



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EVALUATION DE LA VASCULARISATION TISSULAIRE MUSCULAIRE A
L'ETAT NORMAL PAR IRM DE PERFUSION T1**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Mai 2015 à 14 H

au Pôle Recherche

Par Mazen EL RAFEI

JURY

Président :

Madame le Professeur Anne COTTEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Xavier DEMONDION

Madame le Professeur Nathalie BOUTRY

Monsieur le Docteur Jean-François BUDZIK

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jean-François BUDZIK

Avertissement

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

Liste des abréviations

AM	Muscle grand adducteur
ASL	Arterial Spin Labelling
AUC	Area Under the Curve
BOLD	Blood Oxygen Level-Dependent
CBF	Flux Sanguin cérébral
CBV	Volume sanguin cérébral
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
DCE	Dynamic Contrast-Enhancement
FOV	Field Of View
Ft	débit de perfusion tissulaire
Gmax	Muscle grand glutéal
Gmed	Muscle moyen glutéal
Gmin	Muscle petit glutéal
IMC	Index de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IS	Initial Slope
Ktrans	Constante de Transfert
Kep	Constante d'élimination
min	Minute
mL	Millilitre
PDC	Produit de contraste
P	Muscle pectiné
PO2	Pression en oxygène

Ps	Produit Perméabilité de la paroi vasculaire par la Surface
QF	Muscle carré fémoral
RDS	Relative Standard deviation
RF	Muscle droit antérieur
ROI	Region Of Interest
S	Muscle Sartorius
s	Seconde
TE	Temps d'écho
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TFL	Muscle tenseur du fascia lata
TIC	Time Intensity Curve
TR	Temps de répétition
TTP	Time To Peak
TTM	Temps de Transit Moyen
TWIST	Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories
Ve	Volume interstitiel Extra-cellulaire Extra-vasculaire
VI	Muscle Vaste Intermédiaire
VL	Muscle vaste latéral
Vp	Fraction du Volume Plasmatique
VOP	Venous Occlusion Plethysmography

Table des matières

RÉSUMÉ.....	15
GENERALITES.....	16
Généralités sur l'imagerie de perfusion tissulaire.....	16
A.PRINCIPES DE L'IMAGERIE DE PERFUSION T1 (DCE-Imaging).....	18
B.PERFUSION ET PERMEABILITE	21
1.LA PERFUSION TISSULAIRE PROPREMENT DITE	21
2. PASSAGE DU PRODUIT DE CONTRASTE ENTRE L'ESPACE PLASMATIQUE ET L'ESPACE INTERSTITIEL	23
C.MODALITES D'ANALYSE.....	26
1.L'ANALYSE VISUELLE	26
2.L'ANALYSE DES COURBES.....	26
a)L'ANALYSE QUALITATIVE.....	26
b)L'ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE.....	28
c)L'ANALYSE QUANTITATIVE.....	30
D.ACQUISITION D'UNE SEQUENCE DCE	34
E.LE POST-TRAITEMENT DES DONNEES ACQUISES.....	35
INTRODUCTION.....	38
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	40
I.PATIENTS.....	40
II.PROTOCOLE ET SEQUENCE	40
III.RECUEIL ET POST-TRAITEMENT DES DONNEES.....	41
IV.ANALYSES STATISTIQUES.....	45
RÉSULTATS.....	46
DISCUSSION.....	53
CONCLUSION.....	59
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60

RÉSUMÉ

CONTEXTE : L'aspect quantitatif de la perfusion musculaire à l'état normal est rarement exploré en IRM de perfusion T1. L'objectif de cette étude était d'analyser les paramètres micro-circulatoires tissulaires semi-quantitatifs et quantitatifs des muscles de la racine de cuisse à l'aide d'une séquence d'IRM de perfusion T1 chez des sujets sains.

METHODE: Quarante-cinq sujets sains (21 femmes et 24 hommes, âge moyen: 39,4) ont été inclus. Une séquence 3D T1 couvrant la hanche et la racine de cuisse a été réalisée. Douze muscles groupés en trois compartiments (antérieur, médial et postérieur) ont été étudiés par des régions d'intérêt couvrant la section musculaire. Les paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs ont été mesurés. L'influence de l'âge, du sexe et de l'indice de masse corporelle a été évaluée.

RESULTATS: L'aire sous la courbe (AUC), la pente initiale, le temps jusqu'au pic ainsi que les valeurs K_{trans} , K_{ep} et V_e avaient des valeurs moyennes significativement différentes entre les muscles de tous les compartiments ($p < 0,05$) à l'exception pour K_{trans} du compartiment médial ($p=0.72$). Il existait une différence significative entre les patients pour un muscle donné ($p < 0,01$). Le sexe et l'âge avaient un effet significatif sur les valeurs d'AUC dans le groupe médial (respectivement $p = 0,0001$ et $p = 0,0048$). Il existait une différence significative selon le sexe sur les valeurs K_{ep} dans le groupe postérieur ($p = 0,04$).

CONCLUSION: Les paramètres micro-circulatoires quantitatifs et semi-quantitatifs des muscles normaux sont hétérogènes. Cette notion est essentielle à connaître avant d'évaluer cette technique dans des conditions pathologiques.

GENERALITES

Généralités sur l'imagerie de perfusion tissulaire

L'imagerie de perfusion tissulaire occupe une place de plus en plus importante en imagerie médicale. Elle est réalisée en plus de l'imagerie morphologique afin de caractériser une lésion et de suivre l'évolution post-thérapeutique (1,2). Cette imagerie vise à étudier la microcirculation au sein d'un tissu donné. Cette microcirculation fait intervenir deux notions : la perfusion et la perméabilité. La perfusion caractérise le passage de sang au sein des microvaisseaux et la perméabilité caractérise les échanges entre le tissu et le sang. Cet échange est variable en fonction des organes (l'endothélium vasculaire cérébral est peu perméable comparativement aux vaisseaux hépatiques ou rénaux). Cette perfusion tissulaire a été étudiée en médecine nucléaire (3,4) ou dans des études de physiologie tissulaire (5,6), mais la résolution spatiale des techniques utilisées reste insuffisante. Avec l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie scanographique, échographique ou IRM, l'étude de la perfusion se couple de plus en plus à l'imagerie morphologique (7–10). Certaines études ont démontré que les variations des paramètres de perfusion et de perméabilité de certains cancers sont prédictives du réponse thérapeutique tout comme les aspects morphologiques des lésions sous traitement avec possibilité de modifications des paramètres fonctionnelles avant les modifications morphologiques (11,12).

Différentes techniques ont été proposées pour étudier la perfusion en IRM : séquences de perfusion «sans injection» type Arterial spin labelling (ASL)(13–15) , IRM de perfusion T2* ou de premier passage(16), et IRM de suivi dynamique du signal T1 après injection de gadolinium (Dynamic Contrast Enhanced-imaging, DCE). L'imagerie de perfusion T2* (appelée également dynamic susceptibility contrast MRI, DSC) est basée sur la baisse du signal en fonction de la concentration en gadolinium liée au raccourcissement du temps de relaxation transversale T2* lors du premier passage du produit de contraste dans le voxel (16). Son application au niveau encéphalique permet à partir d'une courbe d'extraire des paramètres semi-quantitatifs : Volume sanguin cérébral (CBV), temps de transit moyen (TTM), Temps au pic (TTP) et le débit sanguin cérébral (CBV). La limite principale de cette technique est la difficulté et la complexité à extraire des paramètres quantitatifs reflétant les échanges tissulaires. L'imagerie de perfusion par marquage de spin (ASL) consiste à réaliser deux acquisitions: sans et après marquage des protons artériels. Ce marquage se fait au niveau des artères situées en amont de la région explorée par une impulsion de radiofréquence. L'acquisition sans marquage des protons, appelée "contrôle", permet d'obtenir des protons à l'équilibre relaxés. La soustraction entre l'acquisition avec marquage des protons artériels et celle sans marquage aboutit à une cartographie de perfusion en annulant le signal des tissus statiques. Cette technique permet l'évaluation du débit sanguin tissulaire et du temps de transit. L'inconvénient est son faible rapport signal sur bruit et surtout son incapacité à évaluer le volume sanguin tissulaire.

A. PRINCIPES DE L'IMAGERIE DE PERFUSION T1 (DCE-Imaging)

Les paramètres de la microcirculation tissulaire s'étudient au sein du plus petit élément du volume exploré correspondant au voxel. Chaque voxel est divisé en trois éléments en proportion variable, le secteur intra vasculaire dont la paroi capillaire est considérée comme semi-perméable(17), le secteur extra-vasculaire intra-cellulaire, et le secteur extra-vasculaire extra-cellulaire qui représente l'interstitium. Le bolus de produit de contraste se distribue dans le réseau capillaire, diffuse dans le secteur interstitiel selon le gradient de concentration entre les deux secteurs et selon la perméabilité des capillaires, puis en ressort par une veinule. (Figure 1).

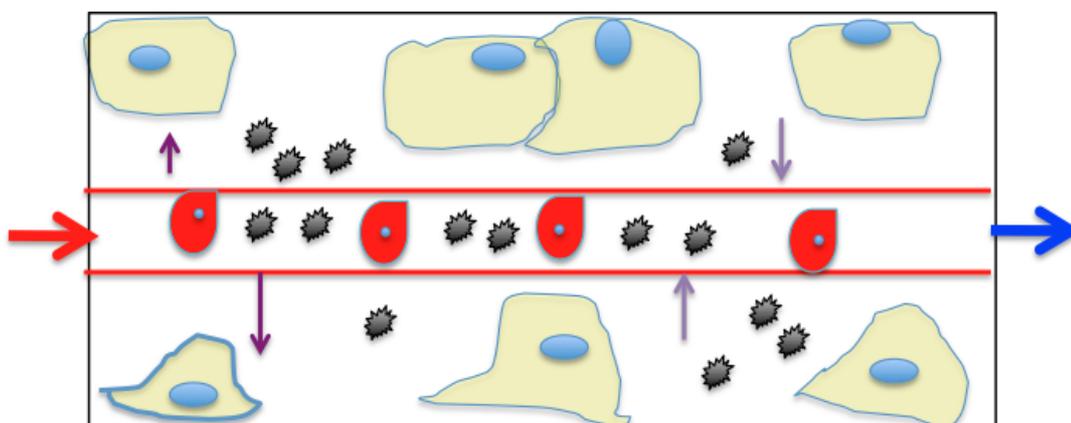


Figure 1.D'après CUENOD (18): Les agents de contraste provenant du sang peuvent diffuser dans l'interstitium au travers de la paroi endothéliale des capillaires, puis ils peuvent retourner vers le sang.

Plusieurs paramètres physiologiques de la microcirculation sont extraits à partir de ce modèle (18) (figure 2):

-Le débit de perfusion tissulaire (F) : il s'agit du volume de sang circulant dans un volume de tissu par unité de temps, exprimé en mL/min/100mL de tissu.

-Le volume sanguin tissulaire (Vp): correspond au volume de sang dans un volume de tissu (unité : % ou mL de sang /100mL de tissu).

- Le temps de transit moyen (TTM) : correspond au temps moyen que met le sang pour traverser le voxel (en secondes).

- La perméabilité de la paroi vasculaire (PS) : il s'agit d'une évaluation de la perméabilité pour certaines molécules du volume exploré (en mL/min/100mL).

- Le volume interstitiel (Ve) : c'est le volume extra-vasculaire extra cellulaire par unité de volume tissulaire (en pourcentage ou en mL/100 mL de tissu).

- La constante volumique de transfert K_{trans} exprime en général le passage du produit de contraste du secteur intra vasculaire vers l'espace interstitiel. Mais cette valeur K_{trans} peut correspondre également au débit sanguin tissulaire selon le régime de circulation(19).

A noter que les chélates de gadolinium ne diffusent pas au sein du compartiment intra-cellulaire.

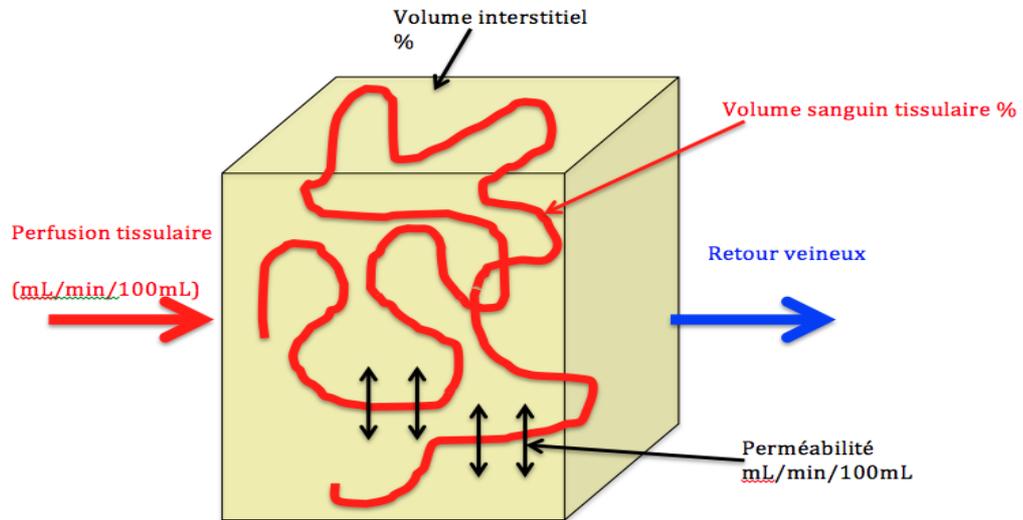


Figure 2.D'après CUENOD (18): Paramètres principaux de la microcirculation.

B. PERFUSION ET PERMEABILITE

L'imagerie DCE consiste à acquérir de façon répétée des images en pondération T1 avant, pendant et après l'injection du produit de contraste. Ceci aboutit à une courbe de variation de signal en fonction du temps (20) (Figure 3). La perfusion tissulaire au sein des microvaisseaux, le passage de l'agent de contraste du secteur intra vasculaire vers l'interstitium, et son retour de l'interstitium vers le secteur plasmatique, représentent les bases de la compréhension et de l'analyse fonctionnelle du rehaussement tissulaire(18) .

