



HAL
open science

Développement et évaluation des paramètres quantitatifs de l'IRM de la prostate

Au Hoang Dinh

► **To cite this version:**

Au Hoang Dinh. Développement et évaluation des paramètres quantitatifs de l'IRM de la prostate. Biotechnologies. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10210 . tel-01235003

HAL Id: tel-01235003

<https://theses.hal.science/tel-01235003>

Submitted on 27 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre 210- 2015

Année 2015

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON
Spécialité Ingénierie biomédicale, Biotechnologie

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 10 Novembre 2015

Par

HOANG DINH Au

Développement et Évaluation

des Paramètres Quantitatifs de l'IRM de la Prostate

Directeur de thèse : M. CATHELINÉ Stéfan

Co-directeur de thèse : M. ROUVIÈRE Olivier

JURY

M. DILLESEGER Jean-Louis	Maître de conférences, Université de Rennes 1, <i>Rapporteur</i>
M. PUECH Philippe	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Lille, <i>Rapporteur</i>
M. CATHELINÉ Stéfan	Directeur de recherche, INSERM U1032, LabTAU, <i>Directeur de thèse</i>
M. ROUVIÈRE Olivier	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université Claude Bernard Lyon 1, <i>Co-directeur de thèse</i>
M. SOUCHON Rémi	Ingénieur d'étude, INSERM U1032, LabTAU
M. STRUNK Holger	Professeur, Médecin Université Clinique de Bon

RESUME en français

L'objectif de cette thèse est de développer et d'évaluer des paramètres quantitatifs de l'IRM de la prostate en discriminant les cancers de score de Gleason (GS) ≥ 7 . Nous supposons que les paramètres quantitatifs de l'IRM pourraient aider à standardiser le diagnostic, et à diminuer la variation inter-lecteur et/ou inter-institution du diagnostic du cancer de la prostate.

Cette thèse est divisée en trois chapitres. Le premier chapitre, intitulé « *IRM T2 quantitatif de la prostate* », est une étude rétrospective sur une base de données des patients avant prostatectomie radicale. Le deuxième chapitre, intitulé « *IRM multiparamétrique quantitative de la prostate* », est aussi une étude rétrospective avant prostatectomie radicale. Le troisième chapitre, intitulé « *Élastographie IRM de la prostate par voie trans-périnéale* » est une étude expérimentale.

Notre première étude montre que le T2 est robuste sur les machines de constructeurs différents. Le T2 est un prédicteur significatif, mais de faible performance, d'agressivité du cancer de la prostate à 3T. Notre deuxième étude montre que la combinaison du 10^{ème} centile de l'ADC avec le Time-to-peak (TTP) améliore la performance du diagnostic, et ce modèle est lui aussi robuste entre des machines de constructeurs différents. Notre troisième étude montre les résultats préliminaires sur l'élasticité de la prostate. Ces résultats montrent que l'élastographie IRM de la prostate en haute fréquence d'excitation (>100 Hz) par voie trans-périnéale est faisable. L'élastographie pourrait à l'avenir être intégrée à l'IRM multiparamétrique quantitative pour améliorer la performance de diagnostic.

TITRE en anglais

Development and evaluation of quantitative parameters of prostate MRI

RESUME en anglais

The purpose of this thesis is to develop and evaluate the quantitative methods of multi-parametric MRI of prostate in discriminating Gleason score (GS) ≥ 7 cancers. We suppose that the quantitative parameter of MRI could help standardize the diagnostic, reduce the inter-lecture and/ or inter-institution variation in diagnostic of prostate cancer.

This thesis is divided into three chapters. The first chapter, entitled « *Quantitative T2 MRI of prostate* » is a retrospective study on a database of prostate cancer patients before radical prostatectomy. The second chapter, entitled « *Multi-parametric Quantitative MRI of prostate* » is also a retrospective study before radical prostatectomy. The third chapter, entitled « *MR elastography of prostate by transperineal approach* », is an experimental study.

Our first study shows that T2 value is robust between machines of different constructors. T2 value is significant predictor, but of weak performance, of aggressively cancer of prostate at 3T. Our second study shows that the combination of ADC_10th percentile with Time-to-peak (TTP) improved the diagnosis performance, and this model is also robust between two machines of different constructors. Our third study shows the initial results on elasticity of the prostate. These results show that MRI elastography of prostate at high excitation frequency (>100 Hz) by trans-perineal approach was feasible. The elastography may, in the future, be integrated in quantitative multi-parametric MRI to improve the diagnosis performance

DISCIPLINE

Ingénierie biomédicale, Biotechnologie

MOTS-CLES

Cancer de la prostate; IRM multiparamétrique quantitative; T2; ADC; 10^{ème} centile de l'ADC; Wash-in; Wash-out; Time-to-peak; Skewness; Kurtosis; Élastographie par IRM de la prostate; Vibreur piézo-électrique; Région transitionnelle; trans-périnéale.

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE D'ACCUEIL:

Laboratoire de Thérapies et Applications Ultrasonores (LabTAU, INSERM U1032)

151 cours Albert Thomas,
69424, Lyon Cedex 03.

