Le calcul des paramètres physiologiques  $k_{trans}$  et  $v_e$  se fait alors par l'ajustement de l'équation 4-23 aux courbes  $C_t(t)$ . Si le tissu est considéré comme stationnaire et linéaire, on peut utiliser le produit de convolution suivant :

$$C_t(t) = k_{trans} C_a(t) \otimes e^{-(k_{ep})t} \quad 4-26$$

avec  $F_p R(t) = k_{trans} e^{-(k_{ep})t}$ .

Remarque : en réalité,  $C_p(t)$  n'est pas mesurable en imagerie de perfusion. Cela nécessiterait d'avoir une résolution spatiale à l'échelle du microvaisseau car  $C_p(t)$  représente la concentration plasmatique du PdC au contact de la paroi capillaire où s'effectuent les échanges avec l'EES. Bien que fautive, l'hypothèse selon laquelle  $C_p(t) \approx C_a(t)$  permet d'avoir une représentation approximative de  $C_p(t)$ . En effet, à cause du passage du bolus dans le réseau capillaire,  $C_p(t)$  est plus dispersée que  $C_a(t)$  et survient avec un retard.

#### 4.2.5 Modèle de Tofts étendu

Dans beaucoup de tissus, comme dans les tumeurs l'hypothèse selon laquelle le volume plasmatique peut être négligé est fautive. Par exemple, il a été montré que le modèle de Tofts surestime  $k_{trans}$  jusqu'à plus 54% (74). Pour surmonter cette limitation, le modèle de Tofts a été étendu (92) pour prendre en compte la contribution au signal du PdC situé dans le compartiment plasmatique. Le signal tissulaire est donc la somme des signaux de l'EES et de l'IVPS.

$$C_t(t) = v_e C_e(t) + v_p C_p(t) \quad 4-27$$

En reprenant les équations précédentes on obtient alors :

$$C_t(t) = D k_{trans} \sum_{i=1}^2 \frac{a_i}{m_i - \frac{k_{trans}}{v_e}} \left( e^{-m_i t} - e^{-\left(\frac{k_{trans}}{v_e}\right)t} \right) + v_p D \sum_{i=1}^2 a_i e^{-m_i t} \quad 4-28$$

Les paramètres physiologiques mesurables sont  $k_{trans}$ ,  $v_e$  et  $v_p$ , qui représente la fraction de volume plasmatique au sein du tissu d'étude. Si on considère le tissu comme stationnaire et linéaire l'équation 4-28 prend la forme suivante:

$$C_t(t) = k_{trans} C_p(t) \otimes e^{-(k_{ep})t} + v_p C_p(t) \quad 4-29$$

#### 4.2.6 Autres modèles

On retrouve dans la littérature de nombreux autres modèles compartimentaux, tels que :

- le modèle de Brix et al (42, 53, 98) qui ont utilisé une injection lente du PdC et qui a été repris par Hoffmann et al (94) ;
- le modèle de Larsson et al (92, 95) qui modélise l'AIF sous forme d'une triple exponentielle décroissante ;
- des modèles compartimentaux spécifiques à 3 compartiments pour le rein (99) ou à deux entrées pour le foie (88).
- Ou encore le modèle à paramètre distribué d'homogénéité tissulaire avec son approximation adiabatique de Saint-Lawrence et Lee qui permet de calculer séparément l'extraction et le flux plasmatique(96).

Les hypothèses de base, la modélisation de l'AIF et les paramètres varient d'un modèle à l'autre, ce qui rend la comparaison entre eux difficile (92).

## 5 Analyse des courbes de concentration tissulaire

En fonction de la théorie utilisée, différentes voies mènent aux paramètres pharmacocinétiques (Figure 5-1) :

- 1- L'analyse compartimentale permet de calculer des paramètres de flux et de perméabilité capillaire par ajustement du modèle aux courbes de concentration.
- 2- L'approche par convolution de la TDI permet de calculer des paramètres de flux, soit :
  - i. directement à partir des courbes  $C_a(t)$  et  $C_t(t)$  (analyse directe) ;
  - ii. soit après dévolution à partir de la réponse impulsionnelle du tissu  $F_p R(t)$ . Celle-ci qui peut être réalisé :
    1. sans modèle, c'est à dire sans aucun a priori sur la forme de  $F_p R(t)$  (déconvolution sans modèle) ;
    2. avec un modèle paramétrique, c'est-à-dire qu'on contraint  $F_p R(t)$  à une équation, dont les paramètres n'ont aucune valeur physiologique (déconvolution paramétrique) ;
    3. ou avec à un modèle pharmacocinétique (déconvolution avec modèle) permettant de calculer en plus des paramètres de flux, des paramètres propres au modèle.
  - iii. La déconvolution est réalisée classiquement avec une AIF. Néanmoins, lorsqu'elle indisponible, la déconvolution à l'aveugle est une technique très habile pour pouvoir calculer les paramètres cinétiques.

L'analyse des courbes peut être réalisée voxel par voxel, ce qui nécessite en général d'avoir un bon rapport signal sur bruit (SNR - signal noise ratio). Celui-ci est amélioré par le sous échantillonnage des données, qui est plus efficace lorsqu'il est réalisé après quantification. L'analyse peut également se faire à partir d'un groupe de voxel, en prenant la moyenne des signaux ou leur médiane, ce qui améliore l'ajustement des données, au prix d'une perte d'information sur l'hétérogénéité tumorale. La présentation la plus fréquente des résultats est la mise en image des paramètres sous forme d'une cartographie couleur (100).

### 5.1 Ajustement par un modèle

L'ajustement ou « fitting » consiste à faire correspondre deux courbes, celle du modèle théorique et celle mesuré. Il existe plusieurs méthodes d'ajustement, dont la plus fréquente est la régression non linéaire des moindres carrés. Cela consiste à minimiser le carré de la différence entre deux points (l'un de la courbe théorique et l'autre de la courbe mesurée) en adaptant de façon itérative les paramètres inconnus du modèle. Ainsi, si la courbe théorique suit parfaitement la courbe mesurée, les paramètres cinétiques du modèle reflètent alors la distribution du PdC.

### 5.1.1 Choix du modèle

Le choix du modèle n'est pas standardisé et les données de la littérature à ce sujet restent contradictoires. Cela amène ceux qui veulent analyser quantitativement les données d'une IRM de perfusion à se tromper de modèle. Par définition, le modèle le plus adapté à un tissu est celui qui s'ajuste le mieux aux courbes mesurées. On peut ainsi en tester plusieurs, pour savoir lequel fournit le moins d'erreur de fitting mais la signification des paramètres peut alors être pris en défaut (97).

L'expérience montre qu'il existe un compromis entre la complexité du modèle choisi et les contraintes techniques d'acquisition (RT, SNR, possibilité de mesurer ou non l'AIF) (84, 101). Si les données sont acquises lentement (RT supérieure à 10s), un modèle simple comme celui de Tofts sera plus adapté (74, 102). Si la RT est de l'ordre de la seconde, alors des modèles plus complexes (42, 103, 104), tel que celui à paramètres distribués de St Lawrence et Lee (96) peuvent être utilisés (74, 102).

Mais l'utilisation de modèle simple, ignorant certains paramètres, induit systématiquement des erreurs (105, 106). Alors que l'utilisation de modèles complexes altère l'ajustement et augmente l'incertitude du calcul des paramètres. C'est pour cela, que l'utilisation de modèle complexe n'est recommandée que s'il existe des preuves formelles d'un ajustement de qualité. Dans tous les cas, l'incertitude doit être estimée, en incluant l'erreur d'analyse et la qualité des données (2). Pour cela, il existe des tests statistiques, tel que le F-test (59) et ceux basés sur la théorie de l'information comme les critères d'information Akaike (107), permettant un choix plus objectif.

Parmi tous les modèles, c'est celui de Tofts qui a été le plus utilisé ces deux dernières décennies. Il est recommandé en oncologie dans la caractérisation tissulaire (2, 3, 61, 108) car c'est un modèle d'utilisation simple, applicable sur des données à RT lente et dont la signification des paramètres a largement été étudiée. Cela en dépit des études qui ont montré, qu'il n'était pas adapté à tous les organes et que les paramètres n'étaient pas correctement estimés (74, 97).

Il a été montré que le modèle de Tofts était bien adapté aux tissus peu vascularisés ( $v_p=0$ ) où la contribution au signal du PdC intravasculaire peut être ignorée, c'est à dire des tissus qui contiennent peu de vaisseaux. Il a également été montré que le modèle de Tofts modifié était bien adapté au tissu très perfusé ( $F_p = \infty$ ) ou peu vascularisé (dès lors que  $v_p$  n'est pas négligeable,  $v_p \neq 0$ ) mais inadapte lorsque ces deux conditions étaient réunies (97).

### 5.1.2 Signification des paramètres cinétiques

La modélisation qu'elle soit compartimentale ou non est basée sur une connaissance hypothétique des échanges. La signification des paramètres pharmacocinétiques qui les caractérisent varient en fonction des conditions hémodynamiques de base. Si le tissu diverge de celles-ci, les paramètres calculés perdent leur signification et donc leur valeur

physiologique. En 1999, Tofts et al (1) ont fait une synthèse des différents paramètres existant en DCE-MRI et ont tenté de les définir :

- $k_{ep}$  est le rapport  $k_{trans}/v_e$ , c'est une constante de vitesse des échanges du PdC entre l'EES et plasma et reflète la perméabilité. Son unité est l'inverse des minutes ( $\text{min}^{-1}$ ) et il est toujours supérieur à  $k_{trans}$  d'un facteur deux à cinq.
- $v_e$  représente la fraction de l'EES. Il est toujours compris entre 0 et 1.
- $v_p$  représente la fraction de volume plasmatique. Il est toujours compris entre 0 et 1, avec comme condition  $v_p + v_e = 1$
- $k_{trans}$  est la constante volumique de transfert du PdC du compartiment IVPS vers l'EES. C'est un reflet de la perméabilité capillaire. Ce paramètre est le plus utilisé dans la littérature et présuppose l'utilisation d'un des deux modèles de Tofts. Sa signification dépend de la balance entre perméabilité capillaire (ou extraction  $E$ ) et flux sanguin car il est égal au produit  $E \cdot F_p$ . Tofts et al (1), lui ont distingué différentes significations en fonction de l'état hémodynamique du modèle. Celles-ci sont également détaillées par Sourbron (97) et Brix (59) qui se sont intéressés aux modèles 2CXM et aux conditions dans lesquelles celui-ci pouvait être réduit à un modèle unicompartmental. Ces trois auteurs ont donc défini trois états hémodynamiques théoriques dans lesquelles  $k_{trans}$  a une signification certaine. Pour cela, il faut s'intéresser au comportement de l'extraction  $E = PS/(PS + F_p)$  dans chaque situation :

- 1) Lorsque le produit perméabilité – surface  $PS$  est très supérieur au flux sanguin ( $PS \gg F$ ), les échanges sont dits limités par le flux sanguin. La paroi capillaire est très perméable et le PdC se distribue instantanément dans les deux compartiments, comme s'il n'y en avait qu'un. C'est le cas du modèle unicompartmental de Kety (89), où la contribution au signal du PdC dans l'IVPS est négligée. L'extraction est donc maximale c'est-à-dire égale à 1. Dans ce cas  $k_{trans}$  est égale au flux plasmatique du PdC normalisée par le volume tissulaire :

$$k_{trans} = F_p (PS \gg F) \quad 5-1$$

- 2) A l'inverse, lorsque  $PS$  est très inférieur au flux ( $PS \ll F$ ), les échanges sont dits limités par la perméabilité capillaire ;  $E = PS/F_p$  car  $PS + F_p \approx F_p$ . On peut alors considérer que le bolus du PdC passe dans le réseau capillaire avec une très faible diffusion dans l'EES. C'est le cas du tissu cérébral sain où la barrière hémato encéphalique empêche la diffusion du traceur vers l'EES. Dans ce cas,  $k_{trans}$  est égale au produit perméabilité-surface  $PS$  normalisé par le volume tissulaire :

$$k_{trans} = PS (PS \ll F) \quad 5-2$$

- 3) Et enfin, lorsque les échanges sont limités à la fois par le flux et la perméabilité capillaire,  $k_{trans}$  est égale au rapport du produit de la perméabilité capillaire et du flux

plasmatique sur leur somme. Comme l' a explique Sourbron (97), ce dernier régime hémodynamique qui pourtant existe, n'est pas aisé à comprendre, ce qui l'amène souvent à être ignoré dans la littérature. Pourtant le modèle de Tofts (52, 97) et Tofts modifié sont bien adaptés à ce type de tissus :

$$k_{trans} = (PS \cdot F_p) / (PS + F_p) \quad 0 < PS < \infty \quad 5-3$$

Dans le modèle de Tofts modifié, la signification de  $k_{trans}$  n'est claire que lorsque  $v_p$  n'est pas négligeable. Il est alors égal au produit  $PS$  (97). En dehors de ces cas, c'est-à-dire lorsque le tissu est très vascularisé ( $v_p = \infty$ ) ou que le régime d'un régime d'échange est lent ou rapide ( $PS = 0$  ou  $PS = \infty$ ), malgré un ajustement correct des modèles de Tofts aux données, l'interprétation des paramètres calculés reste indéterminée (97).

## 5.2 Analyse directe

Il est possible, comme cela est détaillé par Brix (84), Sourbron (55), Koh (85), de déduire directement le flux plasmatique  $F_p$ , la fraction de volume de distribution  $v_d$  et le temps de transit moyen MTT du PdC à partir des courbes  $C_t(t)$  et  $C_a(t)$ , grâce au théorème du volume central. Celui-ci exprime la fraction du volume de distribution  $v_d$  du PdC par le produit MTT et du flux plasmatique  $F_p$  :

$$v_d = F_p \cdot \text{MTT} \quad 5-4$$

Remarque : Le volume de distribution d'un PdC uniquement intravasculaire est égal à  $V_p$  alors que pour un PdC diffusible il est égale à la somme de  $V_p$  et de  $V_e$ .

Dans le chapitre sur la théorie de dilution d'un indicateur, MTT est défini comme étant l'intégrale de la fonction résidue  $R(t)$ , ce qui permet de reformuler l'équation précédente en :

$$v_d = F_p \cdot \int_0^{\infty} R(t) dt \quad 5-5$$

En multipliant le second membre de l'équation ci-dessus par  $\int_0^{\infty} C_a(t) dt / \int_0^{\infty} C_a(t) dt$ , l'expression de  $v_d$  prend la forme du rapport des aires sous les courbes de  $C_t(t)$  et  $C_a(t)$  :

$$v_d = \frac{\int_0^{\infty} C_t(t) dt}{\int_0^{\infty} C_a(t) dt} \quad 5-6$$

Le seul bémol est la nécessité que les courbes retournent à 0 ou recroisent la ligne de base, ce qui peut ne pas s'observer dans certain tissu durant le temps d'acquisition, notamment en cas diffusion interstitielle du PdC. L'extrapolation des courbes est une solution mais elle n'est possible qu'après une décroissance suffisante de  $C_a(t)$  et  $C_t(t)$ . Sinon, le



rapport des aires sous les courbes jusqu'au temps du pic est une approximation satisfaisante (109). Pour limiter les incertitudes de mesures, la qualité de l'échantillonnage du premier passage du bolus est primordiale notamment, lorsque le tissu se rehausse très rapidement (55, 84).

Pour calculer le flux plasmatique  $F_p$ , il suffit de reprendre l'équation 4-6 de conservation de la masse, en faisant l'hypothèse que juste après l'impulsion d'entrée, la concentration veineuse du PdC à la sortie du système est nulle ou presque nulle ( $C_v(t) = 0$ ):

$$\frac{C_t(t)}{dt} = \frac{F}{V_t} [C_a(t) - C_v(t)] \approx F_p \cdot C_a(t) \text{ donc } F_p \approx \frac{C_t(t)/dt}{C_a(t)} \quad 5-7$$

$F_p$  est donc égale au rapport du gradient maximale de  $C_t(t)/dt$  sur  $C_a(t)$  mais cela n'est vrai que lorsque  $C_a(t)$  a atteint son amplitude maximale, pour laquelle la pente de  $C_t(t)$  est la plus importante. Ce type d'approximation est responsable d'une sous estimation systématique de  $F_p$ , surtout lorsque le tissu est très perfusé (84). Il est aussi important de noter que la forme de la courbe  $C_a(t)$  est très importante car plus le bolus est court, plus la pente de la courbe tissulaire est étroite et plus les paramètres calculés sont précis (110). Cela montre l'importance d'avoir une fréquence d'échantillonnage élevée, afin de mieux détecter la pente de  $C_t(t)$  et la valeur maximale de  $C_a(t)$  (55, 84).

Grâce au théorème du volume central, il est alors simple de retrouver la valeur de MTT à partir de la valeur du flux plasmatique et de la fraction du volume de distribution.

### 5.3 Déconvolution

L'autre approche, plus fiable, qui permet de calculer les paramètres de flux grâce à la TDI est de déterminer la réponse impulsionnelle du tissu à partir de  $C_t(t)$  et  $C_a(t)$ , en inversant le processus de convolution. Le terme dédié est la déconvolution. En mathématique, cela consiste à résoudre un « problème mal posé » qui aboutit à plusieurs solutions dont certaines sont non réalistes. Deux approches principales existent.

La première utilise une transformée de Fourier (TF) (111) ou de Laplace. La TF de  $[F_p R(t) \otimes C_a(t)]$  est égale au produit des TF de  $[F_p R(t)]$  et de  $[C_a(t)]$ , en inversant la TF du rapport  $TF[C_t(t)]/TF[C_a(t)]$ , on obtient  $F_p R(t)$ . Néanmoins, cette approche est instable en raison du bruit qui est amplifié lors du processus. La TF permet une représentation fréquentielle des courbes où les hautes fréquences constituent le bruit et les basses fréquences le signal d'intérêt physiologique. L'application d'un filtre de type « passe bas » avant l'inversion de la TF élimine les hautes fréquences et permet une meilleure détermination de  $F_p R(t)$  (111). La forme du filtre est généralement choisie de façon empirique mais ce choix peut être optimisé par des techniques telles que la FT-based MMSE (Fourier Transformation based on Minimum Mean-Squared Error), permettant de stabiliser et d'améliorer la déconvolution (112).

La deuxième approche, dite algébrique, permet de reformuler l'équation 4-11 en une matrice d'équations (113). Même si cette technique est moins sensible au bruit que l'approche par TF, des oscillations importantes dégrade  $F_p R(t)$  et compromettent le calcul des paramètres. La « décomposition en valeurs singulières » des matrices d'équations (SVD - Singular Value Decomposition) (113-117) est la technique de déconvolution algébrique la plus utilisée, surtout dans sa variante tronquée (113). Elle a l'avantage de permettre une régularisation qui agit à partir d'un seuil. Celui-ci joue un rôle majeur dans l'efficacité de la déconvolution et dépend en partie de la qualité des données, notamment du SNR (117, 118). Le choix de ce seuil peut être optimisé par des méthodes objectives, telles que les méthodes LCC (L-Curve Criterion) ou GCV (Generalized Cross Validation) qui peuvent être combinées avec un autre régularisation de type SFTR (Standard Form Tikhonov Regularisation)(119, 120). Le choix entre ces différentes techniques de régularisation n'est pas encore totalement clair mais dépend en partie de la qualité des données (120). De plus, Ces techniques sont sensibles au retard et à la dispersion de l'AIF (113), ce qui n'est pas le cas de l'approche par TF (112). Certains considèrent ces techniques de déconvolution et de régularisation complexes et non adaptées à l'analyse quantitative en pratique clinique. C'est pour cela que Fan et al (121) ont développé une procédure numérique de déconvolution en deux étapes, appelées prédiction et correction. Cette technique semble être plus simple que les techniques sus-décrites, néanmoins son efficacité n'a pas encore été comparée aux méthodes conventionnelles et son application nécessite un échantillonnage temporel élevé des données.

D'autres auteurs ont développé des méthodes de déconvolution à l'aveugle, qui fournissent simultanément une estimation de l'AIF et des paramètres hémodynamique du tissu (122-124). Cela permet de s'affranchir de tous les problèmes techniques liés à la mesure de  $C_a(t)$  (saturation du signal, volume partiel, phénomènes d'entrée et de sortie de coupe...) (122-124). Cette méthode est de plus en plus appliquée et semble donner de bons résultats (125).

Une autre manière de régulariser la déconvolution est l'introduction d'aprioris sur  $C_a(t)$  et  $F_p R(t)$ . Ces techniques peuvent être classées en trois groupes :

- les méthodes libres ou sans modèle n'utilisent aucune (111, 126) ou peu de contrainte, telle que le fait que  $F_p R(t)$  est une fonction décroissante, finie et positive (85, 113, 120, 127, 128) ;
- la déconvolution paramétrique impose une forme analytique pour  $F_p R(t)$ , ce qui améliore la déconvolution et permet de calculer des paramètres qui n'ont pas de valeur physiologique (121).
- et enfin la déconvolution avec un modèle pharmacocinétique (113, 122, 129-131), qui permet de calculer des paramètres physiologiques. L'introduction d'aprioris permet de remédier en partie à la sensibilité au bruit des méthodes non contraintes et d'améliorer l'efficacité de la déconvolution (113).