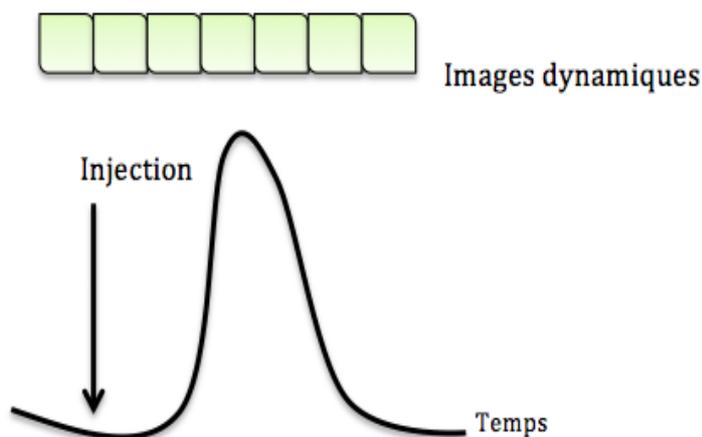


Figure 3 : Acquisition dynamique : acquisition d'images avant, pendant et après l'injection.

1. LA PERFUSION TISSULAIRE PROPREMENT DITE

En l'absence de passage interstitiel, le passage du produit de contraste au sein des microvaisseaux se fait selon une courbe dont la pente initiale représente le débit de perfusion tissulaire (figure 5(1)). L'étude de cette partie initiale de la courbe nécessite une vitesse d'acquisition des images très rapide (fréquence d'échantillonnage temporel élevée). Le pic de la courbe correspond au volume sanguin tissulaire par unité de volume tissulaire (figure 5 (2)). Le produit va ensuite

être éliminé par le rein avec une phase de recirculation, avec une courbe descendante et un seconde pic de plus faible amplitude correspondant à la recirculation du produit (18) (Figure 4).

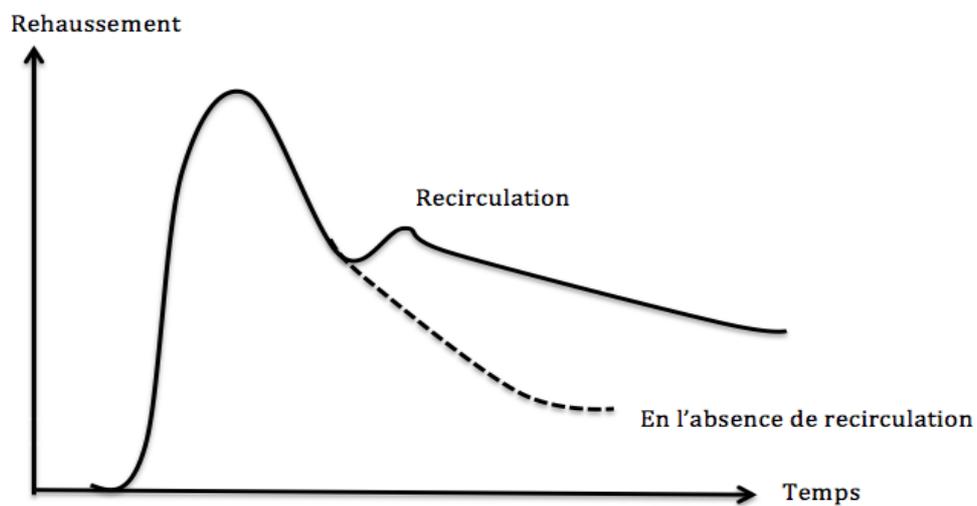


Figure 4 : Rehaussement tissulaire après injection d'un bolus d'agent de contraste et recirculation. D'après CUENOD (18).

2. PASSAGE DU PRODUIT DE CONTRASTE ENTRE L'ESPACE PLASMATIQUE ET L'ESPACE INTERSTITIEL

La concentration du produit de contraste joue un rôle prépondérant dans les mouvements des molécules de part et d'autre de la membrane capillaire. Tant que la concentration en produit de contraste au sein du vaisseau est supérieure à celle dans l'interstitium, la quantité de produit passant du secteur vasculaire vers l'interstitium reste plus importante que celle revenant vers le compartiment vasculaire, et donc le produit s'accumule pendant le temps au sein de cet espace extra vasculaire extra cellulaire. Outre la concentration du produit de contraste dans ces deux compartiments, la perméabilité capillaire (P) et la surface d'échange (S) influencent les échanges entre les deux secteurs. Cette accumulation de produit de contraste au sein de l'interstitium se manifeste par une courbe avec une pente plus lente qui suit la pente initiale de rehaussement rapide. (Figure 5 (3)). Le produit passe ensuite du secteur interstitiel vers le compartiment vasculaire lorsque la concentration du produit plasmatique diminue du fait de l'élimination rénale. Ceci se manifeste sur la courbe par une pente décroissante représentant le volume interstitiel. (Figure 5 (4)). Il est important de noter que le rehaussement dynamique visible sur l'image est la somme des courbes de rehaussement vasculaire et interstitielle. Et comme ces phénomènes de perfusion tissulaire et de perméabilité se déroulent avec une cinétique différente, il est possible grâce aux modèles adaptés de les étudier séparément en IRM (18).

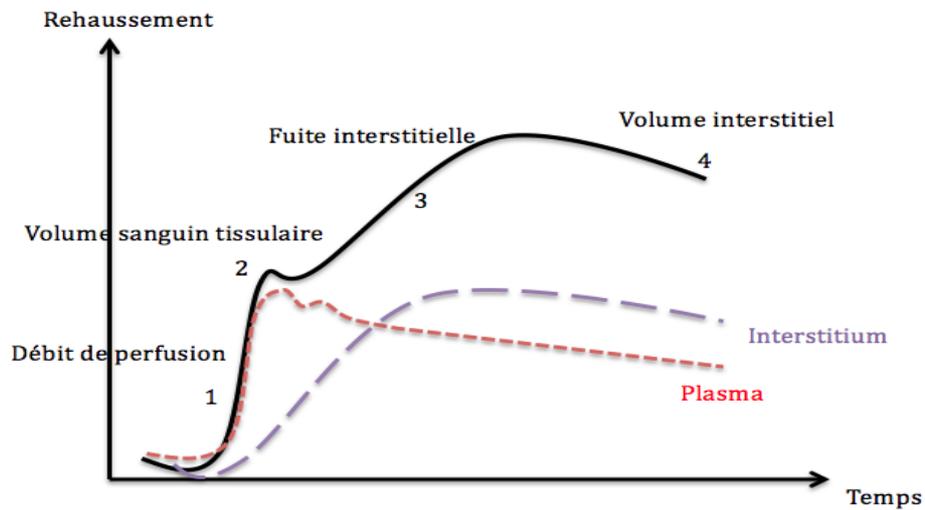


Figure 5 (d'après CUENOD) (18) : Courbe de rehaussement tissulaire : le rehaussement tissulaire (courbe noire) est la somme de la composante plasmatique (courbe rouge) et de la composante interstitielle (courbe bleue).

Puisque la perfusion proprement dite et la perméabilité se déroulent avec une chronologie différente, une résolution temporelle haute associée à une acquisition rapide de durée limitée est nécessaire afin d'étudier les paramètres de perfusion(21). Les paramètres de perméabilité nécessitent quant à eux une résolution temporelle plus faible mais un temps d'acquisition plus long(22) . Ceci explique que selon les paramètres fonctionnels qu'on cherche à étudier, la résolution temporelle, la durée de l'acquisition, la résolution spatiale et la taille du volume acquis doivent être choisis différemment. A la fin des acquisitions, une courbe d'évolution du signal T1 en fonction du temps est ainsi obtenue. Ce rehaussement tissulaire dépend de plusieurs paramètres dont les paramètres techniques de champ magnétique et de la séquence et les paramètres de relaxation tissulaire T1, T2 et T2*. De ce fait, la relation entre le signal et la concentration tissulaire de gadolinium n'est pas linéaire. Plusieurs méthodes ont été développées afin de pouvoir obtenir ces courbes de concentration en fonction du temps.

C. MODALITES D'ANALYSE

Deux grands types d'analyse sont possibles : l'analyse visuelle et l'analyse des courbes de rehaussement.

1. L'ANALYSE VISUELLE

C'est la méthode la plus facile et la plus rapide. Elle vise à rechercher une prise de contraste sur les images natives. On peut visualiser des zones de rehaussement intense et précoce (wash-in), associés ou non à une diminution du signal (wash-out) . Cette étape permet de repérer précocement les zones qui se rehaussent, et d'évaluer les artefacts, le bruit de l'image et la qualité de l'injection. Elle ne nécessite pas de post-traitement. Cependant, on ne peut pas extraire des paramètres fonctionnels et elle reste une méthode subjective et peu reproductible (23).

2. L'ANALYSE DES COURBES

A partir de la courbe de rehaussement tissulaire, plusieurs méthodes d'analyse en DCE-imaging sont disponibles :

a) L'ANALYSE QUALITATIVE

Cette méthode vise à analyser la forme de la courbe (24,25). Daniel et al. ont décrit 5 types de courbes (26). En pratique, on décrit classiquement trois types de courbe. L'étude de Kuhl et coll(27) , réalisé sur des lésions mammaires, a proposé de classer ces courbes en fonction de leur morphologie :

-Type 1 : un rehaussement constant, progressif et peu intense, évocateur de bénignité.

-Type 2 : une courbe ascendante suivie d'un plateau, évocatrice de risque intermédiaire de malignité.

-Type 3 : une courbe ascendante suivie d'un lavage ou « wash out » évocatrice de malignité (figure 6).

L'avantage de cette analyse est sa simplicité et sa moindre sensibilité à la variation des paramètres de la séquence (28). En imagerie de perfusion musculaire, une augmentation rapide de la courbe avec un pic suivie d'un Wash-out indique une bonne réserve vasculaire musculaire à l'effort (29). L'inconvénient est que cette méthode reste non quantitative et subjective (30).

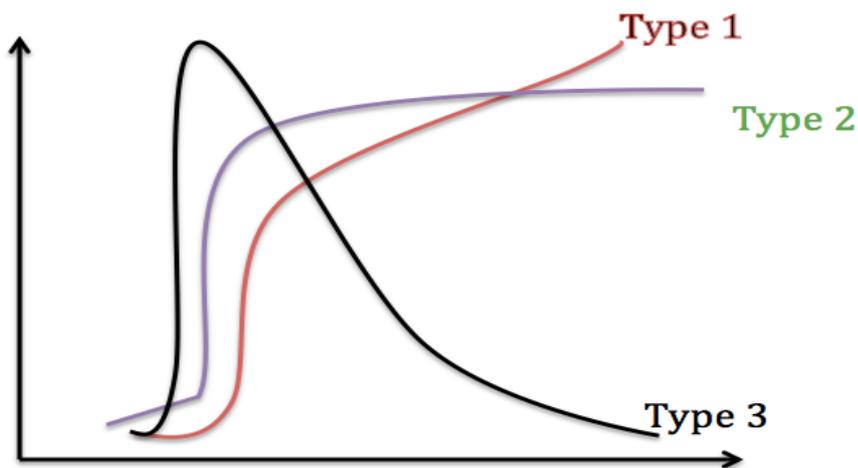


Figure 6: Analyse qualitative : trois types de courbes de rehaussement.

b) L'ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE

A partir de ce mode d'analyse, des paramètres extraits à partir des courbes de rehaussement sont étudiés : la pente initiale de rehaussement (Initial Slope-IS-, ou Wash-in), le temps jusqu'au pic (Time to peak, TTP), le rehaussement maximal ou intensité de signal, l'aire sur la courbe (Area Under the Curve, AUC), et la pente descendante (Wash out). (Figure 7). L'avantage de cette analyse est sa facilité d'acquisition et de post traitement, en comparant notamment une zone pathologique à une zone saine. Elle ne nécessite pas la mesure de la fonction d'entrée artérielle (31). En revanche, cette méthode n'analyse pas les paramètres fonctionnels microcirculatoires et ne permet donc pas d'approche physiologique. Elle reste sensible aux paramètres du protocole réalisé comme la durée d'acquisition, les propriétés du produit de contraste et le protocole d'injection. De ce fait la comparaison entre les différentes études reste difficile (31,32). Il n'y a cependant pas de consensus sur les logiciels de post-traitement. Certains ont été développés pour des applications précises comme pour le cancer de la prostate (33). Son utilisation en pratique clinique pour le cancer de la prostate par exemple reste incertaine selon certaines études (34), mais d'autres études ont montré son utilité pour la caractérisation des lésions suspectes avec meilleure sensibilité et spécificité que l'analyse visuelle(35). D'autres études portant sur l'angiogenèse tumorale (36), les pathologies rhumatismales (37,38), et les pathologies cardiaques (39) ont mis en évidence l'utilité de cette analyse semi-quantitative notamment en analysant la courbe de premier passage avec sa pente qui représente la cinétique du produit de contraste et son pic qui représente le rehaussement intra et extra-vasculaire.