REMERCIEMENTS

Je trouve que l'expression des sentiments est un exercice plus difficile que la rédaction de la thèse. Je voudrais sincèrement adresser mes remerciements pour tous les gens qui m'ont supporté pendant 4 ans de séjours en France.

Tout d'abord, je voudrais adresser mes reconnaissances à M. Jean-Yves Chapelon, le directeur du laboratoire LabTAU. Grâce à l'accueil du laboratoire, j'ai pu gagner la bourse de mon pays, le point le plus important pour effectuer ma thèse. Jean-Yves, je me souviendrai toujours de ton aide et des moments sympathiques, des discussions en buvant le café ensemble et de ta bonne humeur quotidienne.

Je voudrais adresser mes meilleurs remerciements au Professeur Olivier Rouvière, mon co-directeur de thèse. Plus que quatre ans de travail avec lui, j'ai appris beaucoup de choses de lui: son talent, son enthousiasme, sa responsabilité...pour ses étudiants et pour des travaux de recherches. Grâce à sa bonne direction et son expérience, j'ai eu deux publications en premier auteur et une publication en co-auteur dans des grandes revues internationales de la spécialité. Olivier, je conserverai, ton conseil pour le travail: « Ajouter la cerise sur le gâteau ». Faire un bon travail ne suffit pas encore, il faudrait faire mieux. Je te remercie également pour la bourse de Hospices Civils de Lyon via Campus France qui m'a permis de m'inscrire en thèse et de faciliter ma vie en France. Et puis mes grands remerciements pour notre équipe de l'IRM multiparamétrique de la prostate: Christelle, Florence, Flavie...

Je tiens à remercier à M. Stéfan Catheline, mon directeur de thèse, qui m'a fait passionner sur la propagation des ondes, son talent sur des algorithmes complexes pour les ondes de cisaillement. Grâce aux travaux avec lui, j'ai eu deux publications en co-auteurs dans les grandes revues scientifiques. Stéfan, je te remercie également pour ta révision minutieuse et précise sur le manuscrit de ma thèse.

Je remercie en particulier M. Rémi Souchon, qui m'a encadré tout au long de quatre années au LabTAU (un an de master et trois ans de thèse), m'a prodigué des conseils rigoureux, solides, précis, étape par étape pour chaque manips et pour chaque étude. Rémi, je tiens toujours dans ma mémoire, des heures et des heures, jours et nuits de travailler sérieusement avec toi, des discussions intéressantes pour améliorer des études actuelles et son apport dans l'avenir. Je te remercie également pour ta correction sur le fond scientifique mais aussi sur le français de mon manuscrit et ma présentation. Je voudrais remercier aussi notre équipe sur l'élastographie IRM: Jean-Michel Ménager, Samir Louis, Ali Zorgani...

Je remercie sincèrement les deux rapporteurs de ma thèse: le Professeur Philippe Puech et le Professeur Jean-Louis Dillenseger qui ont lu mon manuscrit et m'ont donné des commentaires très nécessaires pour l'améliorer avant publier. Grâce à leur avis favorables,

j'ai l'occasion de pouvoir présenter mes travaux de thèse aujourd'hui. Je remercie également le Professeur Holger Strunk qui a accepté avec plaisir de participer au jury de la soutenance de cette thèse.

J'adresse profondément mes remerciements au Professeur Tran Minh, sans qui je ne serais sans doute pas ici en ce moment à rédiger cette thèse. Le Professeur Van- André Tran-Minh, mon ancien professeur lors de mon stage au CHLS il y a 15 ans, a établi les contacts pour trouver un établissement d'accueil, mais aussi le côté humain, l'accueil à l'aéroport, le déménagement et bien d'autres... Je remercie également son épouse, sa grande famille et ses intimes amis qui m'ont consacré des sentiments chaleureux inoubliables.

Je voudrais sincèrement remercier Madame Emmanuelle Canet-Soulas, la directrice de l'École Doctorat Science- Santé, m'a conseillé et m'a supporté beaucoup lors de mon inscription en Master et puis en thèse.

Je remercie également le groupe d'échographiste allemand-suisse dont le chef est Dr. Gerd Stuckmann, qui m'a encouragé et supporté ma famille pendant mon séjour en France, surtout le moment où mes bourses ne sont pas encore arrivées.

Ces quatre années de travail en master et puis en thèse se sont passées dans une atmosphère agréable au sein du laboratoire, je voudrais donc remercier tout particulièrement les chercheurs, les ingénieurs du laboratoire: Cyril, Françoise, Apoutou, Frédéric, David, Jean-Louis, Jean-Christophe, Claude, Jean-Martial, Alain, Adrien, Bruno... et mes collègues: Maxime, Jennifer, Jacqueline, Paul et Pol, Élodie, Charlène... Je voudrais remercier les secrétaires du laboratoire: Isabelle, Sandrine et Sandrine, Anne-Gaëlle de m'avoir aidé sur les procédures administratives et des affaires personnelles. Je remercie beaucoup Anthony pour son support informatique et ses sentiments sympathiques. Je voudrais également remercier tous mes amis vietnamiens, français, allemands et suisses en dehors du laboratoire qui m'ont supporté et m'ont encouragé.