### 5.3.1 Déconvolution sans modèle

Elle ne nécessite aucune hypothèse sur les caractéristiques du système tissu-capillaire donc sur la forme de  $F_p.R(t)$ . En appliquant le même raisonnement que dans l'analyse directe, il est possible de calculer  $F_p$  à partir des conditions initiales. Juste après l'injection instantanée du PdC à  $t = 0$ , tout le PdC reste confiné dans le système, tel que la fonction résidue  $R(0)$  est égale à 1, ce qui permet de déterminer  $F_p$  à partir de  $h(0)$  :

$$R(0) = 1 \text{ et } h(0) = F_p R(0) = F_p \quad 5-8$$

La moyenne des premiers points ou leur maximum peut être utilisé comme alternative en cas d'une courbe trop bruitée. La fraction du volume de distribution du PdC est donnée par l'équation 5-5. Par définition  $v_d$  est égale à l'intégrale de la réponse impulsionnelle  $h(t)$ , c'est à dire à l'aire sous la courbe. Néanmoins, comme dans l'analyse directe la courbe  $h(t)$  doit retourner à 0 ou croiser la ligne de base, ce qui est rarement le cas ; une extrapolation des données peut être nécessaire. Par application du théorème du volume centrale, MTT est retrouvé facilement (55).

La déconvolution sans modèles amène systématiquement une sous estimation de  $F_p$  et ce, d'autant plus que le SNR est bas et que le TTM est court (113). C'est la méthode de déconvolution la moins efficace. Il a été montré que l'introduction d'aprioris simples, tels que  $F_p.R(t)$  est une fonction décroissante, finie et positive, permet d'améliorer la quantification des paramètres (85, 128).

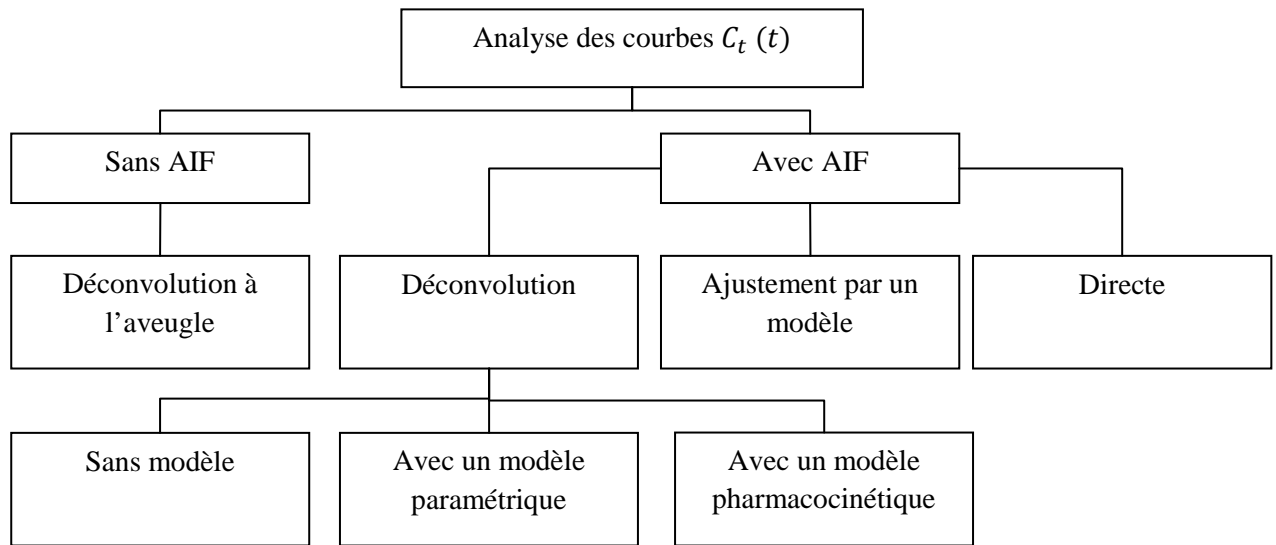
### 5.3.2 Déconvolution paramétrique

Elle permet de calculer les paramètres de flux sus jacents. La technique est similaire à la précédente, à la différence que pour faciliter la déconvolution et diminuer les oscillations, la déconvolution est contrainte en assumant un forme analytique de  $h(t)$  (132). C'est une représentation mathématique décrivant la forme de la courbe sans aucune hypothèse sur les caractéristiques physiologiques du tissu (121). L'un des modèles les plus utilisés est la représentation paramétrique de Fermi en imagerie cardiaque (133). D'autres modélisations, comme la fonction gamma (134) ou la fonction polynomiale (55, 135) peuvent être utilisées. Comparées aux méthodes sans modèles, les méthodes paramétriques améliorent l'estimation du flux plasmatique, surtout lorsque l'équation utilisée suit parfaitement  $h(t)$ . Le corolaire est que lorsque la forme de la courbe mesurée est différente de la représentation analytique, des erreurs apparaissent. Ce type de technique fournit un certains nombre de paramètres supplémentaires qui dépendent de la fonction utilisée mais qui compte tenu de l'absence d'hypothèses physiologiques restent impossibles à interprétation (121).

### 5.3.3 Déconvolution avec un modèle pharmacocinétique

C'est un mélange astucieux entre la théorie de dilution d'un indicateur et l'analyse compartimentale. Elle est la plus aboutie en termes d'analyse quantitative, car elle permet de caractériser la réponse impulsionnelle d'un tissu avec les paramètres de flux qui découlent de

la TDI et avec des paramètres de perméabilité capillaire issus de l'analyse compartimentale. Le principe est de contraindre la déconvolution en assignant à  $h(t)$  l'un des modèles pharmacocinétiques connus (113, 122, 129-131).



**Figure 5-1** : représentation des différentes possibilités d'analyse des courbes de concentration tissulaire.

## 6 Acquisition des données

Cette étape est capitale, puisqu'elle conditionne le post traitement des données. L'idéale, bien que non réaliste est de pouvoir acquérir dans un champ magnétique  $B_0$  et  $B_1$  totalement uniforme des données qui combinent :

- une RT de l'ordre de la seconde, une RS élevée, un bon SNR, une couverture complète de l'organe cible et de son vaisseau d'irrigation,
- sans artefact, avec une relation fiable entre signal et concentration du Gd, ainsi qu'une capacité à échantillonner correctement une large gamme de valeur de  $T_1$ .

En réalité, il existe un compromis entre ces différents impératifs. Les caractéristiques de la séquence utilisée doivent être connues afin de les adapter aux objectifs de l'imagerie, ceci est encore plus important dans le cadre d'étude multisites où l'harmonisation des séquences est capitale (2).

### 6.1 Schéma d'impulsion

Les séquences 2D, utilisées les premières, ont l'avantage d'avoir une bonne RT aux prix d'une couverture limitée (55, 133, 136, 137). Le gradient de sélection de coupe est problématique car les inhomogénéités de champs  $B_1$  provoquent une dispersion de l'angle de bascule  $\alpha$  qui à son tour dégrade le profil de coupe (138). Il a été montré que de prendre en

compte la variation du profil de coupe dans le calcul de la carte  $T_1$  (0) améliore nettement la précision du calcul des courbes de concentration et des paramètres (139).

Grâce au développement de l'imagerie parallèle et aux techniques de remplissage rapide du plan de Fourier, les séquences 2D ont été remplacées par des séquences 3D (46, 140-143) offrant une meilleure couverture de champs et ne nécessitant pas de gradient de sélection de coupe.

Les séquences 3D en Echo de Gradient  $T_1$  avec destruction de l'aimantation transversale (SGE - Spoiled Gradient Echo) sont les séquences le plus souvent utilisées en DCE-MRI car elles sont un bon compromis entre les différents impératifs techniques. Les versions (ultra fast SGE) les plus rapides utilisent de petits angles de bascule, un TR court et un remplissage optimisé du plan de Fourier. Elles permettent l'acquisition d'un volume en quelques secondes ou quelques dizaines de secondes. Néanmoins, elles souffrent d'une mauvaise pondération en  $T_1$ , qui s'améliore par l'utilisation d'une pré-impulsion en inversion-récupération (72).

Les séquences Echo Planar (EPI) avec une pré-impulsion de type inversion-récupération permettent une acquisition pondérée en  $T_1$  très rapide. Néanmoins, les artefacts de distorsion, de déplacement chimique et fantômes, liés respectivement à la susceptibilité magnétique, aux imperfections des gradients et à l'étranglement de la bande passante dans le sens de codage de phase sont responsables d'erreurs dans la mesure du signal (72, 144). De plus elles ont une RS faible (144), peu adaptée à l'imagerie oncologique.

Les séquences Spin Echo (SE) sont peu utilisées car elles ont une RT insuffisante. Les variantes rapides de type FSE (fast spin echo) utilisent plusieurs impulsions de rephasage de  $180^\circ$  après l'onde excitatrice de  $90^\circ$ , leur nombre détermine le facteur turbo. A chaque écho, un gradient de phase différent est appliqué permettant d'acquérir plusieurs lignes de l'espace k dans un seul TR. Néanmoins, leur RT reste insuffisante pour une imagerie dynamique. De plus, la combinaison d'un facteur turbo trop important et d'un TE court est responsable d'images floues et peu contrastées en pondération  $T_1$  (72).

## 6.2 Optimisation des paramètres

Le choix des paramètres doit être adapté judicieusement aux contraintes techniques et à l'objectif final de l'imagerie de perfusion. Par exemple pour une séquence 3D SGE, le signal est également pondéré en  $T_2^*$ , ce qui provoque une baisse du signal lorsque la concentration en gadolinium augmente au dessus d'un seuil. Pour minimiser cette pondération en  $T_2^*$ , le TE doit être le plus petit possible. Afin d'optimiser la RT Le TR doit être le plus court possible, mais sa valeur doit être fixée et connue car elle intervient dans le calcul du  $T_1$  et des courbes de concentration. Si une pré-impulsion d'inversion récupération est utilisée, le TI doit également être minimisé. Le champ de vue, la matrice de reconstruction et le nombre de coupes sont adaptés à l'organe étudié, en évitant de pénaliser la RT(55).

L'angle de bascule optimale qui permet d'avoir le meilleur rapport contraste sur bruit CNR (contrast noise ratio), en l'absence d'injection de Gd, pour une séquence SGE à TR

court, est donné par la formule de Ernst (145). Plus cet angle est grand, plus l'image est pondérée en  $T_1$ . Néanmoins, celui-ci est différent de l'angle  $\alpha$  optimal qui maximise le signal pour une différence de relaxation  $R_1$  induite par le Gd (146). Le choix de ce dernier est le résultat d'un compromis entre concentration maximale mesurable, sensibilité de mesure et énergie déposée dans les tissus. En effet, au plus  $\alpha$  est grand, au plus il est facile de coder une large gamme de concentration, au prix d'une perte de sensibilité et d'une augmentation du taux d'absorption spécifique (55).

Pour les séquences SGE à TR court, toute erreur même minime de l'angle de bascule provoque de grandes variations dans le calcul de la carte  $T_1(0)$ , des courbes  $C_t(t)$ ,  $C_a(t)$  et donc des paramètres (147). Par exemple, pour un TR de 5 msec et un angle de bascule de  $16^\circ$ , une erreur de  $2^\circ$  est responsable d'une erreur de 20% de  $C_t(t)$  (146, 147). De plus, lorsque l'AIF est mesurée directement sur un vaisseau de l'image, l'importance des effets de flux varie avec  $\alpha$ ; s'il est élevé, les effets de flux sont majorés pour une acquisition en 2D et minimiser pour une acquisition en 3D. Ceux-ci dégradent la mesure de l'AIF, en créant des oscillations dans la courbe  $C_b(t)$  et  $C_a(t)$ . Afin de les minimiser, il est recommandé d'utiliser un angle entre  $60$  et  $90^\circ$  en 3D et inférieur à  $15^\circ$  en 2D.

### 6.3 Résolution temporelle

Plus la RT est courte, plus la vitesse d'échantillonnage est élevée et plus le nombre de volumes acquis est important. Une RT très courte permet donc de mesurer précisément les courbes de signal et améliore l'exactitude des paramètres pharmacocinétiques. En effet, il a été montré que pour avoir une erreur de calcul des paramètres inférieure à 10%, l'AIF doit être échantillonnée toutes les secondes et la concentration tissulaire au moins toutes les 4 secondes (102). Cela est lié à la rapidité du premier passage du bolus du PdC, dont le reflet est le MTT. Pour des tissus où le MTT est de 2 à 3s, une RT inférieure à de 2s est souhaitable (62, 102), alors qu'en cas de MTT plus grand une RT plus longue est suffisante (102, 148). La RT va également conditionner le choix du modèle pharmacocinétique car au plus celle-ci est courte, au plus le modèle choisi pourra être complexe (102). La capacité d'ajustement des algorithmes est également influencée par la RT, elle est meilleur à basse résolution et avec des modèles simples car le nombre de paramètres à ajuster et les données sont moindres qu'avec un modèle complexe et une RT élevée (2). Enfin, le corolaire d'une RT élevée est une dégradation de la RS, du SNR, du champ de couverture et une augmentation de l'effet de volume partiel. Cela peut devenir problématique en cas d'évaluation morphologique, notamment en oncologie où la taille, la localisation et l'hétérogénéité lésionnelle sont des informations importantes.

## 6.4 Temps d'acquisition

Le temps d'acquisition globale doit être plus long que le processus mesuré. Pour la perfusion d'un tissu, un temps d'acquisition de 1 minute est suffisant (60, 102), alors qu'un temps plus long est nécessaire pour mesurer la perméabilité capillaire (62, 149). Il est recommandé de réaliser une acquisition durant 8-10min, avec au moins trois volumes avant injection (2).

## 6.5 Contrôle Qualité

Le contrôle qualité du processus de quantification CQQ est différent du contrôle qualité effectué par l'ingénieur d'application lors d'une maintenance. Celui-ci s'assure du bon fonctionnement de la machine et effectue les mises à jour et les adaptations nécessaires à une meilleure qualité d'examen. Néanmoins, ceux-ci peuvent corrompre la quantification, c'est pour cela qu'une attention particulière doit leur être portée (2). Il n'existe pas de protocole standardisé de CQQ. Néanmoins, il doit être défini pour chaque machine et chaque séquence utilisée pour démontrer que les valeurs quantitatives des paramètres sont équivalentes. Il doit être basé sur les besoins de l'étude, en effet lorsque la comparaison de patients n'est pas utile, les exigences sont moindres. Le but est de repérer les sources d'erreurs de calcul des paramètres, dont la plus importante est la non uniformité du champ  $B_1$ . Les critères d'évaluation sont donc de démontrer que les effets de la variation régionale du champ  $B_1$  sont minimes devant la plus petite variation de signal mesurable chez le patient, que les effets de tout processus de rehaussement n'affectent pas la quantification, que l'angle de bascule est correctement calibré et que le signal  $T_1$  est stable durant la période d'acquisition (2, 150).

Cette étape est capitale dans les études de comparaison de patients, pour lesquelles les examens doivent être réalisés avec les mêmes séquences et la même machine (2). Dans le cadre d'étude multisites, il est conseillé d'utiliser des séquences indépendantes de l'équipement et des technologies propres au constructeur. Même si cette procédure consomme du temps machine, son absence fait perdre toute valeur aux paramètres calculés. Sa réalisation est facilitée par une automatisation et l'utilisation de règles statistiques, les « Shewhart charting » permettant de déterminer objectivement les valeurs aberrantes (150-153). L'utilisation de fantômes ou de sujet sain est nécessaire pour fournir une évaluation objective des performances de mesure du système. Différents fantômes statiques existent, ils ont l'avantage d'être validés, stables et de permettre une mesure exacte des paramètres. Il est conseillé de répéter les mesures dans différentes conditions de température, de positionnement dans le tube etc... Néanmoins, l'impossibilité de prendre en compte les variations liées au corps humain, telles que les mouvements physiologiques, les erreurs de positionnement, le volume partiel etc... est une source potentielle d'erreur. Malheureusement, il n'existe pas encore de fantôme dynamique validé (2, 138).

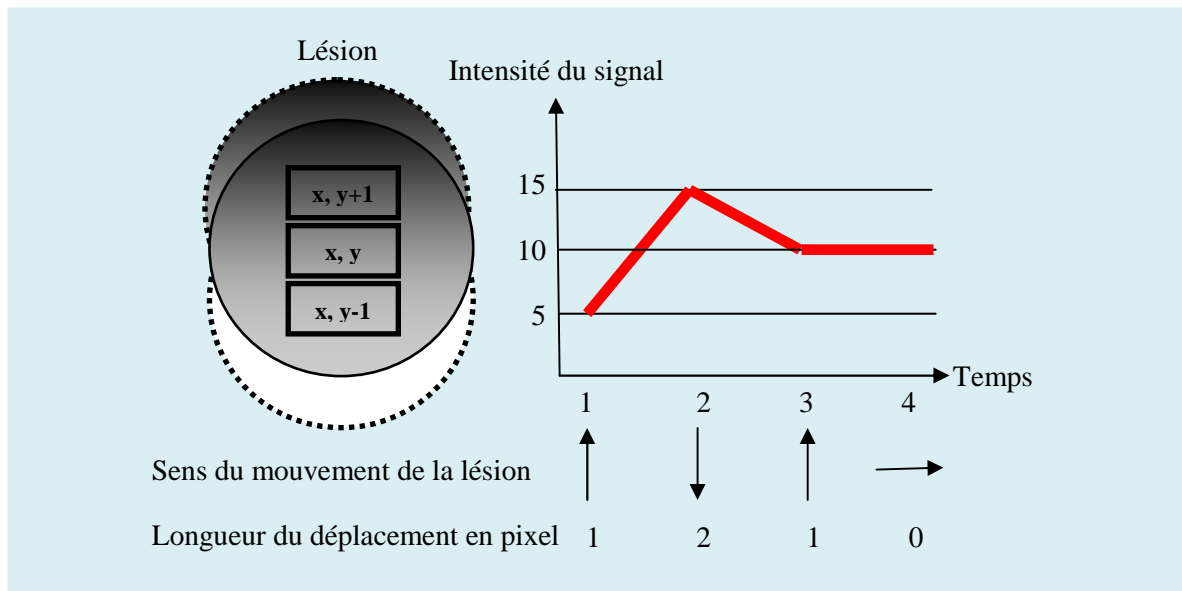
La qualité des cartes paramétriques obtenues dépend donc des données acquises et du processus de quantification. L'exactitude (différence entre la valeur réelle et la valeur mesurée) et la précision (ou reproductibilité) des paramètres témoignent respectivement des

erreurs systématiques et aléatoires. Les premières se reproduisent à l'identique entre chaque acquisition et les secondes sont variables. Les sources d'erreurs systématiques peuvent survenir à l'acquisition (non uniformité du champ  $B_1$ , imperfection du profil de coupe...) et lors du post traitement des données (entraînement de l'opérateur, mise à jour du logiciel de quantification...) et de la même manière, les sources d'erreurs variables peuvent survenir lors de l'acquisition (positionnement du patient au sein du tube, positionnement de la coupe ou du volume caractéristiques du patient et ses mouvements) ou lors du post traitement ( sélection et positionnement de la ROI) (150).

Les paramètres dont on va évaluer l'exactitude et la précision sont l'uniformité du champ  $B_1$ , la variation de l'angle de bascule  $\alpha$ , le SNR, les cartographies  $T_1$  et le  $T_2$  et la capacité d'ajustement des algorithmes. Par exemple, l'effet du bruit sur les paramètres peut être évalué grâce à des algorithmes de simulation comme celui de Monte Carlo qui permet d'ajouter du bruit aux données sources ou alors par l'utilisation de la méthode des bornes de la variance minimale de Cramér-Rao, qui calcule l'imprécision des paramètres liés au bruit (154). Pour la capacité d'ajustement des algorithmes, différentes paramètres peuvent être calculés pour estimer l'erreur de calcul, tels que l'erreur quadratique, les critères d'information Akaike (107), la fraction d'information modélisée ou la fraction d'information résiduelle (155).

## 6.6 Mouvements

Tout mouvement altère la qualité, de l'image et des courbes, ce qui est responsable d'erreur dans le calcul des paramètres, surtout en cas d'analyse voxel par voxel (156, 157) (Figure 6-1).



**Figure 6-1 :** Représentation de l'effet du mouvement d'une lésion sur la courbe du signal du voxel de position (x, y). En l'absence de mouvement, le contenu tissulaire de ces voxels à un signal constant entre la première et la quatrième acquisition mais d'intensité arbitraire croissante. Lors de la première acquisition la lésion bouge d'un voxel vers le haut, puis elle bouge de deux voxels vers le bas lors de la deuxième acquisition puis d'un voxel vers le haut lors de la troisième acquisition et ne bouge pas à la quatrième. Ainsi la courbe de signal du voxel (x, y) créée n'est pas issue du même contenu tissulaire, créant ainsi une courbe factice de rehaussement et des erreurs dans le calcul des paramètres.