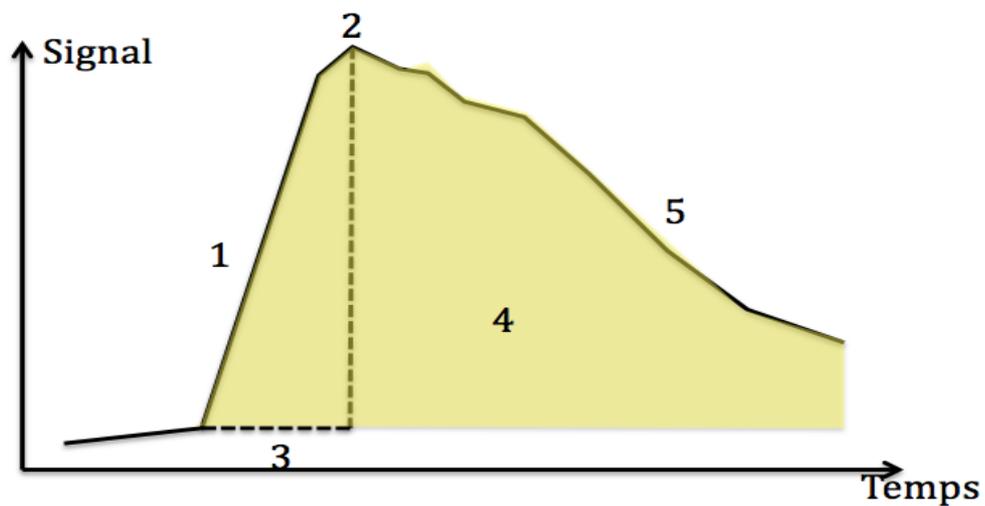


Figure 7. Courbe des paramètres semi-quantitatifs D'après BUDZIK (23). 1 : Pente initiale (wash in). 2. Rehaussement maximal. 3. TTP. 4. AUC. 5. Lavage (Wash out).

c) L'ANALYSE QUANTITATIVE

Cette méthode s'appuie sur l'analyse des courbes de concentration en fonction du temps pour extraire les paramètres quantitatifs de la microcirculation tissulaire à l'aide des modèles pharmacocinétiques. Le modèle pharmacocinétique est défini par les échanges transmembranaires modélisés par des systèmes d'équation de flux. Pour convertir la courbe de signal en fonction du temps en une courbe de concentration en fonction du temps, la valeur du T1 du tissu analysé avant injection doit être connue, ainsi que la fonction d'entrée artérielle (AIF) qui analyse l'aspect du rehaussement artériel et la concentration totale du PDC au sein de l'artère à destination du tissu étudié (12)(24) (figure 8). En effet l'équation exprimant l'intensité du signal en fonction du T1 tissulaire, de la concentration du produit de contraste, de l'angle de bascule, du temps d'écho, du temps de relaxation et de la relaxivité du PDC, permet de calculer les courbes de concentration. Le modèle cinétique d'analyse des paramètres quantitatifs le plus utilisé est le modèle de Tofts schématisé dans la figure 10. Ce modèle permettra la modélisation et la description de la distribution du produit de contraste au sein du tissu (figure 9). La composante plasmatique est négligée dans le modèle de Tofts simple, alors qu'elle est prise en compte dans le modèle étendu.

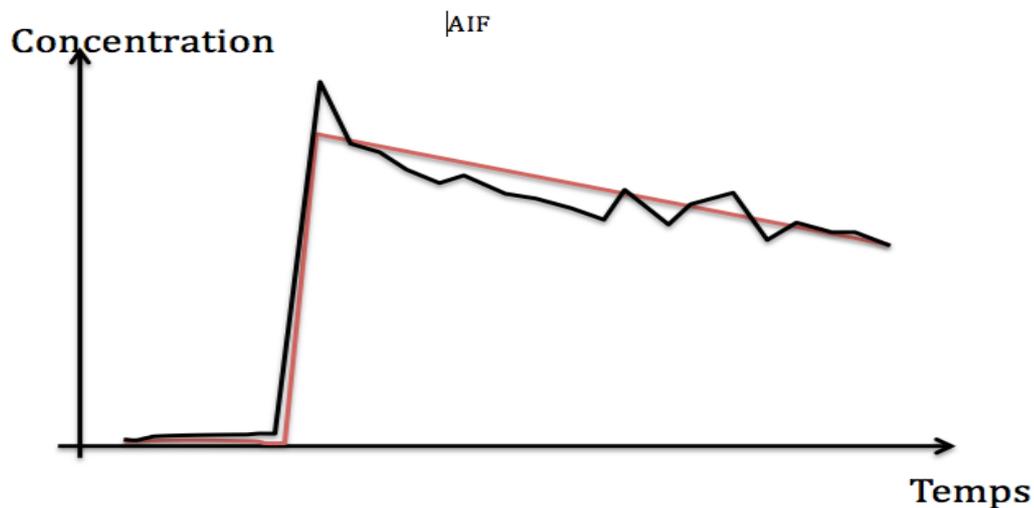
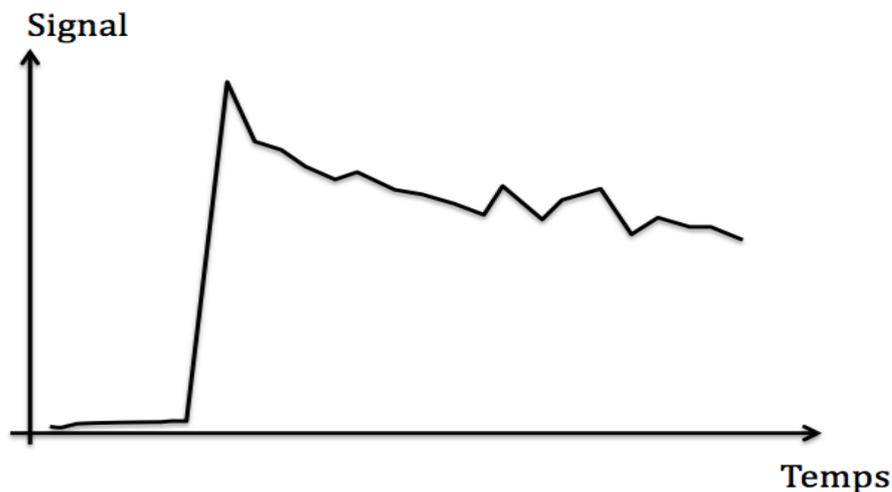


Figure 8. Courbe d'évolution du signal en fonction du temps mesurée directement par ROI au sein de l'artère fémorale. Figure 9 : Fonction d'entrée artérielle, après modélisation, on obtient un courbe ajustée (« fitting », en rouge) traduisant l'évolution de la concentration du gadolinium en fonction du temps.

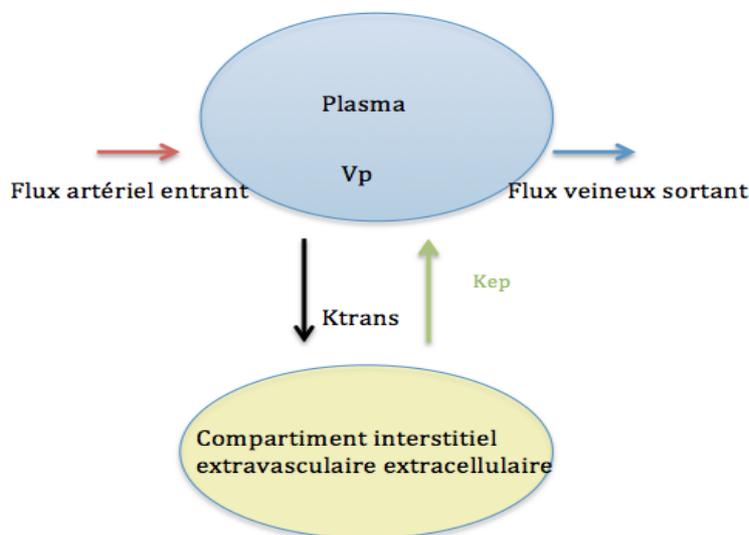


Figure 10. Modèle de Tofts (23). K_{trans} est la constante de transfert entre le plasma et l'espace extra-cellulaire exprimé en min^{-1} . K_{ep} représente le retour du produit de l'interstitium vers le compartiment vasculaire exprimé en min^{-1} ($K_{ep} = K_{trans}/V_e$).

Les principaux paramètres quantitatifs analysés sont les volumes plasmatique V_p (Fraction volumique plasmatique par volume de tissu) et interstitiel extra-vasculaire extra-cellulaire V_e (Fraction volumique interstitielle par volume de tissu), ainsi que les constantes K_{trans} et K_{ep} . Des modèles mathématiques prenant en compte l'aspect du rehaussement de l'artère afférente (AIF), permettent d'obtenir ces paramètres quantitatifs(18). Ces modèles étudient en général le débit de perfusion(40–42), la perméabilité capillaire(43)(4,44–47) ou les deux paramètres (48–60). En effet, la modélisation des tissus étudiés en compartiments permet soit l'étude de la perfusion de premier passage, soit la perméabilité(18). Les premiers modèles proposés(4,40–47,61,62) analysaient soit le premier passage d'agent de contraste, en haute résolution temporelle, pour évaluer la perfusion tissulaire, soit en

basse résolution temporelle pour évaluer la perméabilité capillaire. Les modèles récents (modèles complets)(48–60) tiennent compte de l'ensemble des paramètres de la microcirculation. Ces modèles prennent en compte les échanges entre le sang artériel, l'espace plasmatique et l'espace interstitiel. Une revue générale très précise sur le sujet a été publiée par Sourbron et Buckley(12). Le K_{trans} reste le paramètre de perfusion le plus retrouvé dans les études fonctionnelles de la microcirculation. Il désigne en même temps le flux sanguin et la perméabilité. Ainsi, si la perméabilité est très importante, le K_{trans} reflète essentiellement le flux sanguin car sa diffusion n'est pas limitée par la perméabilité. Par contre, le K_{trans} reflète la perméabilité si celle-ci est faible, du fait d'un passage difficile du gadolinium du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel. Ces différents paramètres calculés peuvent servir comme marqueur pronostique, de suivi et de réponse thérapeutique.

D. ACQUISITION D'UNE SEQUENCE DCE

L'acquisition d'une séquence d'IRM de perfusion dynamique se fait en plusieurs étapes:

1) Cartographie du T1 réel du tissu étudié avant l'injection

Cette cartographie est obtenue en variant l'angle de bascule (63,64) sur une séquence en T1 écho de gradient rapide acquise trois fois (65). Cette méthode basée sur la variation de l'angle de bascule reste sensible aux inhomogénéités du champ B1 (66). Les séquences Echo Planar (EPI) avec une pré-impulsion de type inversion-récupération permettent aussi une acquisition pondérée en T1 très rapide. Néanmoins, les artéfacts de distorsion et de déplacement chimique, liés respectivement à la susceptibilité magnétique, aux imperfections des gradients peuvent être responsables d'erreurs dans la mesure du signal.

2) Acquisition dynamique en 3D pondération T1

Une acquisition en 3D (65)(67) et en pondération T1 avec TE et TR courts, écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle(68) est réalisée avant, pendant et après l'injection de gadolinium. L'acquisition en 3D fournit un meilleur rapport signal sur bruit comparativement au 2D(68), mais avec un temps d'acquisition plus long. Ces séquences 3D permettent de couvrir un champ large et de fournir des bonnes informations morphologiques (68).

3) Injection du produit de contraste

A l'aide d'un injecteur automatique, le produit de contraste est injecté avec un débit de deux à quatre mL/s, immédiatement suivi de 20 à 30 cc de sérum salé.

E. LE POST-TRAITEMENT DES DONNEES ACQUISES

A l'aide de logiciels fournis par les constructeurs IRM ou développés sous environnement OSIRIX comme UMMPerfusion(69) (<http://ikrsrv1.medma.uni-heidelberg.de/redmine/projects/ummperfusion>) ou DCE Tool (http://kyungs.bol.ucla.edu/software/DCE_tool/DCE_tool.html), les analyses des paramètres quantitatifs sont réalisées avec les étapes classiques du post traitement en imagerie DCE :

1) Calcul de la cartographie T1(68)

Le calcul direct de la cartographie T1 permet de prendre en compte la valeur vraie du T1 des tissus étudiés (70).

2) Correction des mouvements

La méthode de recalage des images(65)(71,72) permet la correction des artefacts de mouvements.

3) Mesure de la fonction d'entrée artérielle (AIF)

Elle se fait habituellement par mesure directe de l'AIF dans un vaisseau de gros calibre (65,67). Son interprétation permet de prendre en compte les caractéristiques hémodynamiques du sujet, afin de limiter son influence sur les paramètres de perfusion du tissu étudié. En effet, l'AIF dépend de la fonction cardiaque, de la fonction rénale et de l'état du réseau circulatoire. Cette technique de mesure de l'AIF nécessite une résolution temporelle élevée. La mesure doit être réalisée sur un vaisseau de calibre suffisant et au plus proche de la cible à étudier. D'autres méthodes de mesure, comme l'AIF dans une région de référence(73,74) ou notamment celle de Weinmann avec des AIF de référence issues de populations témoins (75,76) peuvent être utilisées. Ces méthodes permettent d'éviter les biais de mesures (70) induits par les mesures directs de l'AIF, mais ne prennent pas en

considération les variations de l'hémodynamique entre les sujets de la population étudiée.

4) Application du modèle pharmacocinétique

Le modèle bi-compartimental de Tofts reste le modèle le plus utilisé en imagerie DCE. Sa version de base est adaptée au tissu faiblement vascularisé (osseux et musculaire par exemple) (19)(22,77), car elle considère le volume plasmatique comme négligeable. Sa version étendue permet l'étude des tissus bien vascularisés. Comme nous l'avons vu, la résolution temporelle et le temps d'acquisition de la séquence influencent fortement la capacité à calculer certains paramètres quantitatifs. Il est donc essentiel de choisir le modèle, et les paramètres d'acquisition en fonction de ce qu'on cherche à mesurer.(Tableau 1(18)) Une résolution temporelle assez élevée et une acquisition longue permettent la mesure de tous les paramètres quantitatifs de perfusion et de perméabilité (Modèle à quatre paramètres) (18). Une acquisition longue et une fréquence d'image faible permettent la mesure du volume sanguin tissulaire et la perméabilité capillaire(18). Une durée d'acquisition le plus courte possible et une fréquence d'acquisition haute permettent d'explorer le premier passage (la perfusion proprement dite).