En fin, je voudrais adresser tous mes connaissances au fond de mon cœur, aux sacrifices et encouragements de mon épouse: Thu Hiên, de mes enfants Thanh Trang et Khôi Nguyễn, de ma mère et aussi de ma grande famille.

*« L'optimisme est la foi qui mène à la réalisation.
Rien ne peut se faire sans l'espoir et la confiance. »*

Helen Adams Keller,
écrivaine américaine

Table des matières

I. Chapitre 1: Introduction

1. Anatomie et fonction de la prostate.....	9
2. Cancer de la prostate	12
2.1 Épidémiologie	12
2.2. Anatomopathologie.....	12
2.3. Classification et traitement du cancer de la prostate.....	13
3. Problème du diagnostic du cancer de la prostate	17
4. Les paramètres quantitatifs de l'IRM : principe et état de l'art	21
4.1. Temps de relaxation T2:.....	21
4.1.1. Principe de relaxation T2:	21
4.1.2. Mesure du temps de relaxation T2	22
4.1.3. Cartographie T2 de la prostate	23
4.1.4. État de l'art sur l'imagerie du T2 de la prostate.....	24
4.2. Coefficient de Diffusion Apparent.....	25
4.2.1. Diffusion moléculaire:.....	25
4.2.2. Séquence de diffusion:	25
4.2.3. Cartographie d'ADC:.....	26
4.2.4. Diffusion et cartographie d'ADC de la prostate :	27
4.2.5. État de l'art sur l'ADC de la prostate.....	28
4.3. Les paramètres de contraste en dynamique (DCE-IRM)	31
4.3.1. Principe:	31
4.3.2. Méthode d'analyse	32
4.3.3. Angiogenèse du cancer de la prostate :	36
4.3.4. État de l'art sur DCE de la prostate.....	36
4.4. Les paramètres de normalisation.....	38
4.5. Région d'intérêt (ROI) et ses extraits.....	39
4.6. Combinaison des paramètres quantitatifs.....	40
4.7. Élasticité et élastographie.....	41
4.7.1. Élasticité	41
4.7.2. Élastographie:.....	44
4.7.3. Élastographie IRM	45
4.7.4. Élastographie IRM de la prostate: état de l'art.....	47

5. Analyse statistique : Notions fondamentales	49
5.1. La valeur- p (p -value):.....	49
5.2. L'intervalle de confiance (IC)	49
5.3. Sensibilité et spécificité:.....	49
5.4. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)	50
5.5. Le coefficient de corrélation:	52
5.6. Les rapports de vraisemblance (RV) (LR: likelihood ratio)	53

II. Chapitre 2: IRM de T2 quantitatif de la prostate

1. Problématique de l'étude :	54
2. Matériels et méthodes.....	55
2.1. Sélection des patients	55
2.2. Protocole d'acquisition IRM	56
2.3. Analyse des images	57
2.4. Analyse histopathologique	57
2.5. Corrélation IRM histologique	58
2.6. Calcul de la valeur de T2.....	58
2.7. Analyse statistique.....	58
3. Résultats :	59
3.1. Valeurs de T2 des différents types de tissu de prostate sur le scanner 1	59
3.2. Valeurs de T2 des différents types de tissu de prostate sur le scanner 2.....	61
4. Discussion	63

III. Chapitre 3: IRM multiparamétrique quantitative de la prostate

1. Problématique de l'étude :	66
2. Matériels et méthodes.....	67
2.1. Sélection des patients	67
2.2. Protocole d'acquisition d'IRM	68
2.3. Analyse des images (identique au chapitre 2).....	74
2.4. Analyse histopathologique (identique au chapitre 2).....	74
2.5. Corrélation IRM histologique (identique au chapitre 2)	74
2.6. Calcul des paramètres quantitatifs.....	69

2.7. Analyse statistique.....	70
2. Résultats	71
3.1 Distribution des valeurs quantitatives de l'IRM:	71
3.2. Développer le modèle dans le jeu de donnée A (Modèle A)	72
3.3. Tester le modèle A sur le jeu de données B	74
3.4. Développer le modèle dans le jeu de donnée B (modèle B)	74
3.5 Tester le modèle B sur le jeu de données A	76
4. Discussion	83
4.1. Intérêt de l'étude:	83
4.2. Limites de l'étude:.....	86

IV. Chapitre 4: Élastographie IRM de la prostate par voie trans-périnéale.

1. Problématique de l'étude:.....	88
2. Matériel et méthode.....	89
2.1. Système d'excitation par voie trans-périnéale	89
2.2. Fantôme.....	91
2.3. Volontaire sain	92
2.4. Séquence d'élastographie IRM:	93
2.5. Acquisition d'IRM:.....	93
2.6. Traitement et analyse des images.....	94
3. Résultats	97
3.1. Résultats sur le fantôme :	97
3.1.1. Pour les ROIs_inclusions :	97
3.1.2. Pour les ROIs_ QuartLD	99
3.2. Résultats sur le volontaire sain.....	101
4. Discussion	104