La technique de recalage va dépendre de l'organe, du type et de l'amplitude du mouvement. Les mouvements physiologiques tels que la respiration, les battements cardiaques peuvent être atténués par des acquisitions avec synchronisation respiratoire ou cardiaque. L'acquisition en respiration libre avec synchronisation respiratoire est dépendante du cycle respiratoire donc de la coopération du patient. Cela entraîne généralement des artéfacts de flou cinétique et limite la RT. L'acquisition en apnée améliore la qualité de l'image en diminuant les artéfacts de mouvement, limitant les besoins de recalage (161). Néanmoins, la RT est limitée. L'acquisition en respiration libre en minimisant les mouvements respiratoires et sans « trigger » permet de raccourcir la RT mais nécessite généralement de recalibrer les images par la suite (158, 159). Le plan d'acquisition doit être optimisé pour faciliter le recalage, par exemple dans le foie il est plus facile de recalibrer des coupes sagittales. Les mouvements involontaires peuvent être réduits par une mise en confiance des patients et une amélioration du confort. Ceux-ci sont généralement responsables de petits mouvements qui peuvent être atténués par des techniques d'acquisitions particulières comme le remplissage circulaire de l'espace k ou par l'utilisation d'algorithmes de recalage.

## 6.7 Protocole d'injection

Le protocole d'injection du Gd (vitesse, quantité, site d'injection et type du PdC) détermine la forme de l'AIF. Il doit être standardisé et être le même pour chaque patient. L'injection en bolus est la plus répandue, elle doit être la plus courte possible (52). Un produit de contraste paramagnétique et diffusible est choisi parmi le gadopentétate dimeglumine Gd-DTPA, le gadoterate meglumine, le gadoteridol, le gadodiamide, le gadobenate dimeglumine et le gadobutrol. Le bolus est généralement suivi d'un lavage de 20 à 30 mL de sérum salé, injecté à la même vitesse. L'acquisition doit commencer 10 à 20 secondes avant l'injection en moyenne. La méthode d'infusion a également été testée mais semble moins performante car elle offre une gamme signal moins large (160). Néanmoins, il est à noter que la dose doit être adaptée au type de tissu étudié, à la séquence utilisée et à l'objectif principal de l'étude. Pour des tissus très vascularisés, l'administration d'une faible quantité de PdC permet de diminuer les effets de saturation du signal. Alors qu'en cas de tissu peu perfusé, cela amènera à une baisse du rapport contraste sur bruit (CNR- contrast noise ratio). La technique du double bolus, consiste à injecter un pré-bolus de petite quantité afin de déterminer l'AIF. Cela permet de lutter contre les problèmes de saturation du signal et de susceptibilité magnétique à haute concentration. De plus, la RT peut être écourtée au maximum car la résolution spatiale importe peu. Cela permet donc une meilleure détermination de l'AIF (161, 162)

## 7 Calcul des courbes de concentration

Pour pouvoir appliquer un modèle, il est nécessaire de déterminer les courbes de concentration du PdC car la plupart des modèles pharmacocinétiques modélisent la variation de concentration du PdC et non le signal. La méthode la plus utilisée est de calculer ses

courbes de concentration à partir de celles du signal, en passant par une étape intermédiaire de calcul de la relaxation  $R_1$ . En effet, la relaxation  $R_1$  varie linéairement avec la concentration du Gd, ce qui permet en la mesurant d'accéder rapidement et précisément aux courbes de concentration. Néanmoins, toutes les techniques de mesure de la relaxation  $R_1$  nécessitent un temps d'acquisition qui est incompatible avec une imagerie dynamique. Grâce aux équations qui décrivent la magnétisation en fonction de la relaxation, il est possible à partir du signal d'accéder aux courbes de relaxation  $R_1$  et de ce fait aux courbes de concentration. La transformation du signal en concentration nécessite donc deux étapes, la première est non linéaire, lie le signal à la relaxation  $R_1$  et la seconde est considérée comme linéaire, lie la relaxation  $R_1$  à la concentration  $C$  (122, 146). A basse concentration, des résultats expérimentaux démontrent que  $S(t)$  est directement proportionnel à la  $C_t(t)$  (51, 53, 94). Néanmoins, lorsque la concentration s'élève, la relation devient non linéaire à cause de l'effet  $T_2^*$  qui fait décroître l'intensité du signal (163). La relation signal-concentration n'est plus bijective, c'est-à-dire que pour certaines intensités du signal, il existe plus d'une valeur de concentration correspondante, en l'occurrence deux car la courbe est croissante puis décroissante.

## 7.1 Relation signal – relaxation

La relation signal et relaxation  $R_1$  est complexe et non linéaire. Elle dépend du schéma d'impulsion et permet de s'exprimer la magnétisation à l'origine du signal comme une fonction croissante de la relaxation  $R_1=1/T_1$ . D'autres paramètres interviennent également comme la relaxivité du PdC  $r_1$ , l'angle de bascule de l'onde RF  $\alpha$ , le TR, le TE, la densité protonique  $\rho$ ... (146). Néanmoins, la mise en forme de l'équation n'est pas toujours évidente (93), notamment en cas d'imagerie parallèle, de méthodes de remplissage particulière de l'espace  $k$  ou encore lors de séquence avec saturation de la graisse (2). Pour les séquences SGE l'équation du signal est suivante (93) :

$$S = m * \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos(\alpha) * e^{-TR/T_1}} \quad 7-1$$

avec 
$$m = g * \rho * e^{\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right)} \quad 7-2$$

Où  $g$  est le gain du système. L'utilisation du rehaussement  $E_t(t)$  permet de réduire le nombre d'inconnus (car  $m$  disparaît), le degré d'imprécision dans le calcul de la concentration, le bruit de l'image et cela rend la quantification moins sensible aux inhomogénéités de champ.

$$\text{Réhaussement } E_t(t) = (S(t) - S(0))/S(0) \quad 7-3$$

Où  $S(t)$  est le signal d'un voxel à un instant  $t$  et  $S(0)$  le signal avant injection à  $t = 0$  avec  $C(0) = 0$ .

## 7.2 Relation relaxation – concentration

*En milieux homogène aqueux*, il est admis que la vitesse de relaxation  $R_1=1/T_1$  est directement proportionnelle à la concentration du Gd (53, 164). Cette relation linéaire, dépend de la vitesse de relaxation du tissu avant injection  $R_1(0)$  et est déterminée par une constante appelée « relaxivité »  $r_1$ . Celle-ci représente la capacité avec laquelle un PdC paramagnétique augmente la vitesse de relaxation des protons du milieu. C'est une caractéristique qui dépend de la force du champ magnétique, de la nature physique du PdC et de la nature physico chimique du tissu (165). La linéarité de cette relation est une hypothèse intrinsèque à la quasi totalité des premiers modèles pharmacocinétiques développés en DCE-MRI et elle prend la forme suivante :

$$R_1(t) = r_1 C(t) + R_1(0) \quad 7-4$$

Où  $C(t)$  est la concentration du Gd dans le milieu évoluant dans le temps,  $R_1(0)$  et  $R_1(t)$  vitesse de relaxation longitudinale des protons de l'eau du milieu, respectivement avant et au temps  $t$  après injection de Gd. On peut aussi utiliser l'équation 7-4 en remplaçant  $R_1$  par  $1/T_1$ .

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1(0)}} + r_1 C_t \quad 7-5$$

De la même manière il a été montrée, que dans le sang, cette relation prend une forme linéaire, similaire à l'équation 7-4 (166):

$$R_{1b}(t) = r_{1b} \cdot (1 - H_{ct}) C_p(t) + R_{1b}(0) \quad 7-6$$

Où « b » est utilisé pour « blood », « p » pour le plasma et «  $H_{ct}$  » pour l'hématocrite qui est égale à 0,45 chez l'homme dans les gros vaisseaux (167). Après injection du Gd, le signal généré par le raccourcissement du temps de relaxation des protons de l'eau nécessite ces derniers soient en contact avec le centre paramagnétique du PdC. En milieu homogène aqueux, cela ne pose pas de problème, la durée moyenne de liaison des molécules d'eau au Gd est très rapide, inférieure à  $10^{-7}$ s, ce qui permet théoriquement à toutes les molécules d'eau de participer au signal.

*Néanmoins, dans un milieu inhomogène, comme le tissu ou le sang*, plus de la moitié des molécules sont intracellulaires, ce qui nécessite qu'elles soient transportées vers le milieu extracellulaire pour participer au signal. La vitesse avec laquelle ces molécules d'eau sont transportées influe sur la quantité de protons participant au signal. Si cette vitesse est très élevée (très supérieure à la durée moyenne de contact des molécules d'eau avec le Gd), tout se passe comme s'il n'existe qu'un seul milieu, l'équation linéaire est alors vraie. C'est le cas aussi dans le sang car la vitesse de transport en dehors des globules rouges est très élevée (166). Ce régime d'échange rapide transmembranaire est appelé dans la littérature FXL (Fast-Exchange Limit) dont les expressions sont représentées par les équations 7-4, 7-5 et 7-6 (167-170). Dans un tissu, après injection, une partie du Gd diffuse vers l'EES. Par analogie à l'équation 7-4 et si le milieu EES est considéré comme totalement homogène, on peut écrire l'équation suivante :

$$R_{1e}(t) = r_{1e} \cdot p_e C_e(t) + R_{1e}(0) \quad 7-7$$

Où « e » est utilisé pour l'EES et  $p_e$  représente la fraction des molécules d'eau du tissu situées dans l'EES. Pour que l'équation précédente soit vraie, il est nécessaire que la vitesse d'échange des molécules d'eau entre le compartiment intracellulaire et extracellulaire (IEC) soit très rapide. Lorsque la concentration du Gd dans un tissu est nulle, le système peut être considéré en FXL. L'un des corollaires de cette hypothèse est que le temps de transit moyen ( $\tau_i$ ) des molécules d'eau dans une cellule est restreint à 0. Ce qui va à l'encontre de nombreuses années de recherche sur la perméabilité membranaire. Dans ces études, on retrouve des valeurs de  $\tau_i$  comprises entre une centaine de millisecondes et quelques secondes (169, 170). Après injection de Gd, il a été montré que dans les tissus, l'hypothèse FXL était responsable d'erreurs dans le calcul des courbes de concentration et amenait systématiquement à sous-estimer  $K_{trans}$  et  $v_e$  d'un facteur de deux à trois (167(169)). En effet, lorsque sa concentration augmente, la vitesse de relaxation des protons s'accélère, responsable d'un raccourcissement de la fenêtre temporelle durant laquelle les protons peuvent entrer en contact avec le Gd pour participer au signal. Donc, pour que le système puisse être considéré en FXL, il faut que la vitesse de contact des protons avec le Gd et la vitesse d'échange des protons IEC soient plus grandes que la vitesse de relaxation des protons. Mais, ce n'est pas le cas car le Gd n'a aucun effet sur ces dernières. Cela signifie que lorsque la concentration du Gd augmente, les protons IEC n'arrivent pas tous à entrer en contact avec le Gd pour participer au signal dans la même fenêtre temporelle. Cela donne l'impression que la vitesse d'échange IEC des molécules d'eau est ralentie (167-170). Par analogie à la vitesse d'obturation en photographie, l'inverse du temps pendant lequel les protons peuvent entrer en contact avec le Gd pour participer au signal définit la vitesse d'obturation relaxographique ou « shutter speed »  $(T)^{-1}$  telle que :

$$(T)^{-1} = r_{1e} * C_e(t) + R_{1e}(0) - R_{1i} \quad 7-8$$

Où  $R_{1i}$  est la vitesse de relaxation des protons intracellulaires. Cette équation montre que la vitesse d'obturation augmente avec la concentration en Gd. Elle peut être comparée à la constante  $k$ , qui est l'inverse du temps de vie moyen «  $\tau$  » des molécules d'eau intra et extracellulaire :

$$k = \tau^{-1} = \tau_i^{-1} + \tau_e^{-1} \quad 7-9$$

avec  $\tau_i$  et  $\tau_e$  les durées de vies moyennes respectives des molécules d'eau dans les secteurs IEC.

- Quand la concentration du Gd de l'EES est nulle  $C_e(0) = 0$ , le temps de relaxation des protons est grand, la vitesse d'obturation est petite et très inférieure à  $k$ , le système est donc en FXL.
- Si la concentration du Gd  $C_e(t)$  augmente, le temps de relaxation diminue et la vitesse d'obturation augmente mais reste inférieure à  $k$ . À partir d'une certaine concentration, la relation 7-7 devient non linéaire. Le système n'est plus en FXL mais entre dans un régime d'échange rapide ou « FXR » (Fast Exchange Regime).

- Si  $C_e(t)$  continue de croître, la vitesse d'obturation atteint un seuil où elle devient égale à  $k$ , c'est-à-dire que le temps de relaxation des protons a atteint une valeur proche de celle de la durée de vie moyenne des molécules au sein des compartiments. Le système sort du « FXR » et entre alors dans un régime d'échange lent ou « SXR » (Slow-Exchange Regime). Dans ces deux derniers cas, l'équation 7-7 devient non linéaire et prend une forme complexe (167-170).

En utilisant le modèle de Tofts et Kety, si on incorpore explicitement la durée de vie moyenne des molécules d'eau et leur vitesse d'échange dans la relation relaxation - concentration, un modèle plus précis est obtenu, nommé BOLERO pour « BOLus Enhanced Relaxation Overview » (167-169). Ces échanges de molécules d'eau entre secteurs ont également un impact en imagerie de diffusion (171) et en ASL (172). Le terme « BOLERO » est utilisé pour souligner le fait que les échanges transmembranaires des molécules d'eau sont un facteur déterminant de la forme de la courbe du bolus. La vitesse d'obturation peut également être intégrée dans une approche par région de référence (168). Néanmoins, le modèle BOLERO exclue toute participation au signal des protons provenant du secteur plasmatique. Des efforts ont donc été fournis pour prendre en compte les échanges des molécules d'eau entre l'espace intravasculaire plasmatique IVPS et l'EES. Le modèle qui en découle est nommé BALDERO pour « Blood Agent Level Dependent and Extravasation Relaxation Overview » (173). En Comparant ces deux modèles (BOLERO et BALDERO) au modèle Kety (où la relation entre relaxation et concentration est linéaire), il a été montré qu'il y a deux erreurs principales dans l'utilisation d'une relation linéaire, la première est l'apparition d'un décalage temporel spécifique de la courbe du bolus (167, 174) et la seconde est une sous-estimation systématique des paramètres  $K_{trans}$  et  $v_e$  qui croit avec la dose (167, 174). Mais, ces études suggèrent également qu'à des doses faibles, la relation linéaire reste pertinente. L'utilisation de telles doses reste problématique car elles rendent la détection du rehaussement difficile. Les données de la littérature sur l'efficacité en pratique clinique des ces modèles restent débattues. Néanmoins, certains ont montré que le modèle BOLERO était supérieur au modèle de Kety pour la mesure des paramètres quantitatifs (167) notamment dans la prostate (175) mais que le modèle BALDERO n'apportait rien de plus que BOLERO (173). En effet moins de 5% des molécules d'eau d'un tissu sont en intravasculaire et leur omission n'a pas d'effet si  $k_{trans}$  est supérieure à  $0,3 \text{ min}^{-1}$  (173).

### 7.3 Autres

D'autres méthodes existent pour calculer les courbes de concentration. La plus simple est de mesurer les variations de signal et de relaxation dans un fantôme contenant une gamme croissante de concentrations de Gd (176, 177). L'inconvénient est que cette calibration doit être effectuée pour chaque séquence. Certains ont proposés d'utiliser la corrélation du champ magnétique pour calculer les courbes de concentration. Il a été montré qu'en milieu cellulaire ex vivo, cette méthode était plus précise que la relation linéaire en FXL (178), mais elle n'a pas été comparée aux méthodes BOLERO ou BALDERO. D'autres utilisent des séquences calibrées en écho de gradient, optimisées de telle sorte que le signal varie linéairement avec la

concentration du Gd et avec la même échelle, permettant de s'affranchir d'une conversion du signal en concentration. La concentration en DTPA-Gd est alors directement proportionnelle à la vitesse de relaxation longitudinale  $R_1=1/T_1$ . Dans ce cas, l'utilisation d'une méthode par région de référence pour calculer l'AIF est un moyen habile pour éviter de calculer une cartographie  $T_{10}$  (179).

#### 7.4 En résumé

La méthode la plus répandue, même si elle est responsable d'une sous-estimation des paramètres, est de considérer le système en limite d'échange rapide FXL, d'intégrer la relation linéaire entre relaxation et concentration (équation 7-5), dans l'équation du rehaussement de signal (équation 7-3) dédiée à une séquence en SGE (équation 7-1) pour obtenir :

$$E(t) = e^{(r_2 * C(t) * TE)} * \frac{1 - e^{-P-Q} - \cos(\alpha) * e^{-P} - e^{-2P-Q}}{1 - e^{-P} - \cos(\alpha) * e^{-P*Q} - e^{-2P-Q}} - 1 \quad 7-10$$

avec  $P = TR/T_1(0)$  7-11

et  $Q = r_1 * C(t) * TR$  7-12

Où  $r_1$  et  $r_2$  sont respectivement la relaxivité longitudinale et transversale du PdC, dont les valeurs retrouvées dans la littérature pour le DTPA-Gd sont  $r_1 = 4.5s^{-1}mM^{-1}$  et  $r_2 = 5.5s^{-1}mM^{-1}$ , mesurées en milieu aqueux homogène à 20° dans un champ de 1,5T [64]. Pour chaque produit  $r_1$  et  $r_2$  sont différents et sont généralement fournis par le fabricant. On peut alors remarquer que les seules inconnues restantes sont  $C(t)$  et  $T_1(0)$ .

## 8 Cartographie $T_1(0)$

Il est nécessaire de connaître la valeur  $T_1(0)$ , qui est la valeur initiale du  $T_1$  avant injection du Gd, pour diminuer le nombre d'inconnus de l'équation 7-10 et calculer de façon fiable les courbes  $C_i(t)$ . Plusieurs méthodes de calcul existent. La plus simple est d'attribuer une valeur arbitraire, approximant les valeurs du tissu sain mais cela amène systématiquement à des erreurs dans le calcul des paramètres (138, 164).

La seconde, dont les résultats sont peu reproductibles, utilise une méthode de calibration pour estimer le  $T_1$  (180), telle que celle de Cron et al (180) qui ont décrit deux méthodes de calibrations pour des séquences en écho de gradient 2D. La première se base sur le signal avant injection et la seconde dit méthode « Bookend » se base sur le signal avant et après injection. Le principe en est le suivant, l'équation modélisant le signal pour des séquences en écho de gradient 2D est:

$$S(T_1) = P(T_1) \int_{-\infty}^{+\infty} \sin[\alpha(z)] \left[ 1 - E_1 \frac{\{1 - \cos[\alpha(z)]\} \{1 - \{\cos[\alpha(z)]\}^N\}}{1 - \cos[\alpha(z)]} \right] dz \quad 8-1$$

Où  $E_1 = e^{-TR/T_1}$ , N est le nombre de phases d'encodage.  $\alpha(z)$  est le profil de coupe théorique, qui peut être calculé en résolvant les équations de Bloch adaptée aux séquences SGE 2D et  $\alpha^+(z)$  est le profil de coupe réel qu'on peut mesurer.  $P(T_1)$  est une fonction linéaire de  $T_1$ , qui peut être déterminée expérimentalement et qui prend en compte les inexactitudes de l'équation de signal telles que les différences entre  $\alpha(z)$  et  $\alpha^+(z)$ . Le but est de déterminer la fonction  $P(T_1)$  qui servira à déterminer le  $T_1$  à partir du signal.

- Avec la méthode qui se base uniquement sur le signal avant injection, la fonction  $P(T_1)$  est considérée comme constante et est calculée en divisant le signal  $S(T_1)$  par l'intégral du second membre l'équation 8-1.
- Avec la méthode qui se base sur le signal avant et après injection, la fonction  $P(T_1)$  n'est plus considérée comme constante et est déterminée à l'aide  $P(T_1)_{pré}$  et de  $P(T_1)_{post}$  grâce la relation suivant :

$$P(T_1) = P_0 + mT_1 \quad 8-2$$

Où 
$$P_0 = \frac{P(T_1)_{post}T_1_{pré} - P(T_1)_{pré}T_1_{post}}{T_1_{pré} - T_1_{post}} \quad 8-3$$

Et 
$$m = \frac{P(T_1)_{pré} - P(T_1)_{post}}{T_1_{pré} - T_1_{post}} \quad 8-4$$

Une étude sur fantômes a montré qu'avec cette méthode il existait une surestimation moyenne d'environ 10% du  $T_1$  (180). En 2004, Cron et al(181) en comparant les deux méthodes ont montré que la méthode « Bookend » améliorerait le calcul des courbes de concentration tissulaire et des paramètres pharmacocinétiques ( $E.F_p$  et  $v_e$ ), avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour distinguer pathologie tumorale et bénigne mammaire. Néanmoins, cette étude n'est réalisée que sur 14 patientes. De plus, l'inconvénient majeur de cette technique est le temps d'acquisition important (10 min par séquences) car l'onde de radiofréquence est de type de saturation récupération adiabatique.