	Durée d'acquisition		
Fréquence d'acquisition	Courte	Intermédiaire	Longue
Haute	Ft, Vs, TTM (Premier passage)	Ft, Vs, TTM, PS	Ft, Vs, TTM, PS, Ve (modèle complet)
Intermédiaire Basse		Vs, PS (Patlak)	Vs, PS, Ve (Tofts-Kety étendu)

Tableau 1. (D'après CUENOD) (18) : Pour extraire les différents paramètres circulatoires (modèle complet), l'acquisition doit être obtenu avec une résolution temporelle élevée et une durée totale élevée. Ft : débit de perfusion tissulaire. Vs : volume sanguin tissulaire. TTM : temps de transit moyen.PS : produit perméabilité et surface. Ve : volume interstitiel par fraction de tissu.

5) Interprétation des paramètres

Des cartographies couleurs peuvent être générées. L'analyse par région d'intérêts (ROI) est le plus communément utilisée. Les résultats pourraient être hétérogènes en raison de la grande variabilité des mesures liée au manque de standardisation à la fois dans l'acquisition des données et dans leur post traitement (78), ce qui a amené à des recommandations visant à standardiser la réalisation des séquence et leur post traitement (65,79).

INTRODUCTION

L'imagerie de perfusion T1 par IRM ou Dynamic Contrast Enhancement MRI (DCE-MRI) prend une place de plus en plus importante dans les différents domaines de l'imagerie médicale oncologique et non oncologique. En imagerie musculosquelettique, différentes études ont étudié l'imagerie de perfusion pour la caractérisation ou le suivi des tumeurs musculosquelettiques primitives ou secondaires (80,81). D'autres études ont également analysé la perfusion dans le cadre de pathologies non tumorales comme les pathologies de la synoviale, les rhumatismes inflammatoires, l'ostéoporose et la pseudarthrose (37,82–87) ou pour évaluer les paramètres microcirculatoires à l'état normal (88). Dans de nombreuses maladies musculaires comme la myosite et les perturbations microvasculaires du diabète de type 2, l'évaluation de la perfusion musculaire reste difficile, mais utile pour le diagnostic précoce, le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement (89). En effet, les muscles présentent des altérations morphologiques non spécifiques (90,91), souvent améliorées avec des techniques d'imagerie fonctionnelles (92,93). Dans des modèles sur l'animal, l'imagerie fonctionnelle a été réalisée avec des techniques invasives pour étudier les paramètres pharmacocinétiques (94). En pratique clinique la perfusion musculaire peut être évaluée avec différentes techniques: pléthysmographie segmentaire par occlusion veineuse (95–97), la tomographie par émission de positons (TEP), la scintigraphie au thallium (98–100), et plus récemment l'échographie de contraste (CEUS : Contrast Enhanced

Ultrasound), l'IRM d'oxygénation tissulaire BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) et l'IRM de perfusion par marquage de spins (ASL : Arteriel Spin Labelling) (90,101–105). Cependant, ces techniques souffrent d'une faible résolution spatiale. L'IRM de perfusion T1 par IRM a été réalisée pour évaluer les variations de la perfusion musculaire entre le repos et l'exercice (75,106). Dans d'autres études de perfusion, les muscles constituaient le tissu de référence de certaines pathologies osseuses (107). Cependant, à notre connaissance, aucune étude d'IRM DCE n'a décrit les paramètres microcirculatoires des muscles à l'état normal. Nous pensons que l'évaluation de ces paramètres musculaires à l'état normal est primordiale avant de l'appliquer à la pathologie musculaire, que ce soit dans une optique:

- Diagnostique (ischémie, inflammation, tumeur)
- Pronostique et thérapeutique: évolution sous traitement.

L'objectif de cette étude était d'analyser les paramètres microcirculatoires semi-quantitatifs et quantitatifs des muscles de la racine de cuisse à l'aide d'une séquence d'IRM de perfusion T1 à 3 Teslas chez des sujets sains sans pathologie musculaire connue.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. PATIENTS

Notre étude a obtenu l'aval du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest. Une information orale et écrite a été délivrée au patient préalablement à l'inclusion. Un consentement éclairé écrit a été obtenu. Les sujets ayant une IRM du bassin ou de la hanche avec injection de produit de contraste ont été inclus. Les patients ayant des antécédents de chirurgie de la hanche, de cancer ou de maladie systémique n'ont été pas été inclus, de même que les patients dont l'IRM a révélé des anomalies musculaires (tumeur, oedème, dégénérescence graisseuse ou atrophie) ou des artefacts. L'âge, le sexe et l'index de masse corporelle (IMC) ont été recueillis.

II. PROTOCOLE ET SEQUENCE

Les séquences morphologiques ont été acquises sur la même machine (IRM 3 Tesla Ingenia, Philips Healthcare, Netherlands) avec des séquences coronales en pondération T1 et STIR, et axiales STIR. Les sujets étaient au repos au moins 30 minutes avant l'examen. La séquence de perfusion consistait en une séquence 3D dynamique en écho de gradient acquise dans le plan axial centrée sur la hanche droite. Au total 94 coupes ont été réalisées avec un champ de vue de 228 × 130 × 169 mm. Le TR, TE, l'angle de bascule et la bande passante étaient respectivement 4.5, 2.1 ms, 10° et 389 HZ. La matrice reconstruite était de 128 X 128 mm avec un voxel reconstruit de 1.8 x 1.8 x 1.8 mm. Deux bandes de saturations médiale et supérieure ont été placées afin d'éliminer les artefacts d'origine digestifs. La

résolution temporelle était de 13.5 seconds. Cinq images de base ont été acquises, et au début de la sixième acquisition, 0,1 mmol/kg de DOTAREM a été injecté avec un débit de 2.5 mL/sec, suivi de 20 ml de sérum sale. Au total 20 acquisitions dynamiques ont été réalisées. Le calcul de T1 nécessitait la réalisation de séquences avec trois angles de bascule avant l'injection de produit de contraste. La durée totale de la séquence était de 9 minutes.

III. RECUEIL ET POST-TRAITEMENT DES DONNEES

La fonction d'entrée artérielle était mesurée au moyen d'une région d'intérêt (region of interest, ROI) dessinée dans l'artère fémorale commune (Figure 11). Le calcul du T1 nécessitait la réalisation de séquences avec trois angles de bascule (3°, 10° et 17°). La relaxivité du produit de contraste choisie était de 3,4. Le modèle compartimental de perfusion choisi était le modèle de Tofts. A l'aide du logiciel DCE Tool développé sous Osirix (http://kyungs.bol.ucla.edu/software/DCE_tool/DCE_tool.html), les paramètres de perfusion semi-quantitatifs (Pente initial (initial slope, IS), Aire sous la courbe (Area Under the Curve, AUC) et le temps au pic (Time To Peak, TTP) et quantitatifs (Ktrans, Kep et Ve) ont été calculés de la façon suivante :

1. Douze muscles de la racine de cuisse ont été choisis sur trois coupes à trois niveaux différents.
2. Ces muscles ont été répartis en trois compartiments (Figures 12, 13 et 14) :
 - Antérieur : muscles psoas, sartorius, fascia lata, droit fémoral, vaste intermédiaire et vaste latéral.
 - Médial : grand adducteur, pectinée et carrée fémoral.

- Postérieur : muscles petit, moyen et grand glutéal.
3. Le plan axial était choisi comme plan de mesure.
 4. Pour chaque muscle, une ROI, couvrant la totalité de la surface musculaire dans la coupe choisie a été tracée (figure 14).

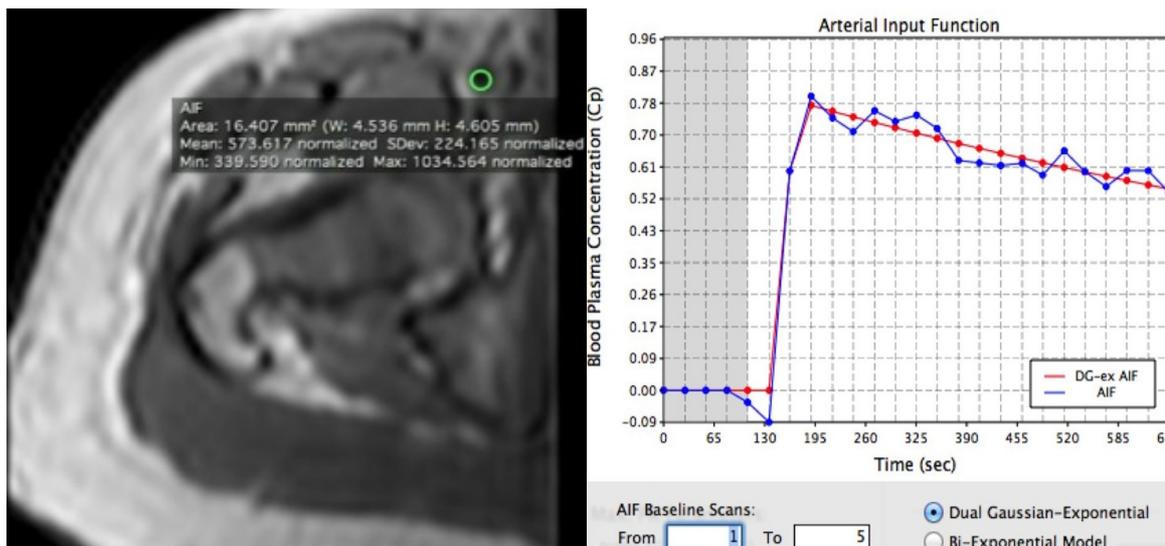


Figure 11 : Calcul de la fonction d’entrée artérielle (AIF). a) ROI au sein de l’artère fémorale commune ; b) Courbe de l’AIF et son adaptation au modèle pharmacocinétique (fitting).

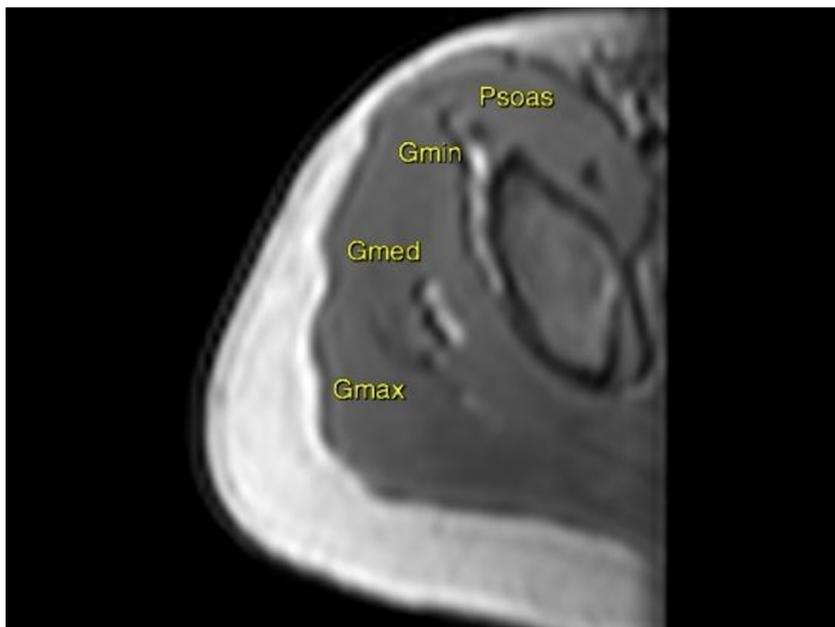


Figure 12 : Coupe proximale montrant les muscles psoas et glutéaux. Gmin: petit glutéal. Gmed: moyen glutéal. Gmax: grand glutéal

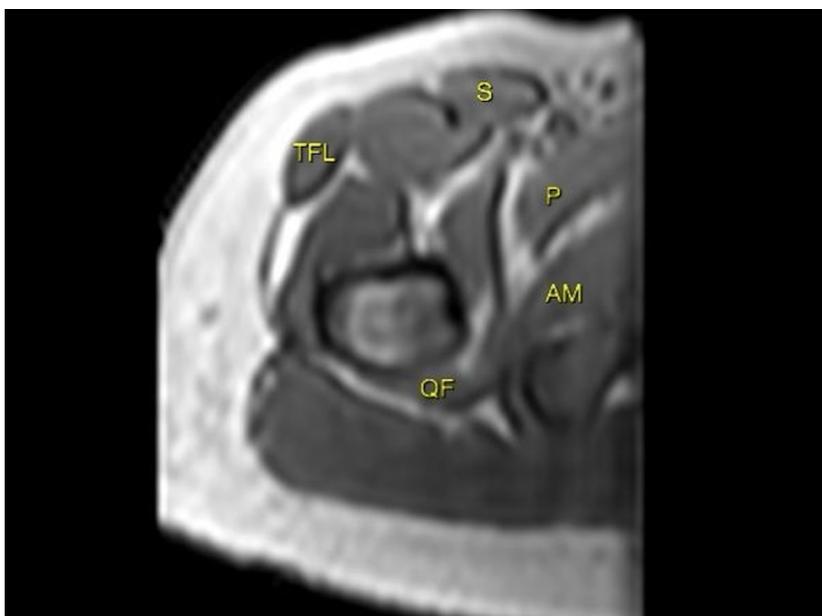


Figure 13 : Deuxième niveau de coupe montrant les muscles : Sartorius (S), tenseur du fascia lata (TFL), pectiné (P), grand adducteur (AM) et carré fémoral (QF)

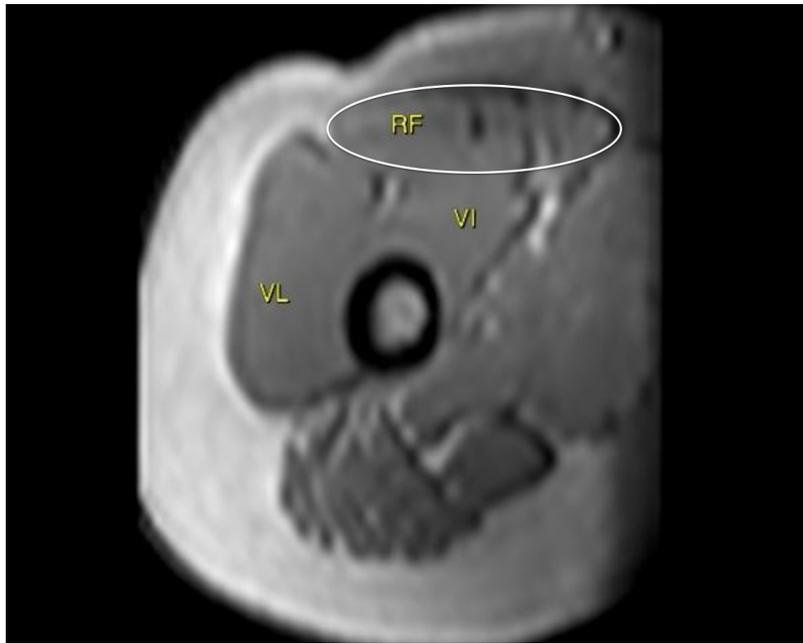


Figure 14 : Coupe distale montrant le droit antérieur (RF), vaste intermédiaire (VI) et vaste latéral (VL). Exemple de ROI couvrant la plus grande surface du muscle droit antérieur dans le plan axial

IV. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R(<http://www.r-project.org>). Nous avons tout d'abord mené une analyse descriptive des données en calculant les moyennes et écart-types des six paramètres. Puis nous avons mis en œuvre un modèle linéaire mixte pour prendre en compte les mesures répétées sur les mêmes patients, et ainsi permettre l'estimation d'effets fixes et aléatoires pour comparer les muscles. La normalité des données a été vérifiée graphiquement et via l'utilisation du test de Shapiro-Wilk. Une transformation logarithmique a été appliquée sur les paramètres ne vérifiant pas la condition de normalité. Celle-ci n'était pas respectée même après transformation pour deux paramètres (IS et TTP) et ceci pour tous les muscles. Pour ces derniers, nous avons utilisé le test non paramétrique de Quade pour comparer les muscles de chaque loge. Pour les données normales après transformation, des variables cliniques telles que l'âge, le sexe, et l'IMC ont pu être intégrées dans le modèle linéaire mixte pour tester leur effet.