V. Conclusions:

VI. Bibliographies.....	108
--------------------------------	------------

I. Chapitre 1 : Introduction

1. Anatomie et fonction de la prostate

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin au carrefour génito-urinaire (le confluent des voies urinaire et spermatique). Elle est située dans la cavité pelvienne, sous la vessie entoure le début de l'urètre, au dessus du périnée, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne. De chaque côté se trouvent les muscles élévateurs de l'anus. Une prostate saine a une forme de châtaigne, de cône ou de pyramide dont la base est en haut et l'apex est en bas. On lui décrit cinq faces : supérieure (ou basale), antérieure, postérieure et inféro-latérales gauche et droite. Chez l'adulte jeune, elle mesure environ 30 mm de hauteur, 20 mm de diamètre antéro-postérieur et 40 mm de diamètre transversal au niveau de la base. Elle pèse environ 20 g et est entouré d'une capsule [figure 1]

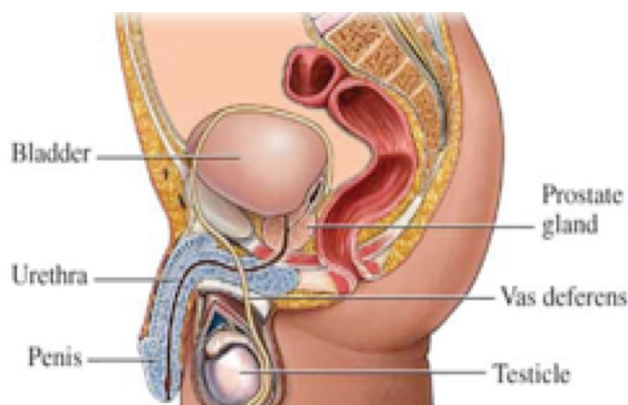


Figure 1 : Anatomie de la prostate
(<http://medicalcenter.osu.edu/patientcare/healthinformation/otherhealthtopics/ProstateHealth/AnatomyoftheProstateGland4948>)

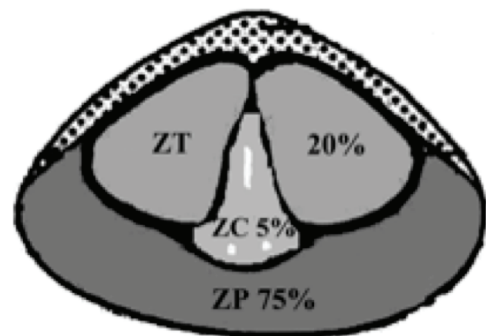


Figure 2 : Distribution du cancer de la prostate selon les zones anatomiques
(http://www.etudiantinfirmier.com/index_uro.php?page=14)

Selon Mc Neal, la prostate se divise en 3 zones principales dans lesquelles le cancer de la prostate apparaît avec des prévalences différentes [figure 2, 3] :

- **La zone périphérique (ZP)** : c'est la région de la prostate la plus proche du rectum (postéro-latérale et inférieure) donc elle est accessible au toucher rectal. Elle constitue la plus grande zone de la prostate (70% du tissu glandulaire et l'apex est entièrement formé de ZP). C'est la zone de prédilection de cancer (75%) et de prostatite [figure 2].
- **La zone centrale (ZC)** : C'est la partie de la prostate située à la base (postéro-basale) formant une masse conique médiane et postérieure dont la base correspond à la totalité de la base prostatique et entourant les canaux éjaculateurs. Elle constitue 25% du tissu glandulaire et rarement intéressée par la pathologie (5% des cancers).
- **La zone de transition (ZT)** : c'est la zone située au milieu de la prostate en avant des zones périphérique et centrale (antéro-médiane). Elle entoure l'urètre et représente environ 5% du tissu glandulaire jusqu'à l'âge de 40 ans. Avec le vieillissement, cette zone augmente en taille pour devenir la plus grosse partie de la prostate (adénome ou hypertrophie bénigne de la prostate). L'augmentation de taille de la zone de transition a pour effet de pousser la zone périphérique vers le rectum. Environ 20% des cancers surviennent dans cette zone.

Tout autour de l'urètre, un ensemble de fibres musculaire (*Stroma Fibro-Musculaire Antérieur: SFMA*) regroupées sous la prostate, forme le sphincter urinaire qui contrôle le passage de l'urine en se contractant ou se relâchant, permettant ainsi la continence. La zone centrale (ZC) est souvent regroupée avec la zone périphérique (ZP) dans le « compartiment externe » tandis que la zone de transition (ZT) et SFMA forme le « compartiment interne ».

La prostate sécrète 10-30% du liquide séminal, le reste est produit par les vésicules séminales. Le liquide séminal se mélange aux spermatozoïdes, qui sont produit par des testicules et viennent par les canaux déférents, dans l'urètre prostatique au moment de l'éjaculation.