## 8.1 Principe général de mesure du $T_1$

Les cartographies  $T_1(0)$  permettent de calculer la valeur précise de la relaxation  $R_1$  de chaque voxel et la représente sous forme d'une image où la valeur de chaque voxel correspond aux valeurs du  $T_1$  ou  $R_1$ . Le temps de relaxation longitudinale  $T_1$  est défini par l'équation de Bloch, en l'absence de toute onde de radiofréquence (RF) selon l'équation suivante:

$$\frac{dM_Z(t)}{dt} = \frac{M_0 - M_Z(t)}{T_1} \quad 8-5$$

Où  $M_Z$  est la magnétisation longitudinale,  $\frac{dM_Z(t)}{dt}$  la dérivée de la magnétisation dans le temps et  $M_0$  la magnétisation initiale à l'équilibre. C'est une approche exponentielle de la magnétisation longitudinale, dont il est possible de suivre l'expression après chaque impulsion. Après une onde RF dont l'angle de bascule ( $\alpha$ ) est de valeur  $\theta$ , la solution est :

$$M_Z(t) = M_0 + (M_0(0^+) - M_0)e^{-t/T_1} \quad 8-6$$

avec 
$$M_Z(0^+) = M_Z(0^-) \cos \theta \quad 8-7$$

où  $M_Z(0^+)$  et  $M_Z(0^-)$  sont les valeurs de  $M_Z$  juste avant et après de l'application de l'onde RF. Pour une application répétée d'ondes RF distante d'un intervalle TR, la magnétisation longitudinale  $M_Z(TR)$  est égale à  $M_Z(0^-)$ . La solution à l'état d'équilibre (c'est à dire après au moins 5 répétitions de l'onde RF) pour  $M_Z(0^-)$  est :

$$M_Z(0^-) = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos \theta e^{-TR/T_1}} \quad 8-8$$

Le signal est également proportionnel à la magnétisation transversale  $M_{xy}(t)$ , tel que :

$$M_{xy}(t) = M_Z(0^-) \sin \theta = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos \theta e^{-TR/T_1}} \sin \theta \quad 8-9$$

Il est alors possible de mesurer avec précision la valeur du  $T_1$  de chaque voxel d'une image, si on connaît l'équation qui modélise le signal et les paramètres de la séquence. Les méthodes de calcul du  $T_1$  décrites sont nombreuses et dépendent de la séquence utilisée. Le  $T_1$  peut être, calculé seul ou associé à d'autres paramètres tels que le  $B_1$ , le  $T_2$ ... Les quatre principales approches sont l'utilisation de séquence en inversion récupération (IR), en saturation récupération (SR), en écho de gradient (EG) et les autres qui utilisent par exemple des séquences de type Look-Locker (LL)(138). Il a été montré que les séquences en IR et LL sont les plus précises (182). Néanmoins, l'émergence récente de nouvelles techniques DESPOT1 (Driven Equilibrium Single-Pulse Observation of  $T_1$ ) semblent être plus performantes mais également très longues (183).

## 8.2 Séquence en inversion récupération

Les séquences en IR ont été les premières techniques utilisées pour calculer le  $T_1$  (52, 182, 184). Elles utilisent un module de deux ondes RF séparées par un temps d'inversion TI. L'angle de bascule de la première impulsion est de  $\theta_1 = 180^\circ$  et l'angle de la seconde impulsion est  $\theta_2 = 90^\circ$ . La magnétisation longitudinale juste avant la seconde impulsion  $M_Z(2^-)$  est donnée par l'équation suivante:

$$M_Z(2^-) = M_0 (1 - 2e^{-TI/T_1} - e^{-TR/T_1}) \quad 8-10$$



En maintenant un TR fixe et en faisant varier le TI, il est donc possible d'avoir une courbe de signal qui est ajustée par cette équation. Les séquences en IR font office de gold standard car elles sont les plus précises (182). Elles permettent de réduire les inhomogénéités de champs  $T_1$  et les imperfections du profil de coupe, grâce à l'application d'une onde d'inversion à  $180^\circ$  avant l'onde RF excitatrice de  $90^\circ$ . Leur inconvénient est d'être chronophage, à cause de la nécessité d'attendre entre chaque impulsion de  $180^\circ$  une durée de 5 fois le  $T_1$ . Les séquences en IR rapides ne respectent pas cette règle, ce qui permet de gagner du temps (208, 209). Même s'il est possible de réduire le temps d'acquisition, celui-ci reste important. Par exemple, 6mn environ pour 12 coupes de 4mm toute les 4mm, pour des séquences TESO-IRFSE (Time-Efficient Slice Ordering) (185). Il existe d'autres techniques pour accélérer le temps d'acquisition, comme l'utilisation d'un module EPI (Echo Planar), RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) ou FLASH (Fast Low Angle Shot) (93, 186). Les séquences IR-EPI et MS-IR-EPI (multislice) n'ont pas d'effet sur la magnétisation longitudinale mais les artéfacts habituels du module EPI (images floues, distorsions, faible RS) dégradent la qualité des images et des mesures (186). L'utilisation d'une séquence SE rapide telle que la séquence RARE nécessitent de prendre en compte les effets de l'impulsion de refocalisation de  $180^\circ$  sur la magnétisation longitudinale. De plus, son utilisation reste limitée en raison de l'énergie importante déposée dans les tissus (138). Les séquences en EG avec une pré-impulsion d'IR sont pondérées en  $T_1$  et sont plus rapides que les séquences SE. Elle permettent d'acquérir une carte  $T_1$  en 4 minutes avec une erreur estimée à 4% (149). Néanmoins, l'utilisation de séquence en EG de type FLASH doit être évitée car la magnétisation longitudinale est perturbée par l'utilisation de petits angles de bascule (138).

### 8.3 Séquence en saturation récupération

L'application répétée d'ondes RF de  $90^\circ$ , souvent avec un module SE, transforme l'équation 8-9 en :

$$M_{xy}(t) = (1 - e^{-TR/T_1}) \quad 8-11$$

Le  $T_1$  est alors calculé à partir du signal de plusieurs acquisition de la même séquence en SR dont on fait varier le TR (187, 188). L'utilisation de deux TR différents, permet de déterminer le  $T_1$  à partir du rapport des signaux. Le choix des TR conditionne la précision et elle est maximale lorsque le premier TR est proche du  $T_1$  du tissu et lorsque le second TR est trois fois plus grand que le  $T_1$  du tissu. L'utilisation de trois TR améliore l'exactitude de mesure, cela permet de construire une courbe de signal qui est ajustée par l'équation 8-11 pour déterminer le  $T_1$ . Comparée aux autres techniques, elle est moins efficace et reste chronophage (138, 189). Mais, elle est particulièrement bien adaptée à l'imagerie avec synchronisation où le TR n'est pas connu (190).

## 8.4 Séquence en Echo de Gradient avec destruction de l'aimantation transversale

L'utilisation de séquences SGE 3D avec différents angles de bascules est la technique la plus répandue pour obtenir rapidement une cartographie  $T_1$ . En effet, le raccourcissement du TR, permet de diminuer le temps d'acquisition sans pour autant pénaliser le SNR, qui reste supérieur aux autres séquences (93). On obtient alors une série de n volumes (n est le nombre d'angle de bascule), chacun avec un angle de bascule différent. Pour chaque voxel, on obtient un groupe de n intensités de signal différentes, à partir desquelles une courbe est construite (Figure 8-1). Cette dernière est alors ajustée par l'équation du signal dédié pour les séquences SGE pour calculer les inconnues  $S_0$  et  $T_1$ :

$$S = S_0 * \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos(\alpha) * e^{-TR/T_1}} \quad 8-12$$

Où  $S_0$  est considéré comme constant.

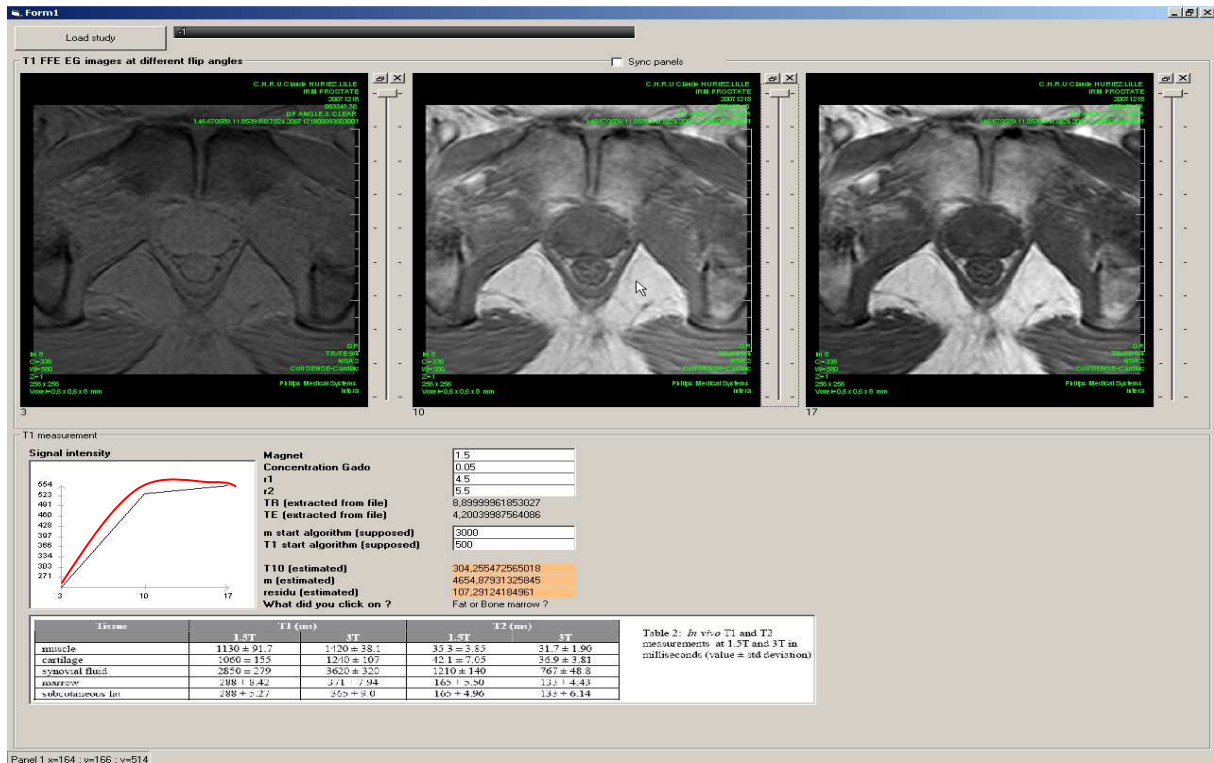
Plus le nombre d'angle de bascule est important, plus le temps d'acquisition est prolongé, le calcul complexe et la cartographie précise. Il a été montré que l'utilisation de deux angles de bascules diminue le temps d'acquisition et simplifie le calcul mais dégrade la précision des résultats, même en optimisant au maximum les paramètres (191). Néanmoins, dans le cas où les valeurs recherchées sont proches l'une de l'autre, deux angles de bascules suffisent (138). Si par contre le tissu est hétérogène avec une gamme de  $T_1$  large, l'utilisation de trois angles de bascules est un bon compromis, l'erreur de mesure y est de moins de 5% et le temps d'acquisition est généralement inférieure à la minute pour les trois angles de bascule (192-194).

Cette méthode, comme beaucoup d'autres, est altérée par la dispersion de l'angle de bascule, amenant à des erreurs de mesure du  $T_1$  (187). Il ne faut donc jamais faire l'hypothèse que la valeur nominale de l'angle de bascule (déterminée lors de l'acquisition) et la valeur réelle sont identiques. En effet,  $\alpha$  varie dans la coupe (plan xy) à cause des inhomogénéités du champ  $B_1$  et à travers la coupe (axe z) à cause des imperfections du profil de coupe (189).

Plusieurs approches existent pour corriger ou prendre en compte la variation de  $\alpha$ . Le plus simple est d'acquérir les images en 3D, ce qui réduit les imperfections du profil de coupe et de corriger la variation de  $\alpha$  dans la coupe, par l'acquisition d'une cartographie  $B_1$  (189, 195, 196). Sinon d'autres méthodes existent :

- la première est d'utiliser  $\alpha$  comme un paramètre inconnu et de calculer sa valeur en même temps que le  $T_1$  par ajustement mais l'incertitude de mesure augmente avec cette méthode (138) ;
- la deuxième est de calculer la variation de l'angle de bascule et de la corriger, cela peut être réalisée avec des acquisitions en IR durant lesquelles des angles de bascules croissants sont appliqués proche du TI(138) ;

- la troisième est de résoudre le problème à la source en utilisant une onde RF idéale de type adiabatique, moins sensible à la puissance de l'onde RF. Cela permet d'avoir un champ  $B_1$  plus homogène et un meilleur profil de coupe, notamment pour les séquences sans module d'IR (138).



**Figure 8-1 :** capture d'écran d'un logiciel développée au sein de l'unité U703, permettant de calculer la carte  $T_{10}$  en DCE-MRI de la prostate, à partir de trois séquences en écho de gradient  $T_1$  avec trois angles de bascules différents (3, 10 et 17°). En haut, sont représentées, les trois images acquises avec un angle de 3 à droite, de 10° au milieu et de 17° à gauche. En bas à droite, en noire est représentée la courbe reconstituée pour trois angle de bascule et en rouge la courbe d'ajustement de l'équation 8-12 .

## 8.5 Autres

La technique DESPOT calcule le  $T_1$  en utilisant la méthode des angles de bascules multiples avec des séquences SGE, dont l'erreur est estimée à 7%. Il a été montré, que si les angles de bascules sont optimisés, deux acquisitions seulement suffisent pour obtenir une bonne précision. La méthode implique également la réalisation d'une séquence SSFP (Steady State Free Precession) permettant de calculer la cartographie  $T_2$  (183, 197). La version mcDEPOST (multicomponent) permet de prendre en compte les inhomogénéités des champs  $B_0$  et  $B_1$  et d'améliorer le calcul des cartes  $T_1$  et  $T_2$  au prix d'une augmentation significative du temps d'acquisition (189).

Les séquences Look-Locker permettent l'acquisition d'une carte  $T_1$  de très bonne qualité, similaire à celle en IR (182, 189). Le principe est d'appliquer une série de gradients de lecture de petit angle lors de la récupération de la magnétisation après une onde d'inversion. Diverse variantes existent, en 2D ou 3D, avec un module EPI (186) ou FLASH(184, 186) permettant d'accélérer la séquence (138). La durée d'acquisition est

supérieure aux séquences SGE mais reste inférieure à 10 minutes. L'un des avantages est qu'il est possible de calculer en même temps la cartographie du champ magnétique statique et de l'angle de bascule si celui est considéré comme inconnu (198).

## 9 Fonction d'entrée artérielle

L'AIF est l'acronyme de « arterial input function » traduit par fonction d'entrée artérielle. Il est recommandé d'utiliser ce terme uniquement lorsqu'on fait référence à la concentration artérielle totale du PdC dans le vaisseau alimentant le tissu étudié  $C_b(t)$ . Elle permet de déterminer la concentration plasmatique artérielle  $C_a(t)$ , telle que  $C_a(t) = C_b(t) / (1 - H_{ct})$ . L'AIF et  $C_a(t)$  sont également à différencier de la concentration du Gd dans le compartiment plasmatique qui échange directement avec l'EES. Les plus part des théories cinétiques supposent que  $C_a(t) \cong C_p(t)$ , alors que la forme de  $C_p(t)$  est différente avec un pic moins prononcé et décalé par rapport à  $C_a(t)$ , témoignant de la dispersion et du retard du bolus secondaire à son passage dans le réseau vasculaire (127, 199, 200). L'AIF est le reflet direct de l'état hémodynamique du patient, elle influe directement sur les courbes de rehaussement tissulaire  $C_t(t)$  et est indispensable dans le processus de quantification (201). Néanmoins, sa mesure reste un véritable challenge, diverses techniques ont été décrites. Une mauvaise estimation introduit des erreurs dans le calcul des paramètres. Même s'ils sont intriqués, deux aspects de l'AIF sont à prendre en compte ; la façon de récupérer les courbes  $C_a(t)$  à partir des données et la modélisation mathématique de ces courbes.

### 9.1 Détermination de l'AIF

#### 9.1.1 Standard ou dérivée d'un groupe

Compte tenu des difficultés techniques pour mesurer directement l'AIF à partir des images, il a été proposé d'utiliser une AIF standard, utilisable chez tous les patients. Cette AIF peut être empirique (202) ou dérivée de la moyenne des AIF individuelles mesurées dans un groupe de patients telle que :

- la forme bi exponentielle décroissante de Weinmann et al (54), reprise par Tofts et al (52, 54) en 1991, qui est la moyenne des courbes de décroissance de la concentration plasmatique du DTPA-Gd échantillonnées par prélèvements artériels itératifs chez 20 sujets sains;
- celle proposée par Parker et al (203), qui est la moyenne des AIF de 23 patients atteints de cancers abdomino-pelviens, où  $C_b(t)$  est mesurée soit au niveau de l'aorte descendante soit au niveau des artères iliaques, permettant de réaliser une moyenne de 67 courbes, modélisées par deux gaussiennes modulées par une exponentielle et une fonction sigmoïde. D'autres modélisations existent, nous les verrons plus loin (204, 205).

Du point de vue théorique, l'AIF standard est peu satisfaisante car l'hémodynamique de chaque patient est singulière et devrait être prise en compte pour obtenir les paramètres pharmacocinétiques les plus précis. Néanmoins, c'est une méthode d'utilisation simple qui évite toutes les erreurs de mesures liées à la mesure directe de l'AIF. De plus, quelques études (limitées en nombre de patients) ont montré une bonne corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques  $k_{trans}$  et  $v_p$ , obtenus avec une AIF individuelle et ceux obtenus avec une AIF moyenne (206). Alors que d'autres ont montré que la variabilité entre AIF moyenne et individuelle pouvait être importante et induire des inexactitudes dans le calcul des paramètres (205, 207). Mais, les paramètres calculés à partir d'une AIF moyenne sont plus reproductibles pour des données à basse résolution temporelle et leur répétabilité est meilleure qu'avec certaines autres méthodes, c'est pour cela qu'elle est recommandée lorsque l'AIF individuelle est difficilement mesurable (2).

### 9.1.2 Mesure Directe

La mesure directe de l'AIF, consiste à échantillonner le signal dans le vaisseau vascularisant le tissu d'intérêt et à le transformer en une courbe  $C_b(t)$ . C'est théoriquement la meilleure méthode. Néanmoins, elle reste difficile en raison des difficultés techniques à échantillonner correctement un signal issu d'une petite structure en mouvement, dont la variation est très importante et très rapide.

La première des contraintes est évidemment d'avoir vaisseau dans le champ de vue. L'injection en bolus a pour but d'avoir une AIF la plus courte possible avec une montée en concentration la plus rapide, ce qui nécessite un échantillonnage à haute résolution temporelle (102, 146). De plus, la séquence doit être capable d'encoder de grandes variations de concentration du Gd, sans perte de sensibilité, notamment à haute concentration où des effets de saturation du signal existent souvent. A ces concentrations élevées, la baisse de signal liés à l'effet  $T_2^*$  devient problématique (208). Pour la minimiser, le temps d'écho doit être le plus petit possible, sinon il est possible de l'intégrer dans le calcul des courbes  $C_b(t)$  grâce à une acquisition multiécho (86). Les effets de flux et les inhomogénéités du champ  $B_1$  sont responsables d'erreurs dans le calcul de la cartographie  $T_1(0)$  et d'une surestimation des courbes  $C_b(t)$ . L'utilisation de séquence 3D et l'optimisation de l'angle de bascule permet de les atténuer (58, 147, 209, 210). Il a été montré que la prise en compte des effets de flux dans la mesure directe de l'AIF, améliorerait significativement le calcul des paramètres (211, 212).

Le choix du vaisseau et sa position dans l'image sont capitales, en raison d'une plus grande importance des effets de flux et des inhomogénéités du champ  $B_1$  en périphérie de l'image. De plus, la position dans le volume est également importante, il est conseillé de ne pas tenir des premières coupes pour atténuer les effets de flux. Robert et al (147), en utilisant des séquences en EG 3D, a montré que si le vaisseau servant à mesurer l'AIF était situé en bordure de l'image, les paramètres pharmacocinétiques étaient sous-estimés de plus de 90%. Alors que s'il était situé au centre de l'image, les erreurs étaient minimales. Ils ont également montré que l'utilisation d'un  $T_1(0)$  arbitraire ne corrigeait pas les erreurs liés aux effets de flux et aux imperfections du profil de coupe. Bien au contraire, l'AIF était sous-estimée et les paramètres pharmacocinétiques surestimés de plus de 500%. Chen et al (213) ont quand à eux

montré que la taille du vaisseau devait être la plus grande possible afin de diminuer les effets de volume partiel, d'autant plus que le SNR est généralement faible dans les vaisseaux, à cause des effets de flux et des artéfacts de battements (147).