RÉSULTATS

Les caractéristiques de la population étudiées sont résumées dans le tableau 2.

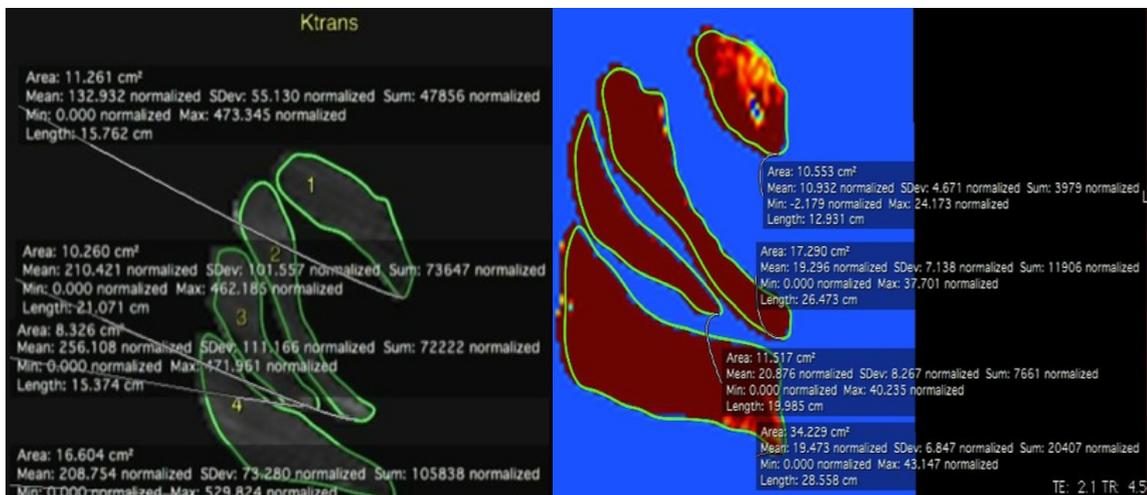
Homme n (%)	24 (53.3)
Femme n (%)	21 (46.7)
Age Moyen (an) (écart-type)	39.4 (12.4)
Index de masse corporelle	
< 18.5 (%)	2.2
18.5 – 25 (%)	53.3
25 – 30 (%)	33.3
30 – 40 (%)	11

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population avec Age, sexe et index de masse corporelle.

Quarante-cinq sujets (21 femmes et 24 hommes; âge moyen: 39,4 années (18-62 ans); poids: $75,5 \pm 13,8$ kg) ont été inclus. Les valeurs moyennes et les écarts types ainsi que la déviation standard relative de tous les paramètres semi-quantitatifs et pharmacocinétiques sont résumés dans le tableau 3 (Figure 15, 16)

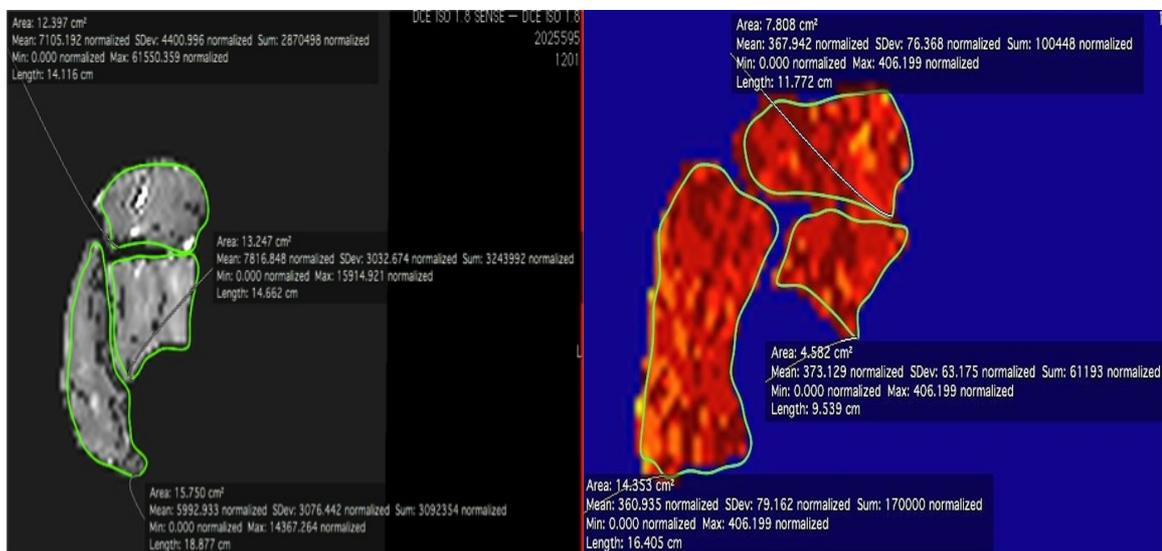
Groupe	Muscle	K _{trans} (ml/min/100 ml)	K _{ep} (ml/min/100 ml)	V _e (mL)	IS	TTP (sec)	AUC
Postérieur Moyenne ± Déviation standard	Grand Glutéal	448 ± 494	3763 ± 2899	1092 ± 675	3.1 ± 2.7	347 ± 26	29.7 ± 10.5
	Moyen Glutéal	747 ± 1199	5344 ± 5600	1061 ± 600	3 ± 2.8	305 ± 41	30.9 ± 10.7
	Petit Glutéal	452 ± 803	3627 ± 3116	917 ± 542	2.4 ± 2.4	315 ± 31	25.9 ± 10.5
Antérieur Moyenne ± Déviation standard	Droit Fémoral	459 ± 603	5058 ± 5417	905 ± 521	2.4 ± 2.4	332 ± 62	28.5 ± 44
	Tenseur Fascia Lata	406 ± 472	2857 ± 2196	1396 ± 828	2 ± 2.1	311 ± 23	26.9 ± 10.2
	Psoas	305 ± 347	3365 ± 2381	868 ± 498	1.1 ± 1.3	325 ± 26	16.8 ± 7.5
	Sartorius	300 ± 311	3383 ± 2254	996 ± 642	1.5 ± 1.8	323 ± 23	19.6 ± 12.1
	Vaste intermedi aire	768 ± 1133	6386 ± 7474	1051 ± 613	4 ± 3.3	317 ± 61	40.3 ± 48.6
	Vaste latéral	915 ± 1462	6713 ± 8766	1198 ± 763	3.6 ± 3.3	311 ± 65	41.5 ± 46.8
Médial Moyenne ± Déviation standard	Carré fémoral	439 ± 402	3113 ± 2129	1370 ± 825	2.8 ± 2.5	328 ± 16	34.3 ± 11.1
	Pectiné	547 ± 662	3946 ± 4390	1204 ± 802	2.5 ± 2.5	317 ± 25	30.7 ± 15.7
	Grand Adducteur	451 ± 502	3011 ± 2235	1326 ± 860	1.9 ± 2.1	325 ± 17	33.9 ± 13.1
DSR Moyenne		1.28	0.9	0.6	1	0.1	0.63
Valeurs exprimées en moyenne ± Deviation standard DRS : Déviation standard relative							

Tableau 3 : Valeurs moyennes et écart types des paramètres semi-quantitatifs et pharmacocinétiques pour tous les muscles dans les trois groupes.



a/b

Figure 15 : Cartographie du Ktrans (a) et de l'AUC (b) avec les moyennes et les écart types obtenus avec un grand ROI sur chaque muscle de la coupe (de haut en bas : psoas, petit, moyen et grand glutéal).



a/b

Figure 16 : Cartographie de Kep (a) et du TTP (b) avec les moyennes et les écart types obtenus avec un grand ROI sur chaque muscle de la coupe (Droit Fémoral, Vaste intermédiaire et Vaste latéral)

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques (Ktrans, Kep et Ve) a montré une hétérogénéité entre les différents muscles d'une même loge ($p < 0,05$) (figure 17), sauf pour Ktrans dans la loge médiale (figure 18). Les paramètres pharmacocinétiques étaient également hétérogènes entre les patients pour un muscle donné. En effet, pour tous les paramètres normalement distribués, l'effet aléatoire correspondant au sujet était significatif ($p < 0,0001$) (tableau 4).

Groupe	K_{trans} (ml/min/100 ml)	K_{ep} (ml/min/100ml)	V_e (mL)	IS	TTP (sec)	AUC
Postérieur	< 0.0001*	0.0015* Sexe (0.04) **	< 0.0001*	0.0019***	< 0.0001***	<0.0001*
Antérieur	< 0.0001*	< 0.0001***	<0.0001*	< 0.0001***	0.0001***	< 0.0001***
Médial	0.7203*	0.0377***	0.0312*	0.0012***	0.0016***	< 0.0001* Sexe (0.0001) ** Age (0.0048) **

* p-valeur pour l'effet muscle dans le modèle linéaire
** p-valeur pour les paramètres socio-démographiques significatifs
*** p-valeur pour le Quade test

Tableau 4 : Effet statistique des différents paramètres selon les groupes musculaires.

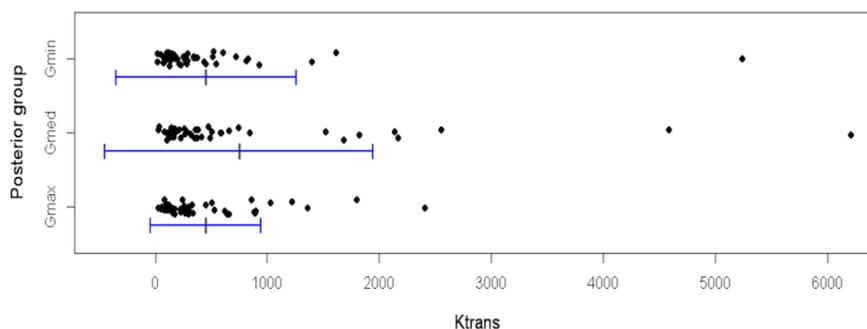


Figure 17 : Les points représentent les patients, et la barre horizontale bleue représente l'écart-type autour de la moyenne (gris). Les valeurs moyennes de Ktrans étaient plus élevées dans le moyen glutéal par rapport au grand et petit glutéaux. Il existe des valeurs extrêmes (> 2000 ml / min / 100 ml), en particulier pour le moyen fessier, provoquant une grande variabilité des valeurs.

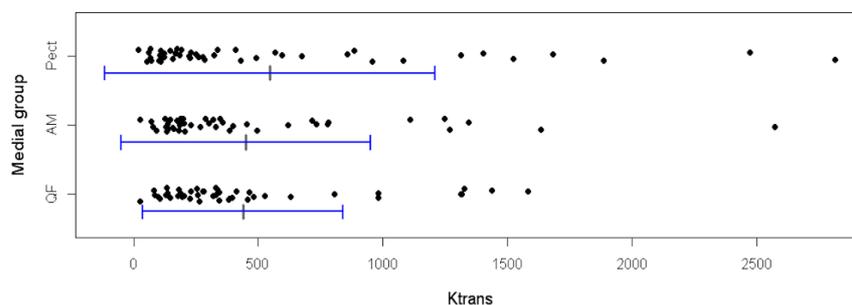


Figure 18 : Pas de différence significative de Ktrans entre les trois muscles (QF: Carré fémoral, Pect: pectiné, AM: Grand adducteur) ($p = 0,7203$). Existence de quelques valeurs extrêmes.

Une différence significative des paramètres semi-quantitatifs était présente entre les muscles de chaque loge ($p \leq 0.0001$) (Figure 19) (Tableau 4). Il faut cependant noter que le niveau d'hétérogénéité n'est pas le même entre les groupes de muscles d'après le calcul de l'écart-type relatif (RDS) (Tableau 3).