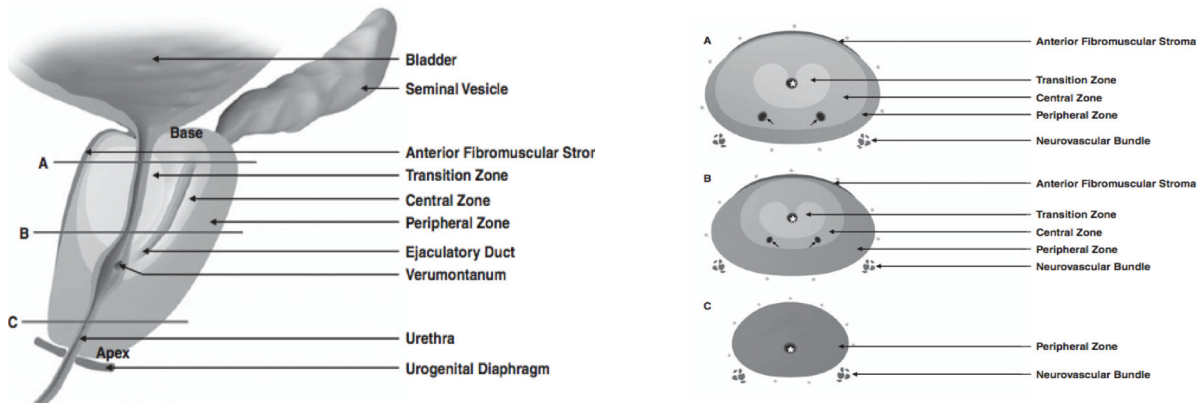


Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate : vue sagittale et transversale
 Les niveaux de trois coupes transversales (A, B, C) sont indiqués sur la vue sagittale.
 (Source : Kundra V et al. AJR 2007; 189:830-844)

D'après *Recommendations from an European Consensus Meeting* [1], les zones de la prostate ont été subdivisées en région de l'intérêt (secteur) pour standardiser la lecture de l'IRM de la prostate [figure 4]. En subdivision minimum, la prostate est divisée en 16 régions dont 10 à la postérieure et 6 à l'antérieure. En subdivision optimale, la prostate est divisée en 27 régions dont 12 à la postérieure, 12 à l'antérieure, 3 dans la SFMA.

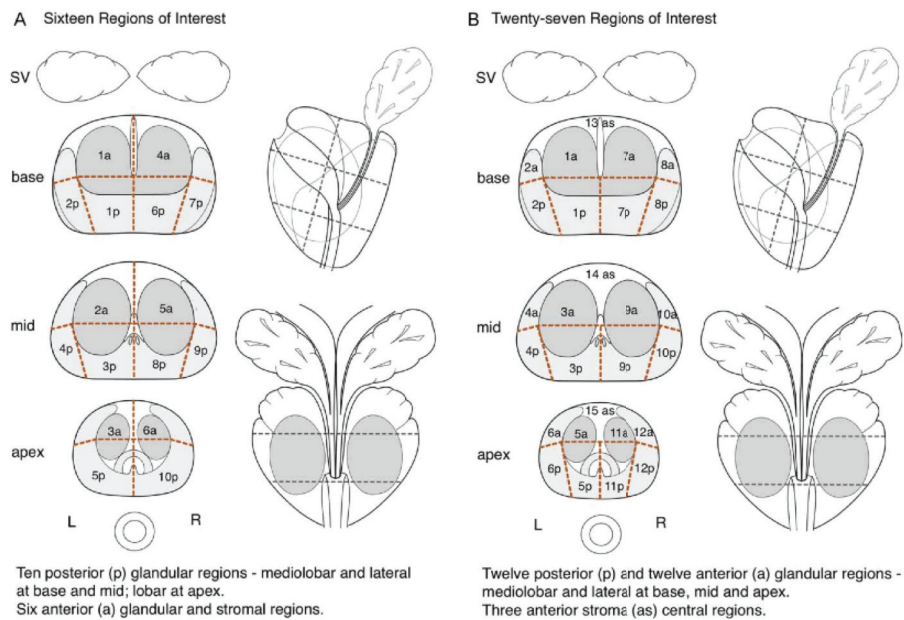


Figure 4: Subdivision de la prostate en 16 régions (A) et 27 régions (Source [1])

2. Cancer de la prostate

2.1 Épidémiologie

En France, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme (56 800 nouveaux cas estimés en 2012) devant le cancer du poumon (28 200 cas) et le cancer colorectal (23 200 cas). En terme de mortalité, le cancer de la prostate se situe au 3^{ème} rang chez l'homme (8 900 décès estimé en 2012), après le cancer du poumon (21 300 décès) et le cancer colorectal (9 200 décès) [2]. Dans les autres pays développés, le cancer de la prostate est aussi le plus fréquent cancer chez l'homme et le troisième cause de décès par cancer chez l'homme [3].

Le diagnostic du cancer de la prostate est suspecté par une élévation du taux de l'antigène spécifique de prostate (*PSA : Prostate Specific Antigen*) et /ou par une anomalie lors de toucher rectal. Le diagnostic définitif repose sur les données de biopsie en sextant guidées par échographie endorectale (EER). L'analyse histologique des échantillons de biopsies fournit les informations sur le score de Gleason (GS) qui est actuellement la référence de l'agressivité du cancer de la prostate [4, 5, 6].