L'AIF [ $C_b(t)$ ] permet de déterminer les courbes  $C_a(t)$  et  $C_p(t)$ , leurs formes sont différentes avec un pic moins haut et une base plus large et décalé dans le temps témoignant respectivement de la dispersion et du retard du bolus du PdC secondaire à son passage dans le réseau vasculaire. Le retard du bolus peut être pris en compte facilement, alors qu'il n'existe pas de méthodes pour modéliser la dispersion du bolus dans le lit capillaire (127, 199, 200).

Pour s'affranchir des problèmes techniques liés aux hautes concentrations en Gd, il a été proposée des mesurer l'AIF avec un pré-bolus (69, 147). Le principe est de réaliser une acquisition dédiée à la mesure de l'AIF, généralement en 2D pour diminuer au maximum la RT et en injectant une faible dose de Gd pour d'éviter les effets de saturation du signal et l'effet  $T_2^*$ . La séquence de perfusion habituelle est réalisée secondairement avec le Gd restant, en ayant pris soin de laisser un certains temps entre les deux acquisitions car il a été montré que le pré-bolus pouvait fausser le calcul des paramètres (147). Roberts et al (147) ont montré que la technique du pré bolus améliorerait la quantification des paramètres lorsque la RT de l'imagerie de perfusion était supérieure à 9s. Zheng et al (190) ont quand à eux proposé une technique de pré bolus permettant en plus de s'affranchir des artéfacts de flux. Cela consistait en la réalisation d'une séquence de pré bolus mono-coupe 2D dont la RT était inférieure à 1s, acquise avec synchronisation cardiaque pendant la phase de diastole.

Compte tenu de la complexité pour mesurer directement l'AIF en DCE-MRI, il a été proposé de la mesurer en DCE-CT où la relation entre signal et concentration est linéaire, la RT inférieure à la demi-seconde et la résolution spatiale excellente(214). Néanmoins, l'irradiation est non négligeable et le délai séparant l'acquisition de l'AIF au scanner et la séquence de perfusion en DCE-IRM est problématique car l'AIF peut se modifier.

En DCE-MRI, les techniques de mesure de l'AIF se base habituellement sur l'amplitude du signal, une autre possibilité consiste à utiliser la phase du signal (215, 216). Les séquences de DCE-MRI ne sont pas modifiées. Les avantages par rapport aux techniques traditionnelles sont multiples. Tout d'abord la phase est directement proportionnelle à la concentration du Gd ce qui évite la relation signal-concentration non linéaire habituelle. De plus, c'est une méthode relativement insensible aux inhomogénéités du champ  $B_1$ , aux effets de flux et aux effets de susceptibilité  $T_2^*$ . Il a été montré que son utilisation améliorerait la répétabilité des mesures de  $k_{trans}$  et d'autres ont montré qu'il existait une bonne concordance entre les valeurs  $k_{trans}$  du tissu prostatique calculées avec une AIF de phase et une AIF mesurée en scanner (217-219).

La mesure directe de l'AIF peut être réalisée manuellement, l'opérateur place une ROI dans le vaisseau de son choix, la moyenne ou la médiane des signaux est alors utilisée comme AIF. Cette méthode peut amener à un manque de reproductibilité des mesures et de calculs des paramètres. Des méthodes semi automatisées ou automatisés ont donc été développées, permettant ainsi de diminuer la variabilité inter et intraopérateur. Différentes techniques existent, en 2D (203) ou en 3D (220), la plupart détermine l'AIF en analysant les

caractéristiques des courbes des voxel du vaisseau : temps d'arrivée au pic, amplitude du pic, raideur de la pente, initiale, la largeur du pic...(203, 220, 221)

### 9.1.3 Mesure indirecte par région de référence avec ou sans déconvolution à l'aveugle :

Une autre technique est d'extraire l'AIF non plus à partir du signal d'un vaisseau mais à partir d'un tissu qui est défini comme région de référence. L'AIF est donc déterminée indirectement à partir du signal d'un tissu de référence (RR – Région de Référence) en présupposant que le tissu de référence et le tissu d'intérêt (TOI pour Tissue of Interest) obéissent au même modèle, que les paramètres  $k_{trans}RR$  et  $v_e RR$  sont « normaux » et connus et que l'AIF est la même pour les deux tissu. En pratique, à partir du signal d'un tissu « sain », on détermine l'AIF en introduisant dans l'équation modélisant la concentration tissulaire du PdC des valeurs normales (extraites de la littérature) pour les paramètres  $k_{trans}$  et  $v_e$ . Il est possible d'utiliser une, deux ou plusieurs RR à partir desquels une AIF commune est extraite, puis réintroduite pour calculer les paramètres du TOI. Le modèle pharmacocinétique utilisé avec ce type d'approche que l'on retrouve le plus dans la littérature est celui de Tofts et Kermode (1, 52). Ces techniques ont montré une bonne reproductibilité (130, 179), une bonne répétabilité (222) et bonne corrélation avec les mesures directes (223, 224). Elles nécessitent une résolution temporelle inférieure à celle nécessaire pour effectuer une mesure directe (225). Néanmoins, elles ne fournissent pas l'AIF du TOI mais une approximation locale ou régionale.

La première méthode décrite utilise le muscle **comme région unique de référence** et le considère comme « normal » (223). Les différentes hypothèses ne sont pas réalistes (61) et la reproductibilité reste faible (179). En effet, présupposer de la normalité d'un tissu en lui imputant des valeurs de  $k_{trans}$  et  $v_e$  obtenues dans la littérature (223) restent un point plus que discutable tout comme présupposer que le tissu de référence et le tissu d'intérêt ont la même AIF. Cela signifie en effet, que les deux tissus soient vascularisés par la même artère et que leur lit vasculaire possède les mêmes caractéristiques en termes de dispersion et de retard par rapport au bolus. Voici un exemple de modélisation avec une région de référence, appliqué au modèle de Tofts (52) :

$$C_t(t) = k_{trans}C_p(t) \otimes e^{-k_{ep}t} \quad 9-1$$

$$C_t(t) = Dk_{trans} \sum_{i=1}^2 a_i \frac{e^{-mit} - e^{-k_{ep}t}}{mi - k_{ep}t} \quad 9-2$$

pour le tissu  
RR

$$C_t(t)RR = Dk_{trans}RR \sum_{i=1}^2 a_i \frac{e^{-mit} - e^{-k_{ep}RRt}}{mi - k_{ep}RRt} \quad 9-3$$

pour le  
TOI

$$C_t(t)TOI = Dk_{trans}TOI \sum_{i=1}^2 ai \frac{e^{-mit} - e^{-k_{ep}TOIt}}{mi - k_{ep}TOIt} \quad 9-4$$

Si on prend l'équation 9-3 de la RR, qu'on y injecte des valeurs reprises de la littérature pour  $k_{trans}RR$  et  $v_eRR$  (226), on peut alors déduire les paramètres  $ai$  et  $mi$  caractérisant l'AIF de la RR. Comme il est supposé que l'AIF est la même dans le tissu de référence et dans le tissu d'étude, il suffit de réintroduire les paramètres  $ai$  et  $mi$  dans l'équation 9-4 pour en déduire  $k_{trans}TOI$  et  $k_{ep}TOI$ .

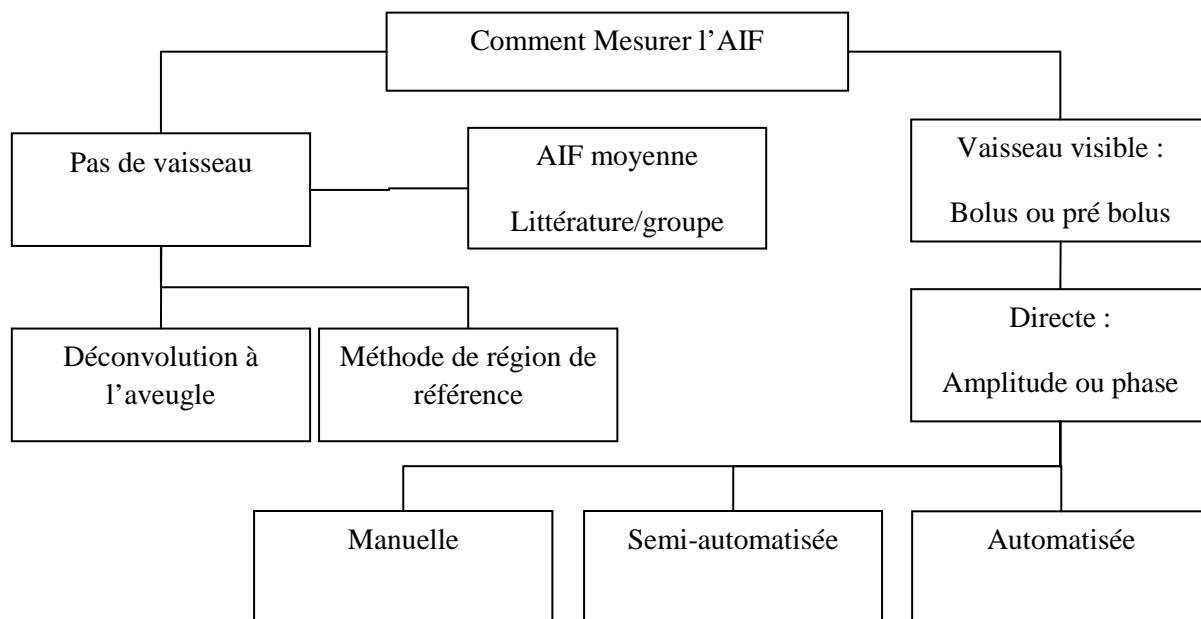
Les autres méthodes utilisent **deux régions de références** (131, 227) ou **plusieurs régions de référence** (224). Néanmoins, la méthode à deux tissus de référence ne peut être utilisée que dans les modèles pharmacocinétique qui exclue le volume plasmatique  $v_p$  (131, 168). On peut alors se servir de la moyenne ou de la médiane des AIF issues des régions de références.

Plus récemment, **des algorithmes de déconvolution à l'aveugle** basés sur l'approche par région de référence ont été développés. Ils permettent de fournir simultanément l'AIF et les paramètres pharmacocinétiques du tissu d'intérêt. Il n'est plus utile de sélectionner de région de référence ou de reprendre des valeurs de  $k_{trans}RR$ ,  $v_eRR$ . La déconvolution à l'aveugle est contrainte grâce à une modélisation conjointe des courbes de concentration tissulaire du PdC et de l'AIF. Ces méthodes nécessitent des ressources informatiques importantes et prennent beaucoup de temps. Les études de simulations ont montré que l'AIF et les paramètres étaient précis et non biaisés (129, 131).

## 9.2 Modélisation

L'une des premières modélisations de l'AIF, faite par Weinmann (54) utilise une forme bi-exponentielle décroissante (Cf. équation 4-25), reprise par Tofts et Kermode (52). Cette forme néglige totalement la phase ascendante du bolus et ne modélise que la phase descendante. Orton et al (204) ont comparé trois différentes formes d'AIF (exponentielle, fonction gamma et cosinus) et ses conséquences sur les paramètres estimés et ont montré qu'en fonction du modèle pharmacocinétique utilisé, les résultats variaient. Si la contribution au signal de la composante plasmatique était ignorée, il n'existait pas de différence significative entre ces trois formes. Néanmoins, si on prenait en compte la composante vasculaire, plus celle-ci était importante, plus les biais l'étaient aussi. D'autres modélisations plus compliquées ont été développées telles que la forme fonctionnelle à paramètres flexibles (228) ou encore le modèle à minimisation alternative (129) qui semble donner de meilleurs résultats. Le choix de la forme de l'AIF dépend également de la résolution temporelle, la forme bi exponentielle de Weinmann est suffisante à faible RT, sinon si à haute RT avec un premier passage du bolus échantillonné avec exactitude des modèles plus complexes peuvent être utilisés.





**Figure 9-1 :** schéma résumant les différentes possibilités pour déterminer l'AIF en fonction de la présence ou non d'un vaisseau dans l'image.

## 10 Conclusion

L'analyse quantitative est un processus complexe, qui doit être réalisé avec attention. La précision et l'exactitude des paramètres calculés peuvent être altérées à chaque étape. Compte tenu de la variabilité des méthodes disponibles, il est difficile de comparer les résultats des différentes études, notamment en cas d'évaluation de nouveaux traitements. Des recommandations ont été publiées par un comité d'expert international concernant l'analyse quantitative dans les études précliniques d'évaluation de nouvelles molécules (2). A l'heure actuelle l'utilisation des paramètres pharmacocinétiques en routine clinique reste difficile et non validée. D'autant plus que peu d'outils sont disponibles (Cf. Annexe 12.8). Néanmoins, la quantification en DCE-MRI reste une technique séduisante pour l'évaluation de l'angiogénèse et les progrès à venir, ainsi que les efforts de standardisation pourront probablement l'amener à s'imposer comme outil de suivi et d'évaluation pronostic en oncologie.

## 11 Bibliographie

1. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Sep;10(3):223-32.
2. Leach MO, Morgan B, Tofts PS, Buckley DL, Huang W, Horsfield MA, et al. Imaging vascular function for early stage clinical trials using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2012 Jul;22(7):1451-64.
3. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, et al. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer*. 2005 May 9;92(9):1599-610.
4. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res*. 2001 Feb 16;49(3):507-21.
5. Pradel C, Siauve N, Bruneteau G, Clement O, de Bazelaire C, Frouin F, et al. Reduced capillary perfusion and permeability in human tumour xenografts treated with the VEGF signalling inhibitor ZD4190: an in vivo assessment using dynamic MR imaging and macromolecular contrast media. *Magn Reson Imaging*. 2003 Oct;21(8):845-51.
6. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995 Jan;1(1):27-31.
7. Folkman J, Hanahan D. Switch to the angiogenic phenotype during tumorigenesis. *Princess Takamatsu Symp*. 1991;22:339-47.
8. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999 Aug 6;85(3):221-8.
9. Folkins C, Shaked Y, Man S, Tang T, Lee CR, Zhu Z, et al. Glioma tumor stem-like cells promote tumor angiogenesis and vasculogenesis via vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1. *Cancer Res*. 2009 Sep 15;69(18):7243-51.
10. Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol*. 1999 Sep;155(3):739-52.
11. Butler JM, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb;10(2):138-46.
12. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med*. 2001 Nov;7(11):1194-201.
13. Yao XH, Ping YF, Bian XW. Contribution of cancer stem cells to tumor vasculogenic mimicry. *Protein Cell*. 2011 Apr;2(4):266-72.
14. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011 May 19;473(7347):298-307.
15. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*. 2002 Dec;29(6 Suppl 16):15-8.
16. Pang RW, Poon RT. Clinical implications of angiogenesis in cancers. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(2):97-108.
17. Du R, Lu KV, Petritsch C, Liu P, Ganss R, Passegue E, et al. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion. *Cancer Cell*. 2008 Mar;13(3):206-20.
18. Hellberg C, Ostman A, Heldin CH. PDGF and vessel maturation. *Recent Results Cancer Res*. 2010;180:103-14.
19. Franco OE, Shaw AK, Strand DW, Hayward SW. Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2010 Feb;21(1):33-9.

20. Xing F, Saidou J, Watabe K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. *Front Biosci*. 2010;15:166-79.
21. Sund M, Hamano Y, Sugimoto H, Sudhakar A, Soubasakos M, Yerramalla U, et al. Function of endogenous inhibitors of angiogenesis as endothelium-specific tumor suppressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 22;102(8):2934-9.
22. Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med*. 2011;17(11):1359-70.
23. Weis SM, Cheresh DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature*. 2005 Sep 22;437(7058):497-504.
24. Dewhirst MW, Tso CY, Oliver R, Gustafson CS, Secomb TW, Gross JF. Morphologic and hemodynamic comparison of tumor and healing normal tissue microvasculature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Jul;17(1):91-9.
25. Pallares J, Rojo F, Iriarte J, Morote J, Armadans LI, de Torres I. Study of microvessel density and the expression of the angiogenic factors VEGF, bFGF and the receptors Flt-1 and FLK-1 in benign, premalignant and malignant prostate tissues. *Histol Histopathol*. 2006 Aug;21(8):857-65.
26. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990 Jan 3;82(1):4-6.
27. Less JR, Skalak TC, Sevick EM, Jain RK. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. *Cancer Res*. 1991 Jan 1;51(1):265-73.
28. Liotta LA, Kleinerman J, Saidel GM. Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implantation. *Cancer Res*. 1974 May;34(5):997-1004.
29. Dvorak HF, Nagy JA, Dvorak JT, Dvorak AM. Identification and characterization of the blood vessels of solid tumors that are leaky to circulating macromolecules. *Am J Pathol*. 1988 Oct;133(1):95-109.
30. Ali IU, Senger DR, Smith LE. Angiogenesis as a potential biomarker in prostate cancer chemoprevention trials. *Urology*. 2001 Apr;57(4 Suppl 1):143-7.
31. Niu G, Chen X. PET Imaging of Angiogenesis. *PET Clin*. 2009 Jan 1;4(1):17-38.
32. Taverna G, Grizzi F, Colombo P, Graziotti PP. Microvessel density estimate: friend or foe in the light of prostate vascular system complexity? *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):405-6.
33. Nico B, Benagiano V, Mangieri D, Maruotti N, Vacca A, Ribatti D. Evaluation of microvascular density in tumors: pro and contra. *Histol Histopathol*. 2008 May;23(5):601-7.
34. Barrett T, Brechbiel M, Bernardo M, Choyke PL. MRI of tumor angiogenesis. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Aug;26(2):235-49.
35. Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E, Sharir S, Neugut A, Benson M, et al. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome. *Urology*. 1999 Mar;53(3):542-7.
36. Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K, Steiner I, Schlomm T, Mirlacher M, et al. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol*. 2010 Dec;28(6):687-92.
37. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol*. 1993 Feb;24(2):220-6.
38. Rouviere O, Raudrant A, Ecochard R, Colin-Pangaud C, Pasquiou C, Bouvier R, et al. Characterization of time-enhancement curves of benign and malignant prostate tissue at dynamic MR imaging. *Eur Radiol*. 2003 May;13(5):931-42.
39. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clinical radiology*. 2000 Feb;55(2):99-109.
40. Patil V JG, Jensen JH. Robust quantification of contrast agent (CA) concentration with magnetic field correlation (MFC) imaging. *Magn Reson Imaging*. 2009;22(3):589-601.

41. Cuenod CA, Fournier L, Balvay D, Guinebretiere JM. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdom Imaging*. 2006 Mar-Apr;31(2):188-93.
42. Brix G, Bahner ML, Hoffmann U, Horvath A, Schreiber W. Regional blood flow, capillary permeability, and compartmental volumes: measurement with dynamic CT--initial experience. *Radiology*. 1999 Jan;210(1):269-76.
43. Cuenod C, Leconte I, Siauve N, Resten A, Dromain C, Poulet B, et al. Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology*. 2001 Feb;218(2):556-61.
44. Lee TY, Purdie TG, Stewart E. CT imaging of angiogenesis. *Q J Nucl Med*. 2003 Sep;47(3):171-87.
45. Padhani AR, Husband JE. Dynamic contrast-enhanced MRI studies in oncology with an emphasis on quantification, validation and human studies. *Clinical radiology*. 2001 Aug;56(8):607-20.
46. Buckley D RC, Parker G, Logue J, Hutchinson C. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging-initial experience. *radiology*. 2004;233:709-15.
47. Broumas AR, Pollard RE, Bloch SH, Wisner ER, Griffey S, Ferrara KW. Contrast-enhanced computed tomography and ultrasound for the evaluation of tumor blood flow. *Invest Radiol*. 2005 Mar;40(3):134-47.
48. Liu G, Rugo HS, Wilding G, McShane TM, Evelhoch JL, Ng C, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a pharmacodynamic measure of response after acute dosing of AG-013736, an oral angiogenesis inhibitor, in patients with advanced solid tumors: results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5464-73.
49. Morgan B, Thomas AL, Drevs J, Hennig J, Buchert M, Jivan A, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from two phase I studies. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3955-64.
50. Stevenson JP, Rosen M, Sun W, Gallagher M, Haller DG, Vaughn D, et al. Phase I trial of the antivascular agent combretastatin A4 phosphate on a 5-day schedule to patients with cancer: magnetic resonance imaging evidence for altered tumor blood flow. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(23):4428-38.
51. Buckley DL, Kerslake RW, Blackband SJ, Horsman A. Quantitative analysis of multi-slice Gd-DTPA enhanced dynamic MR images using an automated simplex minimization procedure. *Magn Reson Med*. 1994 Nov;32(5):646-51.
52. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991 Feb;17(2):357-67.
53. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1991 Jul-Aug;15(4):621-8.
54. Weinmann HJ, Laniado M, Mutzel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1984;16(2):167-72.
55. Sourbron S. Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol*. 2010 Dec;76(3):304-13.
56. Hamilton WF, Moore J.W, Kinsman J. M. , andSpurling R. G. . Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation time in man and a figure related to cardiac output. *Am J Physiol*. 1928;84(2):338-44.
57. Stewart GN. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol*. 1897 Nov 20;22(3):159-83.
58. Sourbron S, Heilmann M, Biffar A, Walczak C, Vautier J, Volk A, et al. Bolus-tracking MRI with a simultaneous T1- and T2\*-measurement. *Magn Reson Med*. 2009 Sep;62(3):672-81.