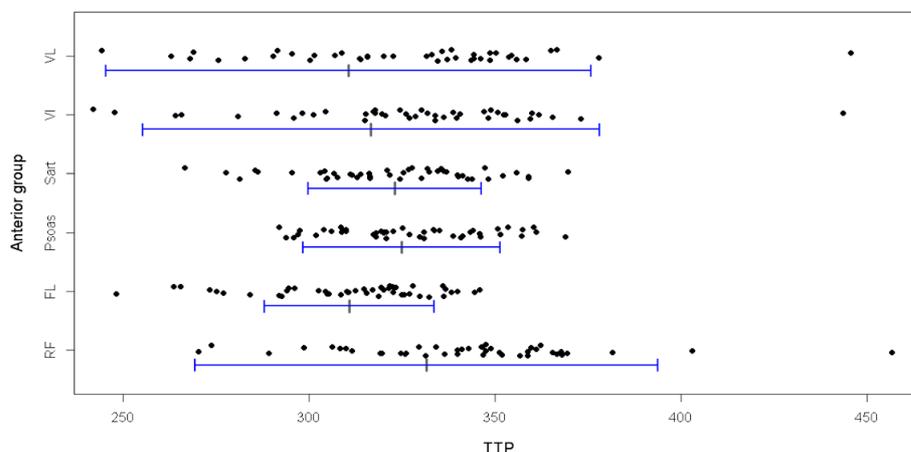


Figure 19 : Différence significative des valeurs moyennes de TTP entre les muscles du groupe antérieur ($p=0,0001$)

L'intégration dans le modèle linéaire mixte des paramètres cliniques (âge, sexe, et IMC) a révélé un effet significatif du sexe ($p = 0,0001$) et de l'âge ($p = 0,0048$) pour le paramètre AUC dans la loge médiale, et du sexe uniquement ($p = 0,04$) pour les valeurs de Kep dans la loge postérieure. En effet, les valeurs d'AUC et Kep sont plus élevées chez les femmes, et l'âge est positivement corrélé à l'AUC : l'AUC est plus élevé chez les patients âgés. L'IMC n'influçait pas les paramètres semi-quantitatifs et microcirculatoires et ceci, quelque soit la loge.

DISCUSSION

Ce travail montre une différence significative des paramètres DCE semi-quantitatives et pharmacocinétiques entre les muscles à l'état normal. Cette hétérogénéité a été constatée pour tous les paramètres et tous les muscles étudiés, à l'exception de K_{trans} dans le groupe médial. Les paramètres étudiés présentaient également des grandes déviations standard (tableau 3). Ces résultats suggèrent que les caractéristiques de la perfusion tissulaire des muscles de la hanche sont différentes chez un individu donné dans des conditions de routine clinique.

ETUDES CHEZ L'ANIMAL

L'hétérogénéité de la perfusion musculaire a été décrite dans des études expérimentales sur l'animal. En utilisant des microsphères, Iversen a conclu que la perfusion régionale (par mesure du flux sanguin régional) dans les muscles est nettement hétérogène chez le lapin, même au repos (108–110). A l'aide de micro-électrodes, Greenbaum a conclu à une hétérogénéité des valeurs de la pression en oxygène (pO_2) à des points différents au sein de muscles de lapin, avec également une variation temporelle sur le même site de mesure (111). Faranesh et al. ont mené une étude expérimentale DCE-MRI chez les lapins pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques au repos. Ils ont démontré des différences significatives du K_{trans} et V_p du muscle soléaire par rapport au muscle tibial antérieur. Ils ont émis l'hypothèse que cette différence pourrait être liée à l'existence de différents types de fibres musculaires (112).

ETUDES CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, des études de perfusion musculaire ont été réalisées (113–115). Cependant, l'approche quantitative a été rarement étudiée (30): la plupart des études analysaient les courbes d'intensité en fonction du temps (Time intensity curve TIC) afin d'évaluer les changements de perfusion survenus pendant l'exercice musculaire (29,116–118). Nos résultats d'hétérogénéité des paramètres de perfusion musculaire sont compatibles avec des études antérieures. Weber et al. ont démontré une variabilité de la perfusion musculaire par CEUS au repos chez des volontaires sains (119) avec une hétérogénéité du volume sanguin, de la vitesse et du débit sanguin. Ils ont montré une corrélation entre les paramètres de CEUS et le réseau micro capillaire musculaire évaluée par études histologiques. L'étude simultanée des macro-vaisseaux par angio-IRM et de la perfusion en 3D T1 dans l'étude de Wright et al. (séquence TWIST) avait montré une variation de K_{trans} au sein des muscles du mollet entre le repos et le post-exercice, avec une valeur plus élevée pour le muscle tibial antérieur. Ils ont rapporté également que les valeurs K_{trans} au repos étaient plus élevées au sein du muscle soléaire qu'au sein des muscles tibial antérieur et gastrocnémien. Pour eux, la variation des paramètres perfusionnels pourrait être due à des facteurs tels que le niveau d'activité avant l'imagerie, la consommation de caféine et le niveau d'activité habituelle, qui n'ont pas contrôlés dans leur étude (106). Weber et al. ont évalué la perfusion musculaire chez des volontaires sains à l'aide de l'échographie de contraste et le métabolisme musculaire par analyses spectroscopiques en IRM. Ils ont comparé ces données avec les données histologiques obtenues par biopsies. Ils ont montré qu'il existait une grande

variabilité du métabolisme musculaire, de la microcapillarisation et des paramètres de perfusion en échographie entre les muscles (120).

INFLUENCE DU SEXE

Dans notre étude, l'AUC du compartiment médial était plus élevé chez les femmes. Ceci peut suggérer une perfusion musculaire plus importante chez les femmes. Pour Hunter, la différence de la fonction neuromusculaire et des niveaux de fatigabilité selon le sexe restent mal élucidés. Il explique cette différence probablement par une différence d'anatomie et de physiologie : Niveau d'activation neurologique, perfusion musculaire, métabolisme du muscle squelettique et les types de fibres (121). Ces hypothèses concordent avec d'autres études qui montrent que la perfusion des muscles chez les femmes est plus élevée que chez les hommes pour certains groupes musculaires. Pour des tâches spécifiques, ces études ont démontré par échographie-Doppler une plus grande augmentation du flux artériel et une vasodilatation artérielle plus importante chez les femmes lors des mouvements répétitifs du bras et de la cuisse (122,123) .

L'hypothèse de compression mécanique des artères lors des contractions musculaires et la différence d'activation du système sympathique ont été évoquées pour expliquer cette différence de perfusion entre les 2 sexes (124,125).

Roepstorff et al. a montré que la densité des capillaires par unité de muscle dans le muscle vaste externe chez des femmes était plus élevée que chez les hommes en raison d'une proportion plus importante de fibres de type I (126). La vascularisation selon le type de fibres musculaires a été étudiée par IRM ASL et BOLD. Dans ces études, il existe une différence de perfusion entre les muscles en fonction du type des fibres (lents et rapides) (127,128). Une grande variabilité dans les capacités

musculaires à l'exercice (129–136) a été également évoquée pour expliquer cette hétérogénéité des propriétés musculaires.

INFLUENCE DE L'AGE

L'AUC dans notre étude était positivement corrélée avec l'âge. La perte de masse et l'augmentation du tissu adipeux intermusculaire et intramusculaire sont des phénomènes connus chez les personnes âgées (137). Groen et al. a montré une réduction de la densité capillaire musculaire avec l'âge (138). Par ailleurs, la régulation de la circulation sanguine au cours du vieillissement n'est pas bien établie (139–141). Nous n'avons aucune explication concernant cet écart entre notre étude et celles de la littérature.

AUTRES TECHNIQUES

La pléthysmographie par occlusion veineuse (VOP) (142), la tomographie par émission de positron et la scintigraphie au thallium ont été utilisées pour évaluer la perfusion musculaire chez les sujets sains et des patients diabétiques. Ces techniques souffrent de plusieurs limites. La VOP ne permet pas d'individualiser la perfusion de la peau, des muscles et des tissus péri-musculaires (143–145). La TEP et la scintigraphie exposent aux rayonnements ionisants et ont une faible résolution spatiale (90,145). En injectant un produit de contraste (microbulles) intra-vasculaire pur, l'échographie de contraste peut quantifier les paramètres de perfusion proportionnelle au débit de sang dans une ROI (89,100,143,146–149) Les limites de l'échographie de contraste sont principalement (90,143) les suivants :

- La taille et la position de la ROI

- Le gain et la profondeur qui peuvent influencer sur les paramètres et doivent rester constants.
- Les artefacts de mouvement de la sonde.
- Les bulles restent des agents strictement intra-vasculaires. Les courbes obtenues ne permettent d'obtenir que des paramètres descriptifs, tels que le temps jusqu'au pic et l'intensité maximale. Aucun paramètre pharmacocinétique ne peut être obtenu.

Les techniques d'IRM non invasive (ASL) et (BOLD) ont été utilisées dans l'évaluation de la vascularisation musculaire. Ces techniques montrent une corrélation significative avec le flux sanguin mesuré par la pléthysmographie. Il a été montré également que la densité vasculaire diffère entre les muscles en fonction du type de fibres musculaires (101,127,150–156). La limite principale est leur incapacité à évaluer les paramètres pharmacocinétiques (perméabilité des vaisseaux et volumes de distribution) (30,157–160).

LIMITES

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, nous ne pouvions pas vérifier que les muscles étaient exempts de processus pathologiques. Les muscles ont été considérés comme normaux en fonction de critères d'inclusion et sur l'analyse des images IRM. Des biopsies musculaires n'ont pas été effectuées pour des raisons éthiques. Deuxièmement, nous n'avons pas contrôlé des paramètres physiologiques tels que l'activité physique, les maladies cardiovasculaires, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle ou le tabagisme. Troisièmement, la reproductibilité intra et inter-observateur n'a pas été évaluée. Cependant une bonne reproductibilité intra et

inter-observateur par DCE-MRI a été retrouvée dans l'évaluation de la perfusion osseuse de la hanche avec cette même séquence (88). Enfin, les activités physiques avant l'examen n'ont pas été évaluées. Cependant, tous les patients étaient au repos 30 minutes avant l'examen.

CONCLUSION

Les paramètres semi-quantitatifs et pharmacocinétiques mesurés par technique d'IRM DCE à 3T des muscles de la hanche à l'état normal sont différents. Il nous apparaît essentiel de connaître cette différence avant d'entreprendre des études d'IRM DCE dans des conditions pathologiques, car cette hétérogénéité peut compromettre les comparaisons intra ou inter-individuelles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, et al. Assessing Tumor Perfusion and Treatment Response in Rectal Cancer with Multisection CT: Initial Observations. *Radiology*. 2005 Mar 1;234(3):785–92.
2. De Bazelaire C, Calmon R, Thomassin I, Brunon C, Hamy A-S, Fournier L, et al. Accuracy of perfusion MRI with high spatial but low temporal resolution to assess invasive breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2011;11:361.
3. Kety SS. Regional cerebral blood flow: estimation by means of nonmetabolized diffusible tracers--an overview. *Semin Nucl Med*. 1985 Oct;15(4):324–8.
4. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 1983 Mar;3(1):1–7.
5. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values 1. *J Clin Invest*. 1948 Jul 1;27(4):476–83.
6. Johnson JA, Wilson TA. A model for capillary exchange. *Am J Physiol*. 1966 Jun;210(6):1299–303.
7. Miles KA, Lee T-Y, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*. 2012 Jul;22(7):1430–41.
8. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, et al. Prediction of Clinicopathologic Response of Breast Cancer to Primary Chemotherapy at Contrast-enhanced MR Imaging: Initial Clinical Results. *Radiology*. 2006 May 1;239(2):361–74.
9. Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative Tumor Perfusion Assessment with Multidetector CT: Are Measurements from Two Commercial Software Packages Interchangeable? *Radiology*. 2007 Mar 1;242(3):777–82.
10. Lassau N, Chapotot L, Benatsou B, Vilgrain V, Kind M, Lacroix J, et al. Standardization of dynamic contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of

- antiangiogenic therapies: the French multicenter Support for Innovative and Expensive Techniques Study. *Invest Radiol*. 2012 Dec;47(12):711–6.
11. Yu HJ, Chen J-H, Mehta RS, Nalcioglu O, Su M-Y. MRI measurements of tumor size and pharmacokinetic parameters as early predictors of response in breast cancer patients undergoing neoadjuvant anthracycline chemotherapy. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2007 Sep;26(3):615–23.
 12. Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed*. 2013 Aug;26(8):1004–27.
 13. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003 Aug;228(2):523–32.
 14. Van Gelderen P, de Zwart JA, Duyn JH. Pitfalls of MRI measurement of white matter perfusion based on arterial spin labeling. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2008 Apr;59(4):788–95.
 15. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, et al. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed*. 1994 Mar 1;7(1-2):75–82.
 16. Barbier EL. IRM de perfusion T2*. *J Radiol Diagn Interv*. 2013 Dec;94(12):1203–7.
 17. Luypaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol*. 2001 Apr;38(1):19–27.
 18. Cuenod C-A, Balvay D. Imagerie de la perfusion tissulaire et de la perméabilité. *J Radiol Diagn Interv*. 2013 Dec;94(12):1184–202.
 19. Sourbron SP, Buckley DL. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2011 Sep;66(3):735–45.
 20. Verstraete KL, Van der Woude HJ, Hogendoorn PC, De-Deene Y, Kunnen M, Bloem JL. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 1996 Apr;6(2):311–21.
 21. Padhani AR, Khan AA. Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy. *Target Oncol*. 2010 Mar;5(1):39–52.
 22. 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 JMRI*. 1999 Sep;10(3):223–32.