2.2. Anatomico-pathologique

Le score de Gleason développé par le Pathologiste, Dr Donald F. Gleason et ses collègues à *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG, Minnesota), est le système le plus utilisé dans le monde entier pour classifier le cancer de la prostate [7, 8]

Le tissu prostatique normal consiste en unités glandulaires entourées par le stroma fibro-musculaire qui tient les unités glandulaires ensemble. Chaque unité glandulaire est composée par des rangs de cellules épithéliales qui se localisent autour d'un lumen. Lorsque le cancer apparaît, les cellules épithéliales se multiplient de façon incontrôlable, et interrompent l'arrangement normal des unités glandulaires. Le système de classification de Gleason est entièrement basé sur cette altération de l'arrangement de structure histologique, visible sur les sections colorées en hématoxyline et éosine (H&E). Il y a 5 grades de structure histologique élémentaire, nommée de grade 1 (très bien différencié) à grade 5 (très mal différencié), illustré par le dessin de Gleason (figure 5). Ces 5 grades ont été utilisés pour générer les scores histologiques en additionnant les deux grades le plus prédominants du foyer examiné. Le spectre du cancer de la prostate donc varie du score de Gleason de 2 (=1+1, le moins agressif) à 10 (=5+5, le plus agressif) [9].

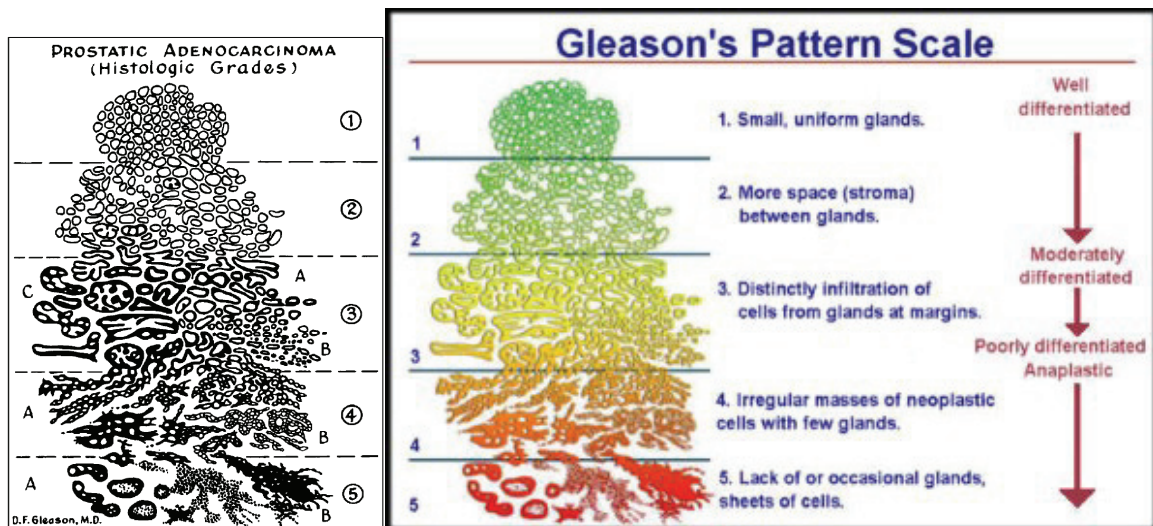


Figure 5 : Grades de Gleason et interprétation histologique
(Source: à gauche [9], à droite [10])

2.3. Classification et traitement du cancer de la prostate

Le taux de PSA, le score de Gleason et la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) [11] (tableau 1) définissent les groupes de risque du cancer de prostate [12, 13, 14, 15] (tableau 2) sur lesquelles le choix de traitement du cancer de la prostate est recommandé. Les options de traitement du cancer de prostate sont résumées dans le tableau 3 [16, 17]:

* Surveillance active: le principe est que le patient n'est pas traité immédiatement mais reste sous une surveillance en consensus. Le traitement curatif sera envisagé lorsque le seuil prédéfini présente d'une menace de survie potentielle du cancer en prenant en compte l'espérance de vie du patient. Une surveillance active est en général recommandée aux cancers de faible risque.

* Prostatectomie radicale: Il s'agit une résection chirurgicale totale de la glande prostatique entre la vessie et l'urètre, y compris les deux vésicules séminales. Pour les hommes avec le cancer de prostate localisé et une espérance de vie ≥ 10 ans, la prostatectomie radicale devrait conserver la continence et éventuellement la puissance. La prostatectomie radicale est très recommandé pour les cancers de haut risque mais aussi pour les cancers de risque intermédiaire et de faible risque (T2 a) avec l'espérance de vie >10 ans.

* Radiothérapie : consiste la radiothérapie externe et brachythérapie pour le cancer de la prostate localisé. Elle peut être recommandée comme un traitement seul ou à combiner avec la chirurgie et l'hormonothérapie pour le traitement curatif de tous les groupes de risque du cancer de la prostate.

* Hormonothérapie : Car les cellules prostatiques dépendent de l'androgène pour stimuler son développement, sa fonction et sa prolifération, tout le traitement qui supprime de l'activité de l'androgène (*ADT : Androgen Deprivation Therapy*) conduit finalement à la mort des cellules prostatiques, y compris les cellules cancéreuses. Cette thérapie est devenue l'élément de base pour manager le cancer de la prostate au stage avancé.