59. Brix G, Zwick S, Kiessling F, Griebel J. Pharmacokinetic analysis of tissue microcirculation using nested models: multimodel inference and parameter identifiability. *Medical physics*. 2009 Jul;36(7):2923-33.
60. Michaely H SS, Buettner C, Lodemann K-P, Reiser M, Schoenberg S. Temporal constraints in renal perfusion imaging with a 2-compartment model. *Invest Radiol*. 2008;43:120-8.
61. Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR Biomed*. 2002 Apr;15(2):143-53.
62. Goh V HS, Hugill J-A, Gartner L, Bartram C. Quantitative colorectal cancer perfusion measurement using dynamic contrast-enhanced multidetector-row computed tomography: effect of acquisition time and implications for protocols. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:59-63.
63. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999 Apr;211(1):101-10.
64. Chen W, Giger ML, Bick U, Newstead GM. Automatic identification and classification of characteristic kinetic curves of breast lesions on DCE-MRI. *Medical physics*. 2006 Aug;33(8):2878-87.
65. Twellmann T, Lichte O, Nattkemper TW. An adaptive tissue characterization network for model-free visualization of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance image data. *IEEE Trans Med Imaging*. 2005 Oct;24(10):1256-66.
66. Puech P, Betrouni N, Viard R, Villers A, Leroy X, Lemaitre L. Prostate cancer computer-assisted diagnosis software using dynamic contrast-enhanced MRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:5567-70.
67. Puech P, Betrouni N, Makni N, Dewalle AS, Villers A, Lemaitre L. Computer-assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2009 Jan;4(1):1-10.
68. Hayton P, Brady M, Tarassenko L, Moore N. Analysis of dynamic MR breast images using a model of contrast enhancement. *Med Image Anal*. 1997 Apr;1(3):207-24.
69. Risse F SW, Kauczor H-U, Fink C. Dual-bolus approach to quantitative measurement of pulmonary perfusion by contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2004;24:1284-90.
70. Alonzi R, Taylor NJ, Stirling JJ, d'Arcy JA, Collins DJ, Saunders MI, et al. Reproducibility and correlation between quantitative and semiquantitative dynamic and intrinsic susceptibility-weighted MRI parameters in the benign and malignant human prostate. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Jul;32(1):155-64.
71. Padhani AR, Harvey CJ, Cosgrove DO. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Dec;2(12):596-607.
72. D Hoa AM, G Gahide, E Le Bars, P Taoural L' IRM pas à pas CAMPUS MEDICAL. 2007;PARIS:268.
73. B Kastler DV. *Comprendre L' IRM : Manuel d'auto-apprentissage*. ELSEVIER MASSON. 2006;Paris:370.
74. Buckley DL. Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI. *Magn Reson Med*. 2002 Mar;47(3):601-6.
75. Kershaw LE, Buckley DL. Precision in measurements of perfusion and microvascular permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2006 Nov;56(5):986-92.
76. Ahearn TS, Staff RT, Redpath TW, Semple SI. The use of the Levenberg-Marquardt curve-fitting algorithm in pharmacokinetic modelling of DCE-MRI data. *Phys Med Biol*. 2005 May 7;50(9):N85-92.
77. Zierler K. Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir. *Ann Biomed Eng*. 2000 Aug;28(8):836-48.
78. Zierler KL. A simplified explanation of the theory of indicator-dilution for measurement of fluid flow and volume and other distributive phenomena. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1958 Oct;103(4):199-217.

79. Kety SS, Schmidt CF. The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. *J Clin Invest.* 1948 Jul;27(4):476-83.
80. Renkin EM. Effects of blood flow on diffusion kinetics in isolated, perfused hindlegs of cats; a double circulation hypothesis. *Am J Physiol.* 1955 Oct;183(1):125-36.
81. Crone C. The Permeability of Capillaries in Various Organs as Determined by Use of the 'Indicator Diffusion' Method. *Acta Physiol Scand.* 1963 Aug;58:292-305.
82. Hering. Versuche, die Schnelligkeit des Blutlaufes und der Absonderung zu bestimmen. *Z Phys.* 1829;29(3):233-5.
83. Zierler KL. Effect of circulatory beds on tracer experiments, or noncompartmental analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 1963 May 10;108:106-16.
84. Brix G, Griebel J, Kiessling F, Wenz F. Tracer kinetic modelling of tumour angiogenesis based on dynamic contrast-enhanced CT and MRI measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Aug;37 Suppl 1:S30-51.
85. Koh TS, Bisdas S, Koh DM, Thng CH. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2011 Dec;34(6):1262-76.
86. Stephenson JL. Theory of the measurement of blood flow by the dilution of an indicator. *Bull Math Biophys.* 1948 Sep;10(3):117-21.
87. Perl W, Lassen NA, Effros RM. Matrix proof of flow, volume and mean transit time theorems for regional and compartmental systems. *Bull Math Biol.* 1975 Dec;37(6):573-88.
88. Materne R SA, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A, Horsmans Y, et al. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med.* 2002;47:135-42.
89. Kety SS. Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. *Am Heart J.* 1949 Sep;38(3):321-8.
90. Renkin EM. Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am J Physiol.* 1959 Dec;197:1205-10.
91. Johnson JA, Wilson TA. A model for capillary exchange. *Am J Physiol.* 1966 Jun;210(6):1299-303.
92. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1997 Jan-Feb;7(1):91-101.
93. Haacke EB, RW.; Thompson, MR.; Venkatesan,. *Resonance Imaging:Physical Principles and Sequence Design.* RMagnetic. 1999.
94. Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ. Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. *Magn Reson Med.* 1995 Apr;33(4):506-14.
95. Larsson HBW F-HT, Berg H, Rostrup E ET al. Myocardial perfusion modelling using MRI. *Magn Reson Med.* 1996;35:716-26.
96. St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998 Dec;18(12):1365-77.
97. Sourbron SP, Buckley DL. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magn Reson Med.* 2011 Mar 7.
98. Brix G, Kiessling F, Lucht R, Darai S, Wasser K, Delorme S, et al. Microcirculation and microvasculature in breast tumors: pharmacokinetic analysis of dynamic MR image series. *Magn Reson Med.* 2004 Aug;52(2):420-9.
99. Sourbron SP, Michaely HJ, Reiser MF, Schoenberg SO. MRI-measurement of perfusion and glomerular filtration in the human kidney with a separable compartment model. *Invest Radiol.* 2008 Jan;43(1):40-8.
100. Tofts PS, Steens SC, Cercignani M, Admiraal-Behloul F, Hofman PA, van Osch MJ, et al. Sources of variation in multi-centre brain MTR histogram studies: body-coil transmission eliminates inter-centre differences. *MAGMA.* 2006 Sep;19(4):209-22.

101. Buckley DL, Kershaw LE, Stanisiz GJ. Cellular-interstitial water exchange and its effect on the determination of contrast agent concentration in vivo: dynamic contrast-enhanced MRI of human internal obturator muscle. *Magn Reson Med.* 2008 Nov;60(5):1011-9.
102. Henderson E, Rutt BK, Lee TY. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magn Reson Imaging.* 1998 Nov;16(9):1057-73.
103. Donaldson SB, West CM, Davidson SE, Carrington BM, Hutchison G, Jones AP, et al. A comparison of tracer kinetic models for T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI: application in carcinoma of the cervix. *Magn Reson Med.* 2010 Mar;63(3):691-700.
104. Huang W, Li X, Morris EA, Tudorica LA, Seshan VE, Rooney WD, et al. The magnetic resonance shutter speed discriminates vascular properties of malignant and benign breast tumors in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 18;105(46):17943-8.
105. Heisen M, Fan X, Buurman J, van Riel NA, Karczmar GS, ter Haar Romeny BM. The influence of temporal resolution in determining pharmacokinetic parameters from DCE-MRI data. *Magn Reson Med.* 2010 Mar;63(3):811-6.
106. Kershaw LE, Cheng HL. Temporal resolution and SNR requirements for accurate DCE-MRI data analysis using the AATH model. *Magn Reson Med.* Dec;64(6):1772-80.
107. Naish JH, Kershaw LE, Buckley DL, Jackson A, Waterton JC, Parker GJ. Modeling of contrast agent kinetics in the lung using T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med.* 2009 Jun;61(6):1507-14.
108. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic Resonance Imaging for the Detection, Localisation, and Characterisation of Prostate Cancer: Recommendations from a European Consensus Meeting. *Eur Urol.* 2010 Dec 21.
109. Padhani AR, Leach MO. Antivascular cancer treatments: functional assessments by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging.* 2005 May-Jun;30(3):324-41.
110. Aerts HJ, van Riel NA, Backes WH. System identification theory in pharmacokinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI: influence of contrast injection. *Magn Reson Med.* 2008 May;59(5):1111-9.
111. Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Guckel F, Lorenz WJ. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1994 Dec;193(3):637-41.
112. Sakoglu U, Sood R. Cerebral blood flow estimation from perfusion-weighted MRI using FT-based MMSE filtering method. *Magn Reson Imaging.* 2008 Apr;26(3):313-22.
113. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med.* 1996 Nov;36(5):715-25.
114. Wirestam R, Andersson L, Ostergaard L, Bolling M, Aunola JP, Lindgren A, et al. Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. *Magn Reson Med.* 2000 May;43(5):691-700.
115. Murase K, Shinohara M, Yamazaki Y. Accuracy of deconvolution analysis based on singular value decomposition for quantification of cerebral blood flow using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol.* 2001 Dec;46(12):3147-59.
116. Gall P, Emerich P, Kjolby BF, Kellner E, Mader I, Kiselev VG. On the design of filters for Fourier and oSVD-based deconvolution in bolus tracking perfusion MRI. *MAGMA.* 2010 Jun;23(3):187-95.
117. Wu O, Ostergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magn Reson Med.* 2003 Jul;50(1):164-74.
118. Liu HL, Pu Y, Liu Y, Nickerson L, Andrews T, Fox PT, et al. Cerebral blood flow measurement by dynamic contrast MRI using singular value decomposition with an adaptive threshold. *Magn Reson Med.* 1999 Jul;42(1):167-72.
119. Sourbron S, Luypaert R, Van Schuerbeek P, Dujardin M, Stadnik T. Choice of the regularization parameter for perfusion quantification with MRI. *Phys Med Biol.* 2004 Jul 21;49(14):3307-24.

120. Sourbron S, Luypaert R, Morhard D, Seelos K, Reiser M, Peller M. Deconvolution of bolus-tracking data: a comparison of discretization methods. *Phys Med Biol*. 2007 Nov 21;52(22):6761-78.
121. Fan X, Karczmar GS. A new approach to analysis of the impulse response function (IRF) in dynamic contrast-enhanced MRI (DCEMRI): a simulation study. *Magn Reson Med*. 2009 Jul;62(1):229-39.
122. Schabel MC, Fluckiger JU, DiBella EV. A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. Simulations. *Phys Med Biol*. 2010 Aug 21;55(16):4783-806.
123. Schabel MC, Fluckiger JU, DiBella EV. A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. Simulations. *Phys Med Biol*. Aug 21;55(16):4783-806.
124. Gruner R, Taxt T. Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 2006 Apr;55(4):805-15.
125. Taxt T, Jirik R, Rygh CB, Gruner R, Bartos M, Andersen E, et al. Single-Channel Blind Estimation of Arterial Input Function and Tissue Impulse Response in DCE-MRI. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012 Apr;59(4):1012-21.
126. Riabkov DY, Di Bella EV. Blind identification of the kinetic parameters in three-compartment models. *Phys Med Biol*. 2004 Mar 7;49(5):639-64.
127. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med*. 2000 Sep;44(3):466-73.
128. Koh DM, Scurr E, Collins DJ, Pirgon A, Kanber B, Karanjia N, et al. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2006 Sep;16(9):1898-905.
129. Fluckiger JU, Schabel MC, Dibella EV. Model-based blind estimation of kinetic parameters in dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI. *Magn Reson Med*. 2009 Dec;62(6):1477-86.
130. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Oto A, Zamora M, Stadler WM. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis. *Magn Reson Med*. 2009 Apr;61(4):851-9.
131. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: fundamental concepts and simulations. *Magn Reson Med*. 2004 Nov;52(5):1110-7.
132. Hermoye L AL, Lemmerling P, Peeters F, Jamar F, Gianello P, et al. Calculation of the renal perfusion and glomerular filtration rate from the renal impulse response obtained with MRI. *Magn Reson Med*. 2004;51:1017-25.
133. Jerosch-Herold M WN, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Medical physics*. 1998;25:73-84.
134. Mouridsen K FK, Hjort N, Gyldensted L, Stergaard LO, Kiebel S. Bayesian estimation of cerebral perfusion using a physiological model of microvasculature. *Neuroimage*. 2006;33:570-9.
135. Larsson H HA, Berg H, Rostrup E, Haraldseth O. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:754-62.
136. Dujardin M SS, Luypaert R, Verbeelen D, Stadnik T. Quantification of renal perfusion and function on a voxel-by-voxel basis: a feasibility study. *Magn Reson Med*. 2005;54:841-9.
137. Parker GJ, Suckling J, Tanner SF, Padhani AR, Revell PB, Husband JE, et al. Probing tumor microvasculature by measurement, analysis and display of contrast agent uptake kinetics. *J Magn Reson Imaging*. 1997 May-Jun;7(3):564-74.
138. Tofts PS. T1-weighted DCE-MRI. *Quantitative MRI of the Brain: Measuring changes caused by disease*. Chichester, West Sussex: Wiley 2004.p. 341-64.



139. De Naeyer D, Verhulst J, Ceelen W, Segers P, De Deene Y, Verdonck P. Flip angle optimization for dynamic contrast-enhanced MRI-studies with spoiled gradient echo pulse sequences. *Phys Med Biol*. 2011 Aug 21;56(16):5373-95.
140. Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol*. 2009 Mar;19(2):168-76.
141. Hu Y, Glover GH. Partial-k-space acquisition method for improved SNR efficiency and temporal resolution in 3D fMRI. *Magn Reson Med*. 2006 May;55(5):1106-13.
142. Attenberger UI, Ingrisich M, Dietrich O, Herrmann K, Nikolaou K, Reiser MF, et al. Time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI: comparison of different k-space acquisition strategies at 1.5 and 3 T. *Invest Radiol*. 2009 Sep;44(9):525-31.
143. Ingrisich M, Sourbron S, Morhard D, Ertl-Wagner B, Kumpfel T, Hohlfeld R, et al. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest Radiol*. 2012 Apr;47(4):252-8.
144. Parker GJ, Baustert I, Tanner SF, Leach MO. Improving image quality and T(1) measurements using saturation recovery turboFLASH with an approximate K-space normalisation filter. *Magn Reson Imaging*. 2000 Feb;18(2):157-67.
145. Ernst RR. Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance. *Review of Scientific Instruments*. 1966;37(1):93.
146. Evelhoch JL. Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology. *J Magn Reson Imaging*. 1999 Sep;10(3):254-9.
147. Roberts C, Little R, Watson Y, Zhao S, Buckley DL, Parker GJ. The effect of blood inflow and B(1)-field inhomogeneity on measurement of the arterial input function in axial 3D spoiled gradient echo dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2011 Jan;65(1):108-19.
148. Tofts PS. Optimal detection of blood-brain barrier defects with Gd-DTPA MRI-the influences of delayed imaging and optimised repetition time. *Magn Reson Imaging*. 1996;14(4):373-80.
149. Kershaw LE, Hutchinson CE, Buckley DL. Benign prostatic hyperplasia: evaluation of T1, T2, and microvascular characteristics with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Mar;29(3):641-8.
150. Tofts PS. Quality Assurance, Accuracy, Precision and Phantoms: Quantitative MRI of the Brain: Measuring changes caused by disease. Chichester, West Sussex: Wiley 2004.p. 55-81.
151. Simmons A, Moore E, Williams SC. Quality control for functional magnetic resonance imaging using automated data analysis and Shewhart charting. *Magn Reson Med*. 1999 Jun;41(6):1274-8.
152. Tofts PS. Functional MRI: Measuring changes caused by disease. Chichester, West Sussex: Wiley 2004.p. 414-53.
153. Hajek M, Babis M, Herynek V. MR relaxometry on a whole-body imager: quality control. *Magn Reson Imaging*. 1999 Sep;17(7):1087-92.
154. Tofts PS. T1-weighted DCE-MRI. Quantitative MRI of the Brain: Measuring changes caused by disease. Chichester, West Sussex: Wiley 2004.p. 341-64.
155. Balvay D, Frouin F, Calmon G, Bessoud B, Kahn E, Siauve N, et al. New criteria for assessing fit quality in dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI for perfusion and permeability imaging. *Magn Reson Med*. 2005 Oct;54(4):868-77.
156. Buonaccorsi GA, Roberts C, Cheung S, Watson Y, O'Connor JP, Davies K, et al. Comparison of the performance of tracer kinetic model-driven registration for dynamic contrast enhanced MRI using different models of contrast enhancement. *Acad Radiol*. 2006 Sep;13(9):1112-23.
157. Melbourne A, Hipwell J, Modat M, Mertzaniidou T, Huisman H, Ourselin S, et al. The effect of motion correction on pharmacokinetic parameter estimation in dynamic-contrast-enhanced MRI. *Phys Med Biol*. 2011 Dec 21;56(24):7693-708.
158. Noseworthy MD, Haider MA, Sussman MS, Wright GA. Free-breathing motion compensation using template matching: a technique allowing for tracer kinetic modeling of liver metastases. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Mar-Apr;31(2):193-7.

159. Tokuda J, Mamata H, Gill RR, Hata N, Kikinis R, Padera RF, Jr., et al. Impact of nonrigid motion correction technique on pixel-wise pharmacokinetic analysis of free-breathing pulmonary dynamic contrast-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Apr;33(4):968-73.
160. Tofts PS, Berkowitz BA. Measurement of capillary permeability from the Gd enhancement curve: a comparison of bolus and constant infusion injection methods. *Magn Reson Imaging*. 1994;12(1):81-91.
161. Kershaw LE, Cheng HL. A general dual-bolus approach for quantitative DCE-MRI. *Magn Reson Imaging*. 2011 Feb;29(2):160-6.
162. Makkat S, Luybaert R, Sourbron S, Stadnik T, De Mey J. Assessment of tumor blood flow in breast tumors with T1-dynamic contrast-enhanced MR imaging: impact of dose reduction and the use of a prebolus technique on diagnostic efficacy. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Mar;31(3):556-61.
163. Roberts TP. Physiologic measurements by contrast-enhanced MR imaging: expectations and limitations. *J Magn Reson Imaging*. 1997 Jan-Feb;7(1):82-90.
164. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med*. 1995 Apr;33(4):564-8.
165. A. A. L'Image par Résonance Magnétique. Montpellier: Sauramps Médical. 1994.
166. Donahue KM BD, Manning WJ, Gray ML. Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med*. 1994;32:66-76.
167. Yankeelov TE, Rooney WD, Li X, Springer CS, Jr. Variation of the relaxographic "shutter-speed" for transcytolemmal water exchange affects the CR bolus-tracking curve shape. *Magn Reson Med*. 2003 Dec;50(6):1151-69.
168. Yankeelov TE, Luci JJ, DeBusk LM, Lin PC, Gore JC. Incorporating the effects of transcytolemmal water exchange in a reference region model for DCE-MRI analysis: theory, simulations, and experimental results. *Magn Reson Med*. 2008 Feb;59(2):326-35.
169. Yankeelov TE, Rooney WD, Huang W, Dyke JP, Li X, Tudorica A, et al. Evidence for shutter-speed variation in CR bolus-tracking studies of human pathology. *NMR Biomed*. 2005 May;18(3):173-85.
170. Landis CS, Li X, Telang FW, Molina PE, Palyka I, Vetek G, et al. Equilibrium transcytolemmal water-exchange kinetics in skeletal muscle in vivo. *Magn Reson Med*. 1999 Sep;42(3):467-78.
171. J-H L. The effects of equilibrium exchange on diffusionweighted NMR signals: the diffusigraphic "shutter-speed. *Magn Reson Med*. 2003;49:450-8.
172. Parkes LM TP. Improved accuracy of human cerebral blood perfusion measurements using arterial spin labeling: accounting for capillary water permeability. *Magn Reson Med*. 2002;48:27-41.
173. Li X, Rooney WD, Springer CS, Jr. A unified magnetic resonance imaging pharmacokinetic theory: intravascular and extracellular contrast reagents. *Magn Reson Med*. 2005 Dec;54(6):1351-9.
174. Zhou R, Pickup S, Yankeelov TE, Springer CS, Jr., Glickson JD. Simultaneous measurement of arterial input function and tumor pharmacokinetics in mice by dynamic contrast enhanced imaging: effects of transcytolemmal water exchange. *Magn Reson Med*. 2004 Aug;52(2):248-57.
175. Lowry M, Zelhof B, Liney GP, Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Analysis of prostate DCE-MRI: comparison of fast exchange limit and fast exchange regimen pharmacokinetic models in the discrimination of malignant from normal tissue. *Invest Radiol*. 2009 Sep;44(9):577-84.
176. Bokacheva L, Rusinek H, Chen Q, Oesingmann N, Prince C, Kaur M, et al. Quantitative determination of Gd-DTPA concentration in T1-weighted MR renography studies. *Magn Reson Med*. 2007 Jun;57(6):1012-8.
177. Hittmair K, Gomiscek G, Langenberger K, Recht M, Imhof H, Kramer J. Method for the quantitative assessment of contrast agent uptake in dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 1994 May;31(5):567-71.
178. Patil V, Johnson G, Jensen JH. Robust quantification of contrast agent (CA) concentration with magnetic field correlation (MFC) imaging. *Magn Reson Med*. 2009 Oct;62(4):1002-6.
179. Walker-Samuel S, Parker CC, Leach MO, Collins DJ. Reproducibility of reference tissue quantification of dynamic contrast-enhanced data: comparison with a fixed vascular input function. *Phys Med Biol*. 2007 Jan 7;52(1):75-89.