23. BUDZIK et al. J-F. Perfusion osseuse en imagerie musculo squelettique. SIMS.
24. Yankeelov TE, Gore JC. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Curr Med Imaging Rev.* 2009 May 1;3(2):91–107.
25. Van Rijswijk CS, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Bloem JL. Synovial sarcoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging features. *Skeletal Radiol.* 2001 Jan;30(1):25–30.
26. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, Ikeda DM, Birdwell RL, Sawyer-Glover AM, et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology.* 1998 Nov;209(2):499–509.
27. 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.
28. Lavini C, de Jonge MC, van de Sande MGH, Tak PP, Nederveen AJ, Maas M. Pixel-by-pixel analysis of DCE MRI curve patterns and an illustration of its application to the imaging of the musculoskeletal system. *Magn Reson Imaging.* 2007 Jun;25(5):604–12.
29. Leppek R, Hoos O, Sattler A, Kohle S, Azzam S, Al Haffar I, et al. [MR-Imaging of lower leg muscle perfusion]. *Herz.* 2004 Feb;29(1):32–46.
30. Gordon Y, Partovi S, Müller-Eschner M, Amarteifio E, Bäuerle T, Weber M-A, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014 Apr;4(2):147–64.
31. Galbraith SM, Lodge MA, Taylor NJ, Rustin GJS, Bentzen S, Stirling JJ, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis. *NMR Biomed.* 2002 Apr;15(2):132–42.
32. Walker-Samuel S, Leach MO, Collins DJ. Evaluation of response to treatment using DCE-MRI: the relationship between initial area under the gadolinium curve (IAUGC) and quantitative pharmacokinetic analysis. *Phys Med Biol.* 2006 Jul 21;51(14):3593–602.
33. 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 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2007;2007:5567–70.

34. 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*. 2011 Apr;59(4):477–94.
35. Rosenkrantz AB, Sabach A, Babb JS, Matza BW, Taneja SS, Deng F-M. Prostate cancer: comparison of dynamic contrast-enhanced MRI techniques for localization of peripheral zone tumor. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Sep;201(3):W471–8.
36. Hawighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, Weikel W, Brix G, Zuna I, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of standard and pharmacokinetic analysis of time-intensity curves for assessment of tumor angiogenesis and patient survival. *Cancer Res*. 1998 Aug 15;58(16):3598–602.
37. Cimmino MA, Barbieri F, Boesen M, Paparo F, Parodi M, Kubassova O, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of articular and extraarticular synovial structures of the hands in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Jul;89:44–8.
38. Ostergaard M, Stoltenberg M, Løvgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm S, Lorenzen I. Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imaging*. 1998 Sep;16(7):743–54.
39. Panting JR, Gatehouse PD, Yang G-Z, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20;346(25):1948–53.
40. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology*. 1980 Dec;137(3):679–86.
41. Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol*. 1991 May 1;64(761):409–12.
42. Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 1996 Nov;36(5):726–36.
43. Tofts PS, Kermode AG. Blood brain barrier permeability in multiple sclerosis using labelled DTPA with PET, CT and MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Aug;52(8):1019–20.
44. Larsson HB, Stubgaard M, Frederiksen JL, Jensen M, Henriksen O, Paulson OB. Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors.

- Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med. 1990 Oct;16(1):117–31.
45. 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 Aug;15(4):621–8.
46. Patel PP, Koppenhafer SL, Scholz TD. Measurement of kinetic perfusion parameters of gadoteridol in intact myocardium: effects of ischemia/reperfusion and coronary vasodilation. *Magn Reson Imaging.* 1995;13(6):799–806.
47. Miles KA, Kelley BB. CT measurements of capillary permeability within nodal masses: a potential technique for assessing the activity of lymphoma. *Br J Radiol.* 1997 Jan;70:74–9.
48. 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.
49. Bazelaire C de, Siauve N, Fournier L, Frouin F, Robert P, Clement O, et al. Comprehensive model for simultaneous MRI determination of perfusion and permeability using a blood-pool agent in rats rhabdomyosarcoma. *Eur Radiol.* 2005 Dec 1;15(12):2497–505.
50. Lawrence KSS, Lee T-Y. 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.
51. 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 1;210(1):269–76.
52. Dennis Cheong LH, Tchoyoson Lim CC, Koh TS. Dynamic Contrast-enhanced CT of Intracranial Meningioma: Comparison of Distributed and Compartmental Tracer Kinetic Models—Initial Results. *Radiology.* 2004 Sep 1;232(3):921–30.
53. 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 1;54(4):868–77.
54. Thomassin-Naggara I, Balvay D, Cuenod CA, Daraï E, Marsault C, Bazot M. Dynamic contrast-enhanced MR imaging to assess physiologic variations of myometrial perfusion. *Eur Radiol.* 2010 Apr;20(4):984–94.

55. Sourbron S, Ingrisch M, Siefert A, Reiser M, Herrmann K. Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood–brain-barrier leakage with DCE-MRI. *Magn Reson Med*. 2009 Jul 1;62(1):205–17.
56. Donaldson SB, West CML, 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 1;63(3):691–700.
57. Larsson HBW, Courivaud F, Rostrup E, Hansen AE. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI at 3 tesla. *Magn Reson Med*. 2009 Nov 1;62(5):1270–81.
58. Koh TS, Cheong LH, Hou Z, Soh YC. A physiologic model of capillary-tissue exchange for dynamic contrast-enhanced imaging of tumor microcirculation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003 Feb;50(2):159–67.
59. Dennis Cheong LH, Markus Tan CK, Koh TS, Tchoyoson Lim CC, Bisdas S. Functional Imaging: Dynamic Contrast-Enhanced CT using a Distributed-Parameter Physiologic Model for Accessing Stroke and Intracranial Tumor. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Conf*. 2005;1:294–7.
60. Brochot C, Bessoud B, Balvay D, Cuénod C-A, Siauve N, Bois FY. Evaluation of antiangiogenic treatment effects on tumors' microcirculation by Bayesian physiological pharmacokinetic modeling and. *Magn Reson Imaging*. 2006 Oct;24(8):1059–67.
61. Shames DM, Kuwatsuru R, Vexler V, Mühler A, Brasch RC. Measurement of capillary permeability to macromolecules by dynamic magnetic resonance imaging: a quantitative noninvasive technique. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 1993 May;29(5):616–22.
62. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1997 Jan 1;7(1):91–101.
63. Naeyer DD, Verhulst J, Ceelen W, Segers P, Deene YD, 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.
64. Zhang JL, Koh TS. On the selection of optimal flip angles for T1 mapping of breast tumors with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006 Jun;53(6):1209–14.
65. DCE-MRI Technical Committee. DCE-MRI Quantification Profile, Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. Version 1.0. Reviewed Draft. 2012.
66. Hurley SA, Yarnykh VL, Johnson KM, Field AS, Alexander AL, Samsonov AA. Simultaneous variable flip angle-actual flip angle imaging method for improved

- accuracy and precision of three-dimensional T1 and B1 measurements. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2012 Jul;68(1):54–64.
67. 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.
68. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *Am J Roentgenol*. 2013 Jan 1;200(1):24–34.
69. Zöllner 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*. 2013 Apr;26(2):344–52.
70. AZAHAF M. Techniques d'analyse quantitative en IRM de perfusion T1 après injection de Gadolinium. 2012.
71. Kachenoura N, Cluzel P, Frouin F, Toledano D, Grenier P, Cuenod CA, et al. Evaluation of an edge-based registration method: application to magnetic resonance first-pass myocardial perfusion data. *Magn Reson Imaging*. 2011 Jul;29(6):853–60.
72. Xue H, Guehring J, Srinivasan L, Zuehlsdorff S, Saddi K, Chefdhotel C, et al. Evaluation of rigid and non-rigid motion compensation of cardiac perfusion MRI. *Med Image Comput Comput-Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv*. 2008;11(Pt 2):35–43.
73. 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 JMRI*. 1998 Oct;8(5):1126–34.
74. Yang C, Karczmar GS, Medved M, Stadler WM. Multiple reference tissue method for contrast agent arterial input function estimation. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2007 Dec;58(6):1266–75.
75. 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.
76. Parker GJM, 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 1;56(5):993–1000.
77. Wang Y-XJ, Griffith JF, Kwok AWL, Leung JCS, Yeung DKW, Ahuja AT, et al. Reduced bone perfusion in proximal femur of subjects with decreased bone mineral density preferentially affects the femoral neck. *Bone*. 2009 Oct;45(4):711–5.

78. De Bazelaire C, Rofsky NM, Duhamel G, Zhang J, Michaelson MD, George D, et al. Combined T2* and T1 measurements for improved perfusion and permeability studies in high field using dynamic contrast enhancement. *Eur Radiol*. 2006 Sep;16(9):2083–91.
79. 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;92(9):1599–610.
80. De Coninck T, Jans L, Sys G, Huysse W, Verstraeten T, Forsyth R, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation between enchondroma and chondrosarcoma. *Eur Radiol*. 2013 Nov;23(11):3140–52.
81. Bäuerle T, Merz M, Komljenovic D, Zwick S, Semmler W. Drug-induced vessel remodeling in bone metastases as assessed by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and vessel size imaging: a longitudinal in vivo study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Jun 15;16(12):3215–25.
82. Boesen M, Kubassova O, Bouert R, Axelsen MB, Ostergaard M, Cimmino MA, et al. Correlation between computer-aided dynamic gadolinium-enhanced MRI assessment of inflammation and semi-quantitative synovitis and bone marrow oedema scores of the wrist in patients with rheumatoid arthritis--a cohort study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jan;51(1):134–43.
83. Griffith JF, Yeung DKW, Leung JCS, Kwok TCY, Leung PC. Prediction of bone loss in elderly female subjects by MR perfusion imaging and spectroscopy. *Eur Radiol*. 2011 Jun;21(6):1160–9.
84. Savvopoulou V, Maris TG, Koureas A, Gouliamos A, Mouloupoulos LA. Degenerative endplate changes of the lumbosacral spine: dynamic contrast-enhanced MRI profiles related to age, sex, and spinal level. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2011 Feb;33(2):382–9.
85. Aaron RK, Dyke JP, Ciombor DM, Ballon D, Lee J, Jung E, et al. Perfusion abnormalities in subchondral bone associated with marrow edema, osteoarthritis, and avascular necrosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov;1117:124–37.
86. Chan WP, Liu Y-J, Huang G-S, Lin M-F, Huang S, Chang Y-C, et al. Relationship of idiopathic osteonecrosis of the femoral head to perfusion changes in the proximal femur by dynamic contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):637–43.
87. Libicher M, Kasperk C, Daniels-Wredenhagen M, Heye T, Kauczor HU, Nawroth P, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for monitoring bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Skeletal Radiol*. 2013 Feb;42(2):225–30.

88. Budzik J-F, Lefebvre G, Forzy G, El Rafei M, Chechin D, Cotten A. Study of proximal femoral bone perfusion with 3D T1 dynamic contrast-enhanced MRI: a feasibility study. *Eur Radiol.* 2014 Dec;24(12):3217–23.
89. Amarteifio E, Krix M, Wormsbecher S, Demirel S, Braun S, Delorme S, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for assessment of therapy effects on skeletal muscle microcirculation in peripheral arterial disease: pilot study. *Eur J Radiol.* 2013 Apr;82(4):640–6.
90. Weber M-A, Krix M, Delorme S. Quantitative evaluation of muscle perfusion with CEUS and with MR. *Eur Radiol.* 2007 Oct;17(10):2663–74.
91. Lovitt S, Marden FA, Gundogdu B, Ostrowski ML. MRI in myopathy. *Neurol Clin.* 2004 Aug;22(3):509–38, v.
92. Budzik JF, Le Thuc V, Demondion X, Morel M, Chechin D, Cotten A. In vivo MR tractography of thigh muscles using diffusion imaging: initial results. *Eur Radiol.* 2007 Dec;17(12):3079–85.
93. Khalil C, Budzik JF, Kermarrec E, Balbi V, Le Thuc V, Cotten A. Tractography of peripheral nerves and skeletal muscles. *Eur J Radiol.* 2010 Dec;76(3):391–7.
94. De Lussanet QG, van Golde JCG, Beets-Tan RGH, Post MJ, Huijberts MS, Schaper NC, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of muscle perfusion combined with MR angiography of collateral artery growth in a femoral artery ligation model. *NMR Biomed.* 2007 Dec;20(8):717–25.
95. Hillestad LK. The peripheral blood flow in intermittent claudication. v. plethysmographic studies. The significance of the calf blood flow at rest and in response to timed arrest of the circulation. *Acta Med Scand.* 1963 Jul;174:23–41.
96. Saltin B. Capacity of blood flow delivery to exercising skeletal muscle in humans. *Am J Cardiol.* 1988 Sep 9;62(8):30E – 35E.
97. Rueckert PA, Hanson P. Comparison of arterial occlusion and ischaemic exercise for the study of vasodilatation in the human calf. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1995 Jun;88(6):643–9.
98. Duet M, Virally M, Bailliart O, Kevorkian JP, Kedra AW, Benelhadj S, et al. Whole-body (201)Tl scintigraphy can detect exercise lower limb perfusion abnormalities in asymptomatic diabetic patients with normal Doppler pressure indices. *Nucl Med Commun.* 2001 Sep;22(9):949–54.
99. Ament W, Lubbers J, Rakhorst G, Vaalburg W, Verkerke GJ, Paans AM, et al. Skeletal muscle perfusion measured by positron emission tomography during exercise. *Pflug Arch Eur J Physiol.* 1998 Oct;436(5):653–8.

100. Amarteifio E, Wormsbecher S, Demirel S, Krix M, Braun S, Rehnitz C, et al. Assessment of skeletal muscle microcirculation in type 2 diabetes mellitus using dynamic contrast-enhanced ultrasound: a pilot study. *Diabetes Vasc Dis Res Off J Int Soc Diabetes Vasc Dis*. 2013 Sep;10(5):468–70.
101. Raynaud JS, Duteil S, Vaughan JT, Hennel F, Wary C, Leroy-Willig A, et al. Determination of skeletal muscle perfusion using arterial spin labeling NMRI: validation by comparison with venous occlusion plethysmography. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2001 Aug;46(2):305–11.
102. Frank LR, Wong EC, Haseler LJ, Buxton RB. Dynamic imaging of perfusion in human skeletal muscle during exercise with arterial spin labeling. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 1999 Aug;42(2):258–67.
103. Ledermann HP, Heidecker H-G, Schulte A-C, Thalhammer C, Aschwanden M, Jaeger KA, et al. Calf muscles imaged at BOLD MR: correlation with TcPO₂ and flowmetry measurements during ischemia and reactive hyperemia--initial experience. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):477–84.
104. Noseworthy MD, Bulte DP, Alfonsi J. BOLD magnetic resonance imaging of skeletal muscle. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2003 Dec;7(4):307–15.
105. Ledermann H-P, Schulte A-C, Heidecker H-G, Aschwanden M, Jäger KA, Scheffler K, et al. Blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging of the skeletal muscle in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 2006 Jun 27;113(25):2929–35.
106. Wright KL, Seiberlich N, Jesberger JA, Nakamoto DA, Muzic RF Jr, Griswold MA, et al. Simultaneous magnetic resonance angiography and perfusion (MRAP) measurement: Initial application in lower extremity skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2013 Feb 6;
107. Schoierer O, Bloess K, Bender D, Burkholder I, Kauczor H-U, Schmidmaier G, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging can assess vascularity within fracture non-unions and predicts good outcome. *Eur Radiol*. 2013 Oct 22;
108. Iversen PO, Nicolaysen G. The distribution of blood flow and glucose uptake within single skeletal muscles in the awake rabbit. *Acta Physiol Scand*. 1990 Nov;140(3):373–81.
109. Iversen PO, Nicolaysen G. Local blood flow and glucose uptake within resting and exercising rabbit skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1991 Jun;260(6 Pt 2):H1795–801.