* Traitement focal : Le but principal du traitement focal est d'éliminer les lésions tumorales par des procédures sélectives, de minimum invasif, de toxicité réduite avec des effets indésirables minimales. Néanmoins, les patients devraient savoir que le traitement dans le futur pourrait être nécessaire et les conséquences en long terme ne sont pas encore connu. Il n'y a que la cryochirurgie et le traitement par ultrason focalisé de haute intensité (HIFU) sont recommandés au traitement du cancer de la prostate. Les autres options comme la thérapie photodynamique, l'ablation par radiofréquence ne sont pas encore évaluées :

◦ Cryochirurgie utilise le froid pour faire mourir les cellules. Les candidats potentiels pour cryochirurgie sont les patients de faible risque ou de risque intermédiaire dont les conditions sont interdites à la prostatectomie radicale ou radiothérapie.

◦ Ultrason focalisé de haute intensité (HIFU) utilise les ondes ultrasonores focalisées pour faire endommager le tissu par les effets mécaniques, thermiques ainsi que par la cavitation. Le but de HIFU est de chauffer la tumeur au-dessus de 65⁰ puisqu'elle est détruite par la nécrose coagulante. Les candidats potentiels sont les patients avec des cancers de faible risque au risque intermédiaire.

T - Primary tumor		
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1		Clinical inapparent tumor not palpable or visible by imaging
	T1a	Tumor incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
	T1b	Tumor incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
	T1c	Tumor identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate specific antigen [PSA] level)
T2		Tumor confined within the prostate
	T2a	Tumor involves one half of one lobe or less
	T2b	Tumor involves more than half of one lobe, but not both lobes
	T2c	Tumor involves both lobes
T3		Tumor extends through the prostatic capsules
	T3a	Extra-capsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
	T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4		Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N- Regional lymph nodes		
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1		Regional lymph node metastasis
M- Distant metastasis		
MX		Distant metastasis cannot be assessed
M0		No distant metastasis
M1		Distant metastasis
	M1a	Non-regional lymph nodes(s)
	M1b	Bone(s)
	M1c	Other site(s)

Tableau 1: Classification TNM du cancer de la prostate 2009 (Source: [11])

	Very low-risk	Low-risk	Intermediate risk	High-risk	Locally advanced
D'Amico [12]		PSA ≤10ng/ml and GS< 7 and cT1-2a	PSA10-20 ng/ml or GS 7 or cT2b	PSA>20ng/ml or GS>7 or cT2c-3a	
NCCN [13]	cT1c, GS<7, PSA<10ng/ml, PSAD<0.15, <3 positive biopsy	PSA<10ng/ml and GS<7, cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml or GS 7 or cT2b-2c	PSA>20ng/ml or GS>7 or cT3a	cT3b-4
CAPRA score [14]		<3	3-5	6-10	
EAU [15]		PSA<10ng/ml, GS< 7, cT1c	PSA 10-20 ng/ml or GS 7 or cT2b-2c	PSA>20ng/ml or GS>7 or cT3a	

Tableau 2 : Groupe de risque du cancer localisé de la prostate
(Source : [12, 13, 14, 15]).

	Life expectancy	Active surveillance	Radical surgery	Radiotherapy	Hormone
Localized	10-15 years estimated life expectancy (generally these patients will be younger than 75)	Yes	Yes- consider nerve sparing	External or brachytherapy	No
Localized	Less than 10-15 years	Yes	Rarely	External or brachytherapy	No
Locally advanced	Any	No	No	In combination with hormones	Yes
Metastatic	Any	No	No	Palliative	Yes

Tableau 3 : Options du traitement du cancer de la prostate (Source : [16, 17]).

3. Problème du diagnostic du cancer de la prostate

Le diagnostic du cancer de la prostate est généralement basé sur le nomogramme qui combine le test de PSA, le toucher rectal et les données de biopsie en sextant guidée par échographie endorectal pour initialiser le diagnostic du cancer de la prostate. Néanmoins, cette approche a des limites. Le toucher rectal a une sensibilité (37%) et une valeur de prédiction positive faibles lorsque le taux de PSA est au niveau de 0-3 ng/ml [18]. Le test de PSA a un taux de détection plus élevé que le toucher rectal [19] mais de spécificité faible (36%) car un taux de PSA élevé peut être rencontré dans les circonstances bénignes comme prostatite ou hyperplasie bénigne de la prostate [20]. En plus, l'utilisation répandue du test de PSA augmente dramatiquement le nombre de sur-diagnostic du cancer de la prostate, en particulier les cancers indolents. Les études statistiques sur la population montrent que plus de 90% des hommes récemment diagnostiqués pour le cancer de la prostate subissent un traitement pour un cancer sans conséquence en clinique ou sur l'espérance de vie [21].

Au contraire, un taux de PSA inférieur au seuil de 4 ng/ml et un toucher rectal normal n'éliminent pas le cancer [22] même le cancer de score de Gleason ≥ 7 . Par conséquent, les données de PSA et/ou de toucher rectal peuvent causer des sous-diagnostic du cancer de la prostate. Le tableau 4 montre des risques du cancer de la prostate en relation avec les valeurs faibles de PSA [23].