180. Cron GO, Santyr G, Kelcz F. Accurate and rapid quantitative dynamic contrast-enhanced breast MR imaging using spoiled gradient-recalled echoes and bookend T(1) measurements. *Magn Reson Med.* 1999 Oct;42(4):746-53.
181. Cron GO, Kelcz F, Santyr GE. Improvement in breast lesion characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using pharmacokinetic modeling and bookend T(1) measurements. *Magn Reson Med.* 2004 May;51(5):1066-70.
182. Crawley AP, Henkelman RM. A comparison of one-shot and recovery methods in T1 imaging. *Magn Reson Med.* 1988 May;7(1):23-34.
183. Deoni SC, Rutt BK, Peters TM. Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magn Reson Med.* 2003 Mar;49(3):515-26.
184. Haase A. Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2, and chemical-shift imaging. *Magn Reson Med.* 1990 Jan;13(1):77-89.
185. Zhu DC, Penn RD. Full-brain T1 mapping through inversion recovery fast spin echo imaging with time-efficient slice ordering. *Magn Reson Med.* 2005 Sep;54(3):725-31.
186. Deichmann R. Fast high-resolution T1 mapping of the human brain. *Magn Reson Med.* 2005 Jul;54(1):20-7.
187. Parker GJ, Barker GJ, Tofts PS. Accurate multislice gradient echo T(1) measurement in the presence of non-ideal RF pulse shape and RF field nonuniformity. *Magn Reson Med.* 2001 May;45(5):838-45.
188. Noworolski SM, Henry RG, Vigneron DB, Kurhanewicz J. Dynamic contrast-enhanced MRI in normal and abnormal prostate tissues as defined by biopsy, MRI, and 3D MRSI. *Magn Reson Med.* 2005 Feb;53(2):249-55.
189. Deoni SC. Correction of main and transmit magnetic field (B0 and B1) inhomogeneity effects in multicomponent-driven equilibrium single-pulse observation of T1 and T2. *Magn Reson Med.* 2011 Apr;65(4):1021-35.
190. Zheng J, Venkatesan R, Haacke EM, Cavagna FM, Finn PJ, Li D. Accuracy of T1 measurements at high temporal resolution: feasibility of dynamic measurement of blood T1 after contrast administration. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Oct;10(4):576-81.
191. Morrell GR, Schabel MC. An analysis of the accuracy of magnetic resonance flip angle measurement methods. *Phys Med Biol.* 2010 Oct 21;55(20):6157-74.
192. Brookes JA, Redpath TW, Gilbert FJ, Murray AD, Staff RT. Accuracy of T1 measurement in dynamic contrast-enhanced breast MRI using two- and three-dimensional variable flip angle fast low-angle shot. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Feb;9(2):163-71.
193. Armitage P, Behrenbruch C, Brady M, Moore N. Extracting and visualizing physiological parameters using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Med Image Anal.* 2005 Aug;9(4):315-29.
194. Wang L, Schweitzer ME, Padua A, Regatte RR. Rapid 3D-T(1) mapping of cartilage with variable flip angle and parallel imaging at 3.0T. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Jan;27(1):154-61.
195. Voigt T, Nehrke K, Doessel O, Katscher U. T1 corrected B1 mapping using multi-TR gradient echo sequences. *Magn Reson Med.* 2010 Sep;64(3):725-33.
196. Ishimori Y, Yamada K, Kimura H, Fujiwara Y, Yamaguchi I, Monma M, et al. Correction of inhomogeneous RF field using multiple SPGR signals for high-field spin-echo MRI. *Magn Reson Med Sci.* 2007;6(2):67-73.
197. Deoni SC, Rutt BK, Jones DK. Investigating the effect of exchange and multicomponent T(1) relaxation on the short repetition time spoiled steady-state signal and the DESPOT1 T(1) quantification method. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Mar;25(3):570-8.
198. Henderson E, McKinnon G, Lee TY, Rutt BK. A fast 3D look-locker method for volumetric T1 mapping. *Magn Reson Imaging.* 1999 Oct;17(8):1163-71.
199. Calamante F, Willats L, Gadian DG, Connelly A. Bolus delay and dispersion in perfusion MRI: implications for tissue predictor models in stroke. *Magn Reson Med.* 2006 May;55(5):1180-5.
200. Calamante F. Bolus dispersion issues related to the quantification of perfusion MRI data. *J Magn Reson Imaging.* 2005 Dec;22(6):718-22.

201. Cheng HL. Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Sep;28(3):736-43.
202. Fritz-Hansen T, Rostrup E, Larsson HB, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O. Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: a step toward quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 1996 Aug;36(2):225-31.
203. Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, et al. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2006 Nov;56(5):993-1000.
204. Orton MR, d'Arcy JA, Walker-Samuel S, Hawkes DJ, Atkinson D, Collins DJ, et al. Computationally efficient vascular input function models for quantitative kinetic modelling using DCE-MRI. *Phys Med Biol*. 2008 Mar 7;53(5):1225-39.
205. Horsfield MA, Thornton JS, Gill A, Jager HR, Priest AN, Morgan B. A functional form for injected MRI Gd-chelate contrast agent concentration incorporating recirculation, extravasation and excretion. *Phys Med Biol*. 2009 May 7;54(9):2933-49.
206. Li X, Welch EB, Arlinghaus LR, Chakravarthy AB, Xu L, Farley J, et al. A novel AIF tracking method and comparison of DCE-MRI parameters using individual and population-based AIFs in human breast cancer. *Phys Med Biol*. 2011 Sep 7;56(17):5753-69.
207. Port RE, Knopp MV, Brix G. Dynamic contrast-enhanced MRI using Gd-DTPA: interindividual variability of the arterial input function and consequences for the assessment of kinetics in tumors. *Magn Reson Med*. 2001 Jun;45(6):1030-8.
208. Wendland MF, Saeed M, Yu KK, Roberts TP, Lauerma K, Derugin N, 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. *Magn Reson Med*. 1994 Sep;32(3):319-29.
209. Ivancevic MK, Zimine I, Foxall D, Lecoq G, Righetti A, Didier D, et al. Inflow effect in first-pass cardiac and renal MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2003 Sep;18(3):372-6.
210. Roberts C, Buckley DL, Parker GJ. Comparison of errors associated with single- and multi-bolus injection protocols in low-temporal-resolution dynamic contrast-enhanced tracer kinetic analysis. *Magn Reson Med*. 2006 Sep;56(3):611-9.
211. Brunecker P, Villringer A, Schultze J, Nolte CH, Jungehulsing GJ, Endres M, et al. Correcting saturation effects of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI: a Monte Carlo simulation. *Magn Reson Imaging*. 2007 Nov;25(9):1300-11.
212. Ivancevic MK, Zimine I, Montet X, Hyacinthe JN, Lazeyras F, Foxall D, et al. Inflow effect correction in fast gradient-echo perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 2003 Nov;50(5):885-91.
213. Chen JJ, Smith MR, Frayne R. The impact of partial-volume effects in dynamic susceptibility contrast magnetic resonance perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Sep;22(3):390-9.
214. Jeukens CR, van den Berg CA, Donker R, van Vulpen M, Bakker CJ, van Leeuwen MS, et al. Feasibility and measurement precision of 3D quantitative blood flow mapping of the prostate using dynamic contrast-enhanced multi-slice CT. *Phys Med Biol*. 2006 Sep 7;51(17):4329-43.
215. Akbudak E, Conturo TE. Arterial input functions from MR phase imaging. *Magn Reson Med*. 1996 Dec;36(6):809-15.
216. Akbudak E, Norberg RE, Conturo TE. Contrast-agent phase effects: an experimental system for analysis of susceptibility, concentration, and bolus input function kinetics. *Magn Reson Med*. 1997 Dec;38(6):990-1002.
217. Cron GO, Fottit C, Yankeelov TE, Avruch LI, Schweitzer ME, Cameron I. Arterial input functions determined from MR signal magnitude and phase for quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in the human pelvis. *Magn Reson Med*. 2011 Aug;66(2):498-504.
218. Korporaal JG, van den Berg CA, van Osch MJ, Groenendaal G, van Vulpen M, van der Heide UA. Phase-based arterial input function measurements in the femoral arteries for quantification of dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI and comparison with DCE-CT. *Magn Reson Med*. 2011 Nov;66(5):1267-74.

219. Garpebring A, Wirestam R, Yu J, Asklund T, Karlsson M. Phase-based arterial input functions in humans applied to dynamic contrast-enhanced MRI: potential usefulness and limitations. *Magma*. 2011 Aug;24(4):233-45.
220. Chen J, Yao J, Thomasson D. Automatic determination of arterial input function for dynamic contrast enhanced MRI in tumor assessment. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2008;11(Pt 1):594-601.
221. Rijpkema M, Kaanders JH, Joosten FB, van der Kogel AJ, Heerschap A. Method for quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Oct;14(4):457-63.
222. Yankeelov TE, DeBusk LM, Billheimer DD, Luci JJ, Lin PC, Price RR, et al. Repeatability of a reference region model for analysis of murine DCE-MRI data at 7T. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Nov;24(5):1140-7.
223. Kovar DA, Lewis M, Karczmar GS. A new method for imaging perfusion and contrast extraction fraction: input functions derived from reference tissues. *J Magn Reson Imaging*. 1998 Sep-Oct;8(5):1126-34.
224. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Multiple reference tissue method for contrast agent arterial input function estimation. *Magn Reson Med*. 2007 Dec;58(6):1266-75.
225. MHeisen1 XF, J Buurman3, N A W van Riel4, G S Karczmar2 and B M ter Haar Romeny1. The use of a reference tissue arterial input function with low-temporal-resolution DCE-MRI data1. *Phys Med Biol*. 2010(Phys. Med. Biol. 55 (2010) ):4871-83.
226. Lutz A M WD, Amann-Vesti B R, Pfammatter T, Goepfert K, Marincek B and Nanz D. Assessment of skeletal muscle perfusion by contrast medium first-pass magnetic resonance imaging: technical feasibility and preliminary experience in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:111-21.
227. Yankeelov TE, Luci JJ, Lepage M, Li R, Debusk L, Lin PC, et al. Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model. *Magn Reson Imaging*. 2005 May;23(4):519-29.
228. Schabel MC, Parker DL. Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences. *Phys Med Biol*. 2008 May 7;53(9):2345-73.
229. Zollner FG, Weisser G, Reich M, Kaiser S, Schoenberg SO, Sourbron SP, et al. UMMPerfusion: an Open Source Software Tool Towards Quantitative MRI Perfusion Analysis in Clinical Routine. *J Digit Imaging*. 2012 Jul 26.
230. Whitcher BS, V.J. Quantitative Analysis of Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Oncology in R. *Journal of Statistical Software*. 2011;44(5).
231. Kubassova O, Boesen M, Boyle RD, Cimmino MA, Jensen KE, Bliddal H, et al. Fast and robust analysis of dynamic contrast enhanced MRI datasets. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2007;10(Pt 2):261-9.
232. Brannigan M, Burns PN, Wilson SR. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *Radiographics*. 2004 Jul-Aug;24(4):921-35.
233. Claudon M, Plouin PF, Baxter GM, Rohban T, Devos DM. Renal arteries in patients at risk of renal arterial stenosis: multicenter evaluation of the echo-enhancer SH U 508A at color and spectral Doppler US. Levovist Renal Artery Stenosis Study Group. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):739-46.
234. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1468-81.
235. Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang HJ. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2011 Jun;36(3):244-63.
236. Lassau N, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol*. 2007 Dec;17 Suppl 6:F89-98.

237. Grishenkov D, Kari L, Brodin LK, Brismar TB, Paradossi G. In vitro contrast-enhanced ultrasound measurements of capillary microcirculation: comparison between polymer- and phospholipid-shelled microbubbles. *Ultrasonics*. 2011 Jan;51(1):40-8.
238. Lassau N, Chami L, Chebil M, Benatsou B, Bidault S, Girard E, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) and anti-angiogenic treatments. *Discov Med*. 2011 Jan;11(56):18-24.
239. Niermann KJ, Fleischer AC, Huamani J, Yankeelov TE, Kim DW, Wilson WD, et al. Measuring tumor perfusion in control and treated murine tumors: correlation of microbubble contrast-enhanced sonography to dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Ultrasound Med*. 2007 Jun;26(6):749-56.
240. Lamuraglia M, Bridal SL, Santin M, Izzi G, Rixe O, Paradiso A, et al. Clinical relevance of contrast-enhanced ultrasound in monitoring anti-angiogenic therapy of cancer: current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Mar;73(3):202-12.
241. Eisenbrey JR, Forsberg F. Contrast-enhanced ultrasound for molecular imaging of angiogenesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Aug;37 Suppl 1:S138-46.
242. Marcus CD, Ladam-Marcus V, Cucu C, Bouche O, Lucas L, Hoeffel C. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Dec;72(3):217-38.
243. Balucani C, Alexandrov AV. Ultrasound- and microspheres-enhanced thrombolysis for stroke treatment: state of the art. *Curr Cardiol Rep*. 2010 Jan;12(1):34-41.
244. Fernandez-Fernandez A, Manchanda R, McGoron AJ. Theranostic applications of nanomaterials in cancer: drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011 Dec;165(7-8):1628-51.
245. Miles KA. Functional computed tomography in oncology. *Eur J Cancer*. 2002 Nov;38(16):2079-84.
246. Miles KA. Functional CT imaging in oncology. *Eur Radiol*. 2003 Dec;13 Suppl 5:M134-8.
247. De Bazelaire C, Rofsky NM, Duhamel G, Michaelson MD, George D, Alsop DC. Arterial spin labeling blood flow magnetic resonance imaging for the characterization of metastatic renal cell carcinoma(1). *Acad Radiol*. 2005 Mar;12(3):347-57.
248. Padhani AR, Krohn KA, Lewis JS, Alber M. Imaging oxygenation of human tumours. *Eur Radiol*. 2007 Apr;17(4):861-72.
249. Tofts PS. ASL: Blood Perfusion Measurements Using Arterial Spin Labelling. *Quantitative MRI of the Brain: Measuring changes caused by disease*. Chichester, West Sussex: Wiley 2004.p. 455-73.
250. Kety SS. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*. 1951 Mar;3(1):1-41.
251. Ginsberg MD, Lockwood AH, Busto R, Finn RD, Butler CM, Cendan IE, et al. A simplified in vivo autoradiographic strategy for the determination of regional cerebral blood flow by positron emission tomography: theoretical considerations and validation studies in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982;2(1):89-98.
252. Larson KB, Markham J, Raichle ME. Tracer-kinetic models for measuring cerebral blood flow using externally detected radiotracers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987 Aug;7(4):443-63.

## 12 Annexes

### 12.1 Echographie de contraste

L'échographie est une technique très répandue, facile d'accès, non irradiante et peu coûteuse. Elle a bénéficié ces dernières années d'améliorations multiples avec l'émergence de nouvelles séquences, telles que l'imagerie harmonique et les séquences en inversion de phase, permettant une meilleure résolution spatiale et l'utilisation de produits de contraste ultrasonore (PCUS) non détectables en mode B. L'échographie de contraste n'est pas utilisable pour tous les organes, en raison de leur accessibilité aux ultrasons et de leurs caractéristiques acoustiques. Il existe une vingtaine de PCUS différents, avec des propriétés physiques et cinétiques (durée de vie, distribution) qui sont fonction de leur taille, du gaz qu'ils contiennent et du type de paroi. Ils mesurent entre 2 et 10 micromètres de diamètre et passent le lit capillaire pulmonaire, puisque ceux qui ne le passaient pas ont été abandonnés. Le gaz peut être de l'air libre, non stabilisé ou stabilisé qui ont une durée de vie courte. L'air peut être remplacé par du perfluorocarbone encapsulé dans une coque, permettant une durée de vie plus longue. En fonction de leur enrobage ou capsule, les PCUS ont soit une distribution non spécifique dans l'ensemble de l'organisme en restant intravasculaire ou alors ils ont une distribution spécifique lorsqu'ils sont captés par le système réticuloendothélial où ils s'accumulent. Certains PCUS peuvent avoir un comportement mixte non spécifique puis spécifique. Dans le premier cas, ils rehaussent l'intensité du signal des vaisseaux et des organes et dans le deuxième cas ils améliorent la détection de lésions solides comme dans le foie, où elles sont visibles par effet négatif car elles ne concentrent pas les PCUS (232). Les indications sont nombreuses, ils augmentent la sensibilité du mode Doppler, potentialisant l'étude des vaisseaux profonds, de trajets complexes ou à flux lents, notamment dans la détection des sténoses des artères rénales (233) ou encore dans l'étude du polygone de Willis dans les AVC (234). Ils améliorent également le signal des tissus, permettant de réaliser une parenchymographie des reins, du foie ou du cœur afin d'améliorer la détection et la caractérisation des lésions et des zones d'ischémie (235). A l'aide de logiciel dédié, il est possible de suivre la cinétique du signal dans une région d'intérêt ROI, permettent d'accéder à des paramètres « semi-quantitatifs » (236). De plus, avec les PCUS, il est aujourd'hui possible de visualiser la micro vascularisation tissulaire (237) permettant l'étude de l'angiogenèse et de la suivre sous traitement anti-angiogénique(238, 239). Néanmoins, l'étude de la perfusion reste relative compte tenu de la relation complexe entre quantité de microbulles et intensité du signal, de la nécessité de recalibrer les images et des inhomogénéités de puissance acoustique dans le champ ultrasonore... Les limitations sont liées aux champs de vue inférieur à l'imagerie scannographique ou IRM, ce qui rend l'étude possible qu'à un endroit à la fois, nécessitant la réalisation de plusieurs bolus de PCUS. Pour plus de renseignements, trois articles exposent la place de l'échographie de contraste dans l'étude de l'angiogenèse (240-242). Enfin, grâce aux innovations technologiques, il est possible d'orienter la distribution des PCUS vers une cible (thrombus ou cancer) en modifiant l'enrobage pour en améliorer la détection, où d'y incorporer des principes actifs (fibrinolytique, agent cytotoxique...) permettant une action thérapeutique ciblée (243, 244).

## 12.2 Scanner de Perfusion

L'imagerie de perfusion scannographique est possible depuis l'émergence de la technologie multibarrettes, qui offre une excellente résolution spatiale et temporelle avec des données volumiques isotropiques. Le scanner de perfusion utilise un PdC iodé qui bénéficie d'une relation linéaire(245) entre la densité observée d'un voxel et la concentration du agent de contraste en son sein, ce qui facilite la quantification absolue de la perfusion(246). Le bas poids moléculaire du PdC lui permet de diffuser vers l'EES à travers les parois endothéliales. La limitation principale est la dose délivrée au patient, ce qui limite le nombre d'exams réalisés si le seuil de dose stochastique est dépassé. De plus, la résolution en contraste est mauvaise et le champ d'étude peut être limité par la largeur de la couronne de détecteur.