110. Iversen PO, Standa M, Nicolaysen G. Marked regional heterogeneity in blood flow within a single skeletal muscle at rest and during exercise hyperaemia in the rabbit. *Acta Physiol Scand*. 1989 May;136(1):17–28.
111. Greenbaum AR, Etherington PJ, Manek S, O'Hare D, Parker KH, Green CJ, et al. Measurements of oxygenation and perfusion in skeletal muscle using multiple microelectrodes. *J Muscle Res Cell Motil*. 1997 Apr;18(2):149–59.
112. Faranesh AZ, Kraitchman DL, McVeigh ER. Measurement of kinetic parameters in skeletal muscle by magnetic resonance imaging with an intravascular agent. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2006 May;55(5):1114–23.
113. Isbell DC, Epstein FH, Zhong X, DiMaria JM, Berr SS, Meyer CH, et al. Calf muscle perfusion at peak exercise in peripheral arterial disease: measurement by first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2007 May;25(5):1013–20.
114. Versluis B, Backes WH, van Eupen MGA, Jaspers K, Nelemans PJ, Rouwet EV, et al. Magnetic resonance imaging in peripheral arterial disease: reproducibility of the assessment of morphological and functional vascular status. *Invest Radiol*. 2011 Jan;46(1):11–24.
115. Jiji RS, Pollak AW, Epstein FH, Antkowiak PF, Meyer CH, Weltman AL, et al. Reproducibility of rest and exercise stress contrast-enhanced calf perfusion magnetic resonance imaging in peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:14.
116. Lutz AM, Weishaupt D, Amann-Vesti BR, Pfammatter T, Goepfert K, Marincek B, et al. 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 JMRI*. 2004 Jul;20(1):111–21.
117. Nygren AT, Greitz D, Kaijser L. Skeletal muscle perfusion during exercise using Gd-DTPA bolus detection. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2(4):263–70.
118. Nygren AT, Greitz D. Delayed contrast agent kinetics in ischemic skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2006 Feb;23(2):171–6.
119. Weber M-A, Krakowski-Roosen H, Delorme S, Renk H, Krix M, Millies J, et al. Relationship of skeletal muscle perfusion measured by contrast-enhanced ultrasonography to histologic microvascular density. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2006 May;25(5):583–91.
120. Weber M-A, Krakowski-Roosen H, Hildebrandt W, Schröder L, Ionescu I, Krix M, et al. Assessment of metabolism and microcirculation of healthy

- skeletal muscles by magnetic resonance and ultrasound techniques. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2007 Oct;17(4):323–31.
121. Hunter SK. Sex differences in human fatigability: mechanisms and insight to physiological responses. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2014 Apr;210(4):768–89.
122. Parker BA, Smithmyer SL, Pelberg JA, Mishkin AD, Herr MD, Proctor DN. Sex differences in leg vasodilation during graded knee extensor exercise in young adults. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2007 Nov;103(5):1583–91.
123. Saito Y, Iemitsu M, Otsuki T, Maeda S, Ajisaka R. Gender differences in brachial blood flow during fatiguing intermittent handgrip. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Apr;40(4):684–90.
124. Hogarth AJ, Mackintosh AF, Mary DASG. Gender-related differences in the sympathetic vasoconstrictor drive of normal subjects. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2007 Jun;112(6):353–61.
125. Hunter SK, Enoka RM. Sex differences in the fatigability of arm muscles depends on absolute force during isometric contractions. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2001 Dec;91(6):2686–94.
126. Roepstorff C, Thiele M, Hillig T, Pilegaard H, Richter EA, Wojtaszewski JFP, et al. Higher skeletal muscle alpha2AMPK activation and lower energy charge and fat oxidation in men than in women during submaximal exercise. *J Physiol*. 2006 Jul 1;574(Pt 1):125–38.
127. Meyer RA, Towse TF, Reid RW, Jayaraman RC, Wiseman RW, McCully KK. BOLD MRI mapping of transient hyperemia in skeletal muscle after single contractions. *NMR Biomed*. 2004 Oct;17(6):392–8.
128. Jacobi B, Bongartz G, Partovi S, Schulte A-C, Aschwanden M, Lumsden AB, et al. Skeletal muscle BOLD MRI: from underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2012 Jun;35(6):1253–65.
129. Damon BM, Wadington MC, Lansdown DA, Hornberger JL. Spatial heterogeneity in the muscle functional MRI signal intensity time course: effect of exercise intensity. *Magn Reson Imaging*. 2008 Oct;26(8):1114–21.
130. Finni T, Hodgson JA, Lai AM, Edgerton VR, Sinha S. Nonuniform strain of human soleus aponeurosis-tendon complex during submaximal voluntary contractions in vivo. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2003 Aug;95(2):829–37.
131. Finni T, Hodgson JA, Lai AM, Edgerton VR, Sinha S. Mapping of movement in the isometrically contracting human soleus muscle reveals details of its structural and functional complexity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2003 Nov;95(5):2128–33. _____

132. Hodgson JA, Finni T, Lai AM, Edgerton VR, Sinha S. Influence of structure on the tissue dynamics of the human soleus muscle observed in MRI studies during isometric contractions. *J Morphol*. 2006 May;267(5):584–601.
133. Lee H-D, Finni T, Hodgson JA, Lai AM, Edgerton VR, Sinha S. Soleus aponeurosis strain distribution following chronic unloading in humans: an in vivo MR phase-contrast study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2006 Jun;100(6):2004–11.
134. Miura H, McCully K, Hong L, Nioka S, Chance B. Regional difference of muscle oxygen saturation and blood volume during exercise determined by near infrared imaging device. *Jpn J Physiol*. 2001 Oct;51(5):599–606.
135. Richardson RS, Haseler LJ, Nygren AT, Bluml S, Frank LR. Local perfusion and metabolic demand during exercise: a noninvasive MRI method of assessment. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2001 Oct;91(4):1845–53.
136. Agur AM, Ng-Thow-Hing V, Ball KA, Fiume E, McKee NH. Documentation and three-dimensional modelling of human soleus muscle architecture. *Clin Anat N Y N*. 2003 Jul;16(4):285–93.
137. Song M-Y, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr*. 2004 May 1;79(5):874–80.
138. Groen BBL, Hamer HM, Snijders T, van Kranenburg J, Frijns D, Vink H, et al. Skeletal muscle capillary density and microvascular function are compromised with aging and type 2 diabetes. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014 Apr 15;116(8):998–1005.
139. Payne GW, Bearden SE. The microcirculation of skeletal muscle in aging. *Microcirc N Y N* 1994. 2006 Jun;13(4):275–7.
140. Favor JDL, Kraus RM, Carrithers JA, Roseno SL, Gavin TP, Hickner RC. Sex differences with aging in nutritive skeletal muscle blood flow: impact of exercise training, nitric oxide, and α -adrenergic-mediated mechanisms. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2014 Aug 15;307(4):H524–32.
141. Schulte A-C, Aschwanden M, Bilecen D. Calf muscles at blood oxygen level-dependent MR imaging: aging effects at postocclusive reactive hyperemia. *Radiology*. 2008 May;247(2):482–9.
142. Joyner MJ, Dietz NM, Shepherd JT. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2001 Dec;91(6):2431–41.
143. Krix M, Weber M-A, Krakowski-Roosen H, Huttner HB, Delorme S, Kauczor H-U, et al. Assessment of skeletal muscle perfusion using contrast-

- enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2005 Apr;24(4):431–41.
144. Nuutila P, Kalliokoski K. Use of positron emission tomography in the assessment of skeletal muscle and tendon metabolism and perfusion. *Scand J Med Sci Sports*. 2000 Dec;10(6):346–50.
145. Forster BB. Is functional MR imaging of skeletal muscle the ultimate tool for assessment of peripheral arterial occlusive disease? *Radiology*. 2006 Nov;241(2):329–30.
146. Peetrons P. Ultrasound of muscles. *Eur Radiol*. 2002 Jan;12(1):35–43.
147. Delorme S, Krix M. Contrast-enhanced ultrasound for examining tumor biology. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2006;6:148–52.
148. Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents: basic principles. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 2:S157–60.
149. Amarteifio E, Weber M-A, Wormsbecher S, Demirel S, Krakowski-Roosen H, Jöres A, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for assessment of skeletal muscle microcirculation in peripheral arterial disease. *Invest Radiol*. 2011 Aug;46(8):504–8.
150. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 1998 Sep;40(3):348–55.
151. Boss A, Martirosian P, Claussen CD, Schick F. Quantitative ASL muscle perfusion imaging using a FAIR-TrueFISP technique at 3.0 T. *NMR Biomed*. 2006 Feb;19(1):125–32.
152. Toussaint JF, Kwong KK, Mkpuru FO, Weisskoff RM, LaRaia PJ, Kantor HL, et al. Perfusion changes in human skeletal muscle during reactive hyperemia measured by echo-planar imaging. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 1996 Jan;35(1):62–9.
153. Donahue KM, Van Kylen J, Guven S, El-Bershawi A, Luh WM, Bandettini PA, et al. Simultaneous gradient-echo/spin-echo EPI of graded ischemia in human skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 1998 Oct;8(5):1106–13.
154. Lebon V, Carlier PG, Brillault-Salvat C, Leroy-Willig A. Simultaneous measurement of perfusion and oxygenation changes using a multiple gradient-echo sequence: application to human muscle study. *Magn Reson Imaging*. 1998 Sep;16(7):721–9.

155. Leroy-Willig A. BOLD indirect vs. ASL direct measurement of muscle perfusion. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005 Jul;99(1):376–7; author reply 377.
156. Wigmore DM, Damon BM, Pober DM, Kent-Braun JA. MRI measures of perfusion-related changes in human skeletal muscle during progressive contractions. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Dec;97(6):2385–94.
157. Partovi S, Aschwanden M, Jacobi B, Schulte A-C, Walker UA, Staub D, et al. Correlation of muscle BOLD MRI with transcutaneous oxygen pressure for assessing microcirculation in patients with systemic sclerosis. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2013 Oct;38(4):845–51.
158. Partovi S, Schulte A-C, Aschwanden M, Staub D, Benz D, Imfeld S, et al. Impaired skeletal muscle microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R209.
159. Partovi S, Schulte A-C, Jacobi B, Klarhöfer M, Lumsden AB, Loebe M, et al. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) MRI of human skeletal muscle at 1.5 and 3 T. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2012 May;35(5):1227–32.
160. Partovi S, Karimi S, Jacobi B, Schulte A-C, Aschwanden M, Zipp L, et al. Clinical implications of skeletal muscle blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) MRI. *Magma N Y N*. 2012 Aug;25(4):251–61.

AUTEUR : Nom : EL RAFEI

Prénom : Mazen

Date de Soutenance : Vendredi 29 Mai 2015

Titre de la Thèse : EVALUATION DE LA VASCULARISATION TISSULAIRE MUSCULAIRE A L'ETAT NORMAL PAR IRM DE PERFUSION T1

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES de radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : Perfusion. Muscle. IRM. Séquence 3D. Hanche.

Objectif

L'aspect quantitatif de la perfusion musculaire à l'état normal est rarement exploré en IRM de perfusion T1. L'objectif de cette étude était d'analyser les paramètres micro-circulatoires tissulaires semi-quantitatifs et quantitatifs des muscles de la racine de cuisse à l'aide d'une séquence d'IRM de perfusion T1 chez des sujets sains.

Méthode :

Quarante-cinq sujets sains (21 femmes et 24 hommes, âge moyen: 39,4) ont été inclus. Une séquence 3D T1 couvrant la hanche et la racine de cuisse a été réalisée. Douze muscles groupés en trois compartiments (antérieur, médial et postérieur) ont été étudiés par des régions d'intérêt couvrant la section musculaire. Les paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs ont été mesurés. L'influence de l'âge, du sexe et de l'indice de masse corporelle a été évaluée.

Résultats :

L'aire sous la courbe (AUC), la pente initiale, le temps jusqu'au pic ainsi que les valeurs Ktrans, Kep et Ve avaient des valeurs moyennes significativement différentes entre les muscles de tous les compartiments ($p < 0,05$) à l'exception pour Ktrans du compartiment médial ($p=0.72$). Il existait une différence significative entre les patients pour un muscle donné ($p < 0,01$). Le sexe et l'âge avaient un effet significatif sur les valeurs d'AUC dans le groupe médial (respectivement $p = 0,0001$ et $p = 0,0048$). Il existait une différence significative selon le sexe sur les valeurs Kep dans le groupe postérieur ($p = 0,04$).

Conclusion :

Les paramètres micro-circulatoires quantitatifs et semi-quantitatifs des muscles normaux sont hétérogènes. Cette notion est essentielle à connaître avant d'évaluer cette technique dans des conditions pathologiques.

Composition du Jury :

Président : Pr COTTEN A.

Assesseurs : Pr DEMONDION X.; Pr BOUTRY N. ; Dr BUDZIK Jean-Francois.