PSA level (ng/ml)	Risk of prostate cancer (%)	Risk of GS ≥ 7
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tableau 4 : Risque du cancer de la prostate en relation à la valeur faible de PSA (Source : [23]).

Parmi les facteurs pronostiques du cancer de la prostate, le score de Gleason est le facteur le plus significatif [4, 6]. Les données des biopsies en sextant guidées par échographie endorectale (EER) sont généralement utilisées pour estimer le score de Gleason (donc l'agressivité) et le volume de la tumeur. Cependant, les biopsies ne représentent que des échantillons de la prostate [24]. Une série de biopsies négatives n'élimine donc pas la présence de cancer. Le taux de détection du cancer sur la premier, deuxième, troisième et

quatrième biopsie est de 22%, de 10%, de 5% et de 4%, respectivement [25]. D'où le dilemme de beaucoup d'urologues avec des patients à taux de PSA anormal et biopsies négatives : quand re-biopsier et quand s'arrêter de biopsier [26]? En plus, même quand les résultats de biopsies sont positifs, ils n'ont qu'une valeur limitée pour prédire le volume et l'agressivité de la tumeur [27]. Certains auteurs ont proposé d'augmenter encore le nombre de prélèvements pris à chaque séance de biopsie, soit par voie endorectale, soit en utilisant une grille périnéale pour améliorer la localisation 3D des résultats (biopsies « de saturation »). Cette approche peut éliminer la présence de cancer et permet une meilleure évaluation du volume tumoral et du score de Gleason [28]. Cependant, elle augmente le coût et la morbidité des procédures (nécessité d'une anesthésie générale), ainsi que le risque de sur-diagnostic de foyers microscopiques indolents [29, 30]. Par conséquent, les recherches actuelles ont focalisées à améliorer le diagnostic des cancers agressifs et à diminuer la détection des lésions bien différenciées comme les cancers de GS ≤ 6 qui ont des potentiels métastatiques négligeables [31].

Pour surmonter ces difficultés, il faut recourir aux méthodes d'imagerie susceptible de diagnostiquer le cancer de prostate.

Les performances de l'échographie endorectale (EER) dans ce domaine sont limitées. Le cancer de la prostate représente en général en échographie sous un foyer hypo-échogène qui n'est pas toujours discriminable du tissu normal. Même avec l'apport du Doppler Couleur ou Énergie, sa sensibilité et sa spécificité varie autour de 40-50% [32]. Donc le rôle principal de l'EER est pour le guidage de biopsie ou de traitement focal (y compris une brachythérapie) [32, 33].

L'IRM, grâce à son excellente contraste tissulaire, est la meilleur méthode d'imagerie pour le diagnostic du cancer de la prostate en terme de la détection (surtout sur les patients avec une persistance des biopsies négatives mais le taux de PSA élevé), de la localisation, du bilan prétraitement, de l'évaluation et du suivi post traitement [32, 34, 35]. La recommandation de l'*European Consensus Meeting* [1] suggèrent que les séquences d'IRM pour diagnostiquer le cancer de la prostate comprennent des séquences en pondération T2 (T2w), en pondération de diffusion (Dw) et de contraste en dynamique (DCE)). Pour la détection tumorale, la sensibilité et la spécificité sont de 22 à 85% et de 50 à 99% pour T2w, de 57 à 93.3% et de 57 à 100% pour Dw, de 52 à 96% et de 65 à 95% pour DCE, respectivement [32].

L'IRM « multiparamétrique », combinant les images de T2w en haute résolution (imagerie anatomique) aux images de Dw, DCE (imagerie fonctionnelle) ont amélioré la détection et la localisation tumorales [37, 38]. Dans une étude récente de l'IRM multiparamétrique sur 3 T, la combinaison de DCE et/ou de Dw au T2w augmente la

sensibilité de détection du cancer de la prostate dans la zone périphérique de 63% à 79-81% tandis que la spécificité soit stable [39]. En terme de localisation, la précision de DCE associé au T2w augmente de 72% à 91% par rapport au T2w seule (de 69 à 72%) [39, 40]. Dans une étude sur 49 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard, l'addition de Dw avec T2w améliore la sensibilité (de 81% par rapport au 54% de T2w seule) et la sensibilité (de 0.89 par rapport au 0.81 de T2w seule) [41]. Dans une étude rétrospective sur 75 patients avec référence de prostatectomie radicale, la combinaison de T2w, DCE et Dw a une sensibilité significativement plus élevée (58.8%) qu'une modalité seule (31.1%, 27.4% et 44.5% pour T2w, DCE et Dw, respectivement) ou la combinaison de deux modalités quelconques [42].

En terme de l'agressivité, il y a des études qui montrent que l'IRM multiparamétrique pourrait aider à accéder à l'agressivité du cancer. Dans une étude rétrospective avec référence standard de prostatectomie sur 74 patients, le taux de détection de T2w pour les cancers à base grade est de 43% mais il est de 79% pour des cancers en haut grade [43]. Dans autre étude sur 175 patients avec prostatectomie comme référence standard, l'IRM multiparamétrique semble pouvoir identifier et localiser correctement quasiment tous les cancers de GS 8-9, quelque soit leur volume, de 82.5 à 86% des cancers