## 12.3 ASL et BOLD

La première est basée sur le marquage « magnétique » du sang, en inversant les spins des protons artériels entrant dans une ROI(34). Cette technique permet de quantifier de façon absolue et reproductible la perfusion tissulaire avec comme paramètres, le flux et le volume sanguin, sans pouvoir étudier la perméabilité capillaire. Elle est utilisée principalement en imagerie cérébrale dans les accidents vasculaires cérébraux et quelques travaux l'ont évaluée dans l'angiogenèse tumorale. Ces derniers ont montré une bonne corrélation du flux et du volume sanguin avec des marqueurs histologiques dans certaines tumeurs cérébrales, comme le méningiome, le gliome ou le gliosarcome (34). Néanmoins, elle est limitée par un faible signal sur bruit (SNR), qui s'améliore avec la force du champ magnétique principal  $B_0$ . L'une des limites est l'impossibilité de quantifier la perfusion en cas de ralentissement circulatoire important. En effet, il existe une perte du marquage « magnétique », liée à la relaxation  $T_1$  durant le temps de transit entre le lieu de marquage et celui où le signal est enregistré. Ce qui explique, que son application en dehors du cerveau reste problématique, notamment dans des organes comme le foie, où le temps de transit est important. D'autres ont montré que cette technique est applicable aux cancers du rein(247), à l'ovaire ou encore aux cancers colorectaux (34).

Les séquences BOLD, quand à elles, utilisent les effets paramagnétiques de la désoxyhémoglobine permettant d'étudier les variations d'oxygénation d'un tissu. Elles ont été initialement développées en imagerie cérébrale fonctionnelle. Le principe est basé sur les variations du rapport entre désoxyhémoglobine (paramagnétique) et oxyhémoglobine (diamagnétique) qui amènent une modification du signal. L'amplitude du phénomène est relativement faible, ce qui nécessite une analyse statistique du signal. Elles n'ont pas pour objectif principal d'étudier l'hémodynamique mais cela peut théoriquement être quantifié de façon relatif. Le signal dépend de la concentration en oxyhémoglobine, qui dépend du volume sanguin, du flux sanguin et la consommation cérébrale en oxygène. Néanmoins, ces relations sont complexes. En oncologie, son utilisation reste expérimentale et nécessite l'inhalation d'oxygène à 100% ou de carbogène (95% d'oxygène et 5% de dioxyde de carbone). De plus, en dehors de la sphère cérébrale, cette technique est peu utilisée à cause d'un SNR faible,



d'une faible résolution spatiale et d'artéfacts de susceptibilité magnétique notamment dans l'abdomen et le thorax (34, 248).

Pour plus de renseignements concernant ces deux techniques, le lecteur est invité à lire les chapitres (152, 249) détaillant les principes physiques, les méthodes de quantification et les applications cliniques

## 12.4 Modèle de Tofts

Si on se place dans le compartiment plasmatique (Figure 4-5), en tenant compte de la diffusion du PdC dans l'EES, de son excrétion rénale (avec une constante  $K_{out}$ ) et respectant le principe de conservation de la masse, la variation de la quantité du « PdC » peut être exprimée grâce à l'équation suivante:

$$v_p \frac{dC_p}{dt} = PS(C_e - C_p) - K_{out}C_p \quad 12-1$$

Le produit  $PS$  est normaliser par le volume tissulaire tel qu'il est égale à  $PS/V_t$  ;  $K_{out}$  est la constante d'excrétion rénale (mL /mn). Si on se place dans le compartiment EES et qu'on étudie le flux du PdC, l'équation devient :

$$v_e \frac{dC_e}{dt} = PS(C_p - C_e) \quad 12-2$$

Pour caractériser  $C_p(t)$ , il faut isoler  $C_e(t)$  dans l'équation 12-1, on obtient alors:

$$C_e = \frac{v_p}{PS} \frac{dC_p}{dt} + \frac{K_{out}C_p}{PS} + C_p \quad 12-3$$

En dérivant, l'équation devient :

$$\frac{dC_e}{dt} = \frac{v_p}{PS} \frac{d^2C_p}{dt^2} + \frac{K_{out}}{PS} \frac{dC_p}{dt} + \frac{dC_p}{dt} \quad 12-4$$

En remplaçant les expressions de  $C_e$  et de  $\frac{dC_e}{dt}$  dans l'équation 12-2, on a:

$$\begin{aligned} v_e \left( \frac{v_p}{PS} \frac{d^2C_p}{dt^2} + \frac{K_{out}}{PS} \frac{dC_p}{dt} + \frac{dC_p}{dt} \right) \\ = PS \left( C_p - \frac{v_p}{PS} \frac{dC_p}{dt} - \frac{K_{out}C_p}{PS} - C_p \right) \end{aligned} \quad 12-5$$

$$\Leftrightarrow \frac{v_e v_p}{PS} \frac{d^2C_p}{dt^2} + \frac{v_e K_{out}}{PS} \frac{dC_p}{dt} + \frac{v_e dC_p}{dt} = -v_p \frac{dC_p}{dt} - K_{out}C_p \quad 12-6$$

En multipliant par  $PS$ , on obtient :

$$v_e v_p \frac{d^2 C_p}{dt^2} + v_e K_{out} \frac{dC_p}{dt} + v_e PS \frac{dC_p}{dt} = -PS v_p \frac{dC_p}{dt} - PS K_{out} C_p \quad 12-7$$

$$\Leftrightarrow \frac{d^2 C_p}{dt^2} + \left( \frac{PS + K_{out}}{v_p} + \frac{PS}{v_e} \right) \frac{dC_p}{dt} + \frac{PS K_{out}}{v_e v_p} C_p = 0 \quad 12-8$$

En négligeant l'excrétion rénale  $PS \gg K_{out}$ , la solution de cette équation différentielle de second ordre à coefficients constants est une bi-exponentielle décroissante:

$$C_p(t) = D \sum_{i=1}^2 a_i e^{-m_i t} \quad 12-9$$

Où  $a_1$  et  $a_2$  sont des constantes (kg\L), qui correspondent à l'amplitude des deux exponentielles, normalisée par la dose injectée (mmol\L),  $m_1$  et  $m_2$  sont des constantes égales à l'inverse du temps de décroissance des exponentielles ( $\text{min}^{-1}$ ). La courbe plasmatique est donc formée de deux composantes, une rapide avec comme paramètre, une amplitude  $a_1$  et un temps de décroissance de  $1/m_1$  et une phase lente, de paramètre  $a_2$  et  $m_2$  où la concentration baisse lentement. L'obtention de  $m_1$  et  $m_2$  est assez compliqué selon Tofts, sauf dans le cas où on considère que la surface d'échange entre le plasma et le système extracellulaire est plus importante que celle entre plasma et les reins tel que  $PS \gg K_{out}$ , alors:

$$m_1 = PS(v_p + v_e)/v_p v_e \text{ et } m_2 = K_{out}(v_p + v_e) \quad 12-10$$

Avec comme conditions initiales:

$$C_p(0_+) = D/v_p \text{ et } C_e(0_+) = 0 \quad 12-11$$

Où  $C_p(0_+)$  est la concentration plasmatique du PdC juste après injection. L'amplitude  $A_i$  peut être normalisée par la dose injectée  $D$ , tel que  $a_i = A_i/D$ , on obtient alors :

$$a_1 = A_1/D = v_e / ((v_p + v_e)v_p) \quad 12-12$$

$$a_2 = A_2/D = 1/(v_p + v_e)$$

Tofts et Kermode ont utilisé cette modélisation pour l'AIF, pour extraire quatre paramètres que sont  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $m_1$ , et  $m_2$  qu'ils ont réutilisé dans l'équation modélisant la concentration tissulaire.

Remarque : en 1991, Tofts et Kermode n'ont pas mesuré  $C_p$ , ils ont réutilisé les valeurs des paramètres fournies dans la littérature par Weinmann (54),  $a_1 = 3,99$ ,  $a_2 = 4,78$ ,  $m_1 = 0,144$  et  $m_2 = 0,011$ . Ces derniers ont été obtenus grâce à l'étude de la variation de la

concentration plasmatique du DTPA-Gd, chez une vingtaine de patient sains, par échantillonnage artérielle direct dans l'artère radiale.

Pour développer la forme analytique de  $C_t(t)$ , on insère la forme de  $C_p$  de l'équation 12-9 dans l'équation 12-2:

$$v_e \frac{dC_e(t)}{dt} = k_{trans} (D (a_1 e^{-m_1 t} + a_2 e^{-m_2 t}) - C_e(t)) \quad 12-13$$

Où  $= k_{trans}$ . Si on pose  $m_3 = k_{trans}/v_e$ , l'équation précédente devient:

$$\frac{dC_e(t)}{dt} + m_3 C_e(t) = m_3 D (a_1 e^{-m_1 t} + a_2 e^{-m_2 t}) \quad 12-14$$

Cette expression est une équation différentielle de premier ordre avec second membre dont la solution est :

$$C_e(t) = D \left( \frac{m_3 a_1}{m_3 - m_1} e^{-m_1 t} + \frac{m_3 a_2}{m_3 - m_2} e^{-m_2 t} + c. e^{-m_3 t} \right) \quad 12-15$$

Où  $c$  est une constante à définir avec les conditions initiales ( $C_e(0) = 0$ ), tel que  $0 = D(b_1 + b_2 + c)$  donc  $c = -b_1 - b_2$  avec  $b_1 = \frac{m_3 a_1}{m_3 - m_1}$  et  $b_2 = \frac{m_3 a_2}{m_3 - m_2}$ . On peut alors développer l'équation 12-15, en y remplaçant  $C_e(t)$  par  $C_t(t)/v_e$  car la contribution au signal du PdC intraplasmatique est négligée, c'est-à-dire que :

$$C_t(t) = v_e C_e(t) \text{ et } v_p = 0 \quad 12-16$$

Ce qui donne :

$$C_t(t) = D k_{trans} \sum_{i=1}^2 \frac{a_i}{m_i - \frac{k_{trans}}{v_e}} (e^{-m_i t} + e^{-\left(\frac{k_{trans}}{v_e}\right)t}) \quad 12-17$$

Ou

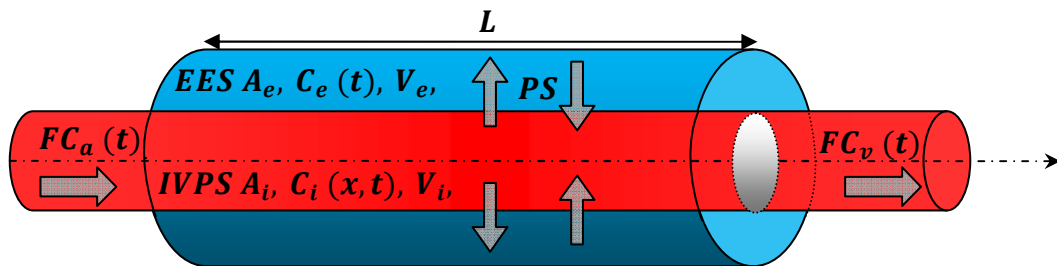
$$C_t(t) = D k_{trans} \sum_{i=1}^2 \frac{a_i}{m_i - k_{ep}} (e^{-m_i t} + e^{-(k_{ep})t}) \quad 12-18$$

C'est dans cette équation que sont réintroduits les paramètres  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $m_1$ , et  $m_2$  obtenu par ajustement de la courbe  $C_p(t)$ , pour obtenir les paramètres  $k_{trans}$  et  $v_e$ . Cette dernière étape se fait grâce à l'ajustement de l'équation 12-18 sur la courbe mesurée  $C_t(t)$ .

## 12.5 Modèle d'homogénéité tissulaire et son approximation adiabatique

Ce modèle mérite d'être détaillé car il permet de corriger les limitations des modèles compartimentaux comme ceux de Tofts. En effet, il a été montré que même si le modèle de Tofts modifié prend en compte  $v_p$ , ce dernier est systématiquement sous-estimé et  $k_{trans}$

surestimé. De Plus, aucun de deux modèles de Tofts ne permet d'estimer séparément la perfusion et la perméabilité, qui sont intriquées dans le produit  $k_{trans}$ . Ce modèle permet donc de prendre en compte  $v_p$  et d'estimer en théorie  $E$  et  $F_p$  séparément. Initialement, il a été montré que le flux sanguin cérébral calculé avec le modèle de Kety(250) était dépend de la durée d'acquisition (251). Certains ont alors émit l'hypothèse d'une inadéquation entre le modèle de Kety et la physiologie cérébrale et ont proposé un modèle à paramètres distribués, très complexes permettant de corriger cette dépendance(252). Devant la difficulté d'utilisation de ce modèle, St Lawrence et Lee (96) ont proposé un modèle intermédiaire moins complexe du point de vue mathématique et permettant de corriger la dépendance au temps d'acquisition, de la valeur du flux plasmatique. Ils se sont alors orientés vers le modèle à paramètres distribués d'homogénéité tissulaire de Johnson et Wilson(91) et ont proposé par une approximation adiabatique.



**Figure 12-1 :** représentation schématique du modèle d'homogénéité tissulaire. Le système tissu capillaire est composé d'un secteur tubulé intravasculaire IVS (de longueur  $L$ , de volume  $V_i$  et d'aire  $A_i$ ) où la concentration du traceur  $C_i(x, t)$  est une fonction de la distance le long du capillaire et du temps, entouré d'un secteur extravasculaire EVS (de longueur  $L$  de volume  $V_e$  et d'aire  $A_e$ ) où la concentration du traceur  $C_e(t)$  ne dépend que du temps. Les deux espaces sont séparés d'une membrane caractérisée par la constante de perméabilité  $PS$ . Le bolus du traceur entre dans le système par l'artère avec un flux  $F$  et une concentration  $C_a(t)$  et en sort avec le même flux et une concertation veineuse  $C_v(t)$  (Adapté de St Lawrence et al.1998).

Le système tissu-capillaire du modèle d'homogénéité tissulaire est représenté (Figure 12-1). La concentration plasmatique du PdC  $C_i(x, t)$  est une fonction du temps et de la distance le long du capillaire alors que la concentration dans l'EES n'est qu'une fonction du temps  $C_e(t)$ . Cette dernière est donc homogène dans l'EES, de telle sorte que celui-ci peut être considéré comme un compartiment. Les échanges sont caractérisés par le produit  $P.S$ . Le principe de conservation de la masse permet d'écrire (96):

$$\text{Dans l'IVPS} \quad A_i \frac{\partial C_i(x, t)}{\partial t} = -F \frac{\partial C_i(x, t)}{\partial x} - \frac{PS}{L} (C_i(x, t) - C_e(t)) \quad 12-19$$

$$\text{Dans l'EES} \quad A_e \frac{dC_e(t)}{dt} = -\frac{PS}{L^2} \int_0^L [C_i(x, t) - (C_e(t)/\lambda)] dx \quad 12-20$$

Où  $\lambda$  est le coefficient de partition du PdC,  $A_e$  et  $A_i$  sont les aires de section des espaces EES et IVPS. La solution de ces équations n'existe que dans le domaine de Laplace, St Lawrence et Lee ont proposé de les résoudre dans le domaine temporel en utilisant une approximation adiabatique (96). Cette approximation est motivée par le fait que la variation de la

concentration du PdC dans l'EES est lente par rapport à celle dans l'IVPS, de telle sorte que  $C_e(t)$  peut être considérée comme stable devant la variation rapide de  $C_i(x,t)$ . Ainsi durant un court intervalle de temps  $\Delta t$ ,  $C_e(t)$  est constante et peut être discrétisée puis intégrée dans le couple d'équations différentielles 12-19 et 12-20(96). Au final, après simplification, en considérant le temps de transit moyen comme nulle et le tissu comme stationnaire et linéaire la concentration tissulaire  $C_t(t)$  prend la forme suivante(96) :

$$C_t(t) = v_p \cdot C_a(t) + EF_p \cdot (C_a(t) \otimes e^{-(EF_p/v_e) \cdot t}) \quad 12-21$$

Néanmoins, cette dernière expression n'est valable que lorsque la résolution temporelle des images est inférieure au MTT, c'est à dire que MTT est très grand devant la durée d'échantillonnage. De plus, avec cette approximation on perd la possibilité de mesurer séparément  $F_p$  et  $E$ . En cas de résolution temporelle plus élevée, MTT ne plus être considérée comme nulle, le modèle prend alors une forme le plus complexe :

$$C_t(t) = F_p \cdot \int_0^{MTT} C_p(t-\tau) d\tau + EF_p \cdot \int_{MTT}^t C_p(\tau) \otimes e^{-(EF_p/v_e) \cdot (t-\tau-MTT)} \quad 12-22$$

Le calcul des paramètres devient alors plus compliqué, en raison de la dépendance à la valeur de base qui est plus importante et qui produit plus d'une solution pour le même paramètre.

## 12.6 Lois de Fick

Première loi : En présence d'un gradient de concentration, entre deux compartiments séparés par une membrane perméable, il apparaît un flux de matière  $J$  tendant à équilibrer les concentrations, tel que :  $J = -D \left( \frac{dc}{dx} \right)$  Où  $D$  est le coefficient de diffusion ( $m^2 \cdot s^{-1}$ ) et  $\frac{dc}{dx}$  la variation de concentration entre les deux compartiments.

Deuxième loi : La variation dans le temps du gradient de concentration  $\frac{dc}{dt}$  entraîne une diminution de flux de matière  $\frac{dJ}{dx}$ . Donc  $\frac{dc}{dt} = D \left( \frac{d^2c}{dx^2} \right)$ .

## 12.7 Grade histologique de Gleason

C'est un système de classification histopathologique du cancer de la prostate en fonction du degré de différenciation des cellules. Il existe 5 grades, qui vont du grade 1 bien différencié, au grade 5 indifférencié. Le cancer prostatique est polymorphe, c'est-à-dire qu'il existe plusieurs clones de cellules tumorales. Le score global est la somme des grades des deux clones les plus représentés. Ainsi, le bas grade tumoral est défini par un score Gleason

compris entre 2 et 4, le grade intermédiaire par un score compris entre 5 et 7 et le haut grade par un score compris entre 8 et 10.

## 12.8 Outils d'analyse quantitative :

- DCE Tool permet de choisir entre le modèle de Tofts, Tofts modifiée et le modèle de St Lawrence. Il permet également de choisir entre une relation signal-concentration linéaire ou non linéaire (<http://www.thedcetool.com/userguide7>);
- JIM contient un module d'analyse quantitative basé sur le modèle de Tofts, Tofts modifié et 2CXM. Il contient également d'autres modules utiles pour la quantification permettant de recalibrer les images et de corriger les inhomogénéités de champs. (<http://www.xinapse.com/home.php>);
- UMMPerfusion permet de calculer rapidement des cartes paramétriques basée sur la théorie de dilution d'un indicateur en utilisant une déconvolution libre (229), le modèle de Tofts, le 2CXM. L'AIF est mesuré manuellement, sur l'image;
- DcemriS4 fonctionnant sous R, utilise le modèle de Tofts avec une AIF directement mesurée sur l'image. Il permet de calculer la cartographie  $T_1(0)$  avec prise en compte des inhomogénéités de champs  $B_1$  et permet d'utiliser quatre différents types d'algorithmes d'ajustement (230) ;
- Dynamika utilise le modèle de Tofts (231) ;
- Les applications des constructeurs utilisent généralement le modèle de Tofts et Tofts modifié telles que l'application Tissue 4D (Siemens), Cine Tool (General Electric) et DCE Tool de (Philips).

**AUTEUR : Nom : Azahaf**

**Prénom : Mustapha**

**Date de Soutenance : 9 Octobre 2012**

**Titre de la Thèse : Techniques d'analyse quantitative en IRM de perfusion T1 après injection de Gadolinium**

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement : *DES de radiodiagnostic et imagerie médicale***

**Mots-clés : IRM de perfusion, Gadolinium, néovascularisation pathologique**

**Résumé :**

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les techniques d'analyse quantitative en IRM de perfusion  $T_1$  ou DCE-MRI. Ce type d'analyse évalue, de façon non invasive la microvascularisation tissulaire en calculant des paramètres pharmacocinétiques qui reflètent la physiologie du tissu. Elle est utilisée dans de nombreuses pathologies telles que les cancers où l'architecture vasculaire est modifiée par la néoangiogenèse.

C'est un processus complexe, basé sur la modélisation de la distribution du produit de contraste (PdC), qui nécessite plusieurs étapes. La première est de calculer le temps de relaxation longitudinale  $T_1$  avant injection (cartographie  $T_1(0)$ ) qui est nécessaire au calcul des courbes de concentration du produit de contraste à partir des courbes de signal. Parallèlement, la concentration artérielle plasmatique du PdC dans le vaisseau qui alimente le tissu (fonction d'entrée artérielle) doit être déterminée si les images le permettent. Une fois les courbes de concentration calculées, un modèle pharmacocinétique est ajusté aux courbes de concentration tissulaire afin de déterminer les paramètres cinétiques.

Chacune de ces étapes influence la précision et l'exactitude des paramètres calculés. Pour chacune d'elles, de nombreuses méthodes ont été décrites. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la technique à utiliser. Celle-ci doit être adaptée aux contraintes techniques des données acquises et à l'objectif de l'imagerie.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr L. Lemaitre**

**Assesseurs : Pr X. Leclerc, Pr O. Ernst, Dr P. Puech.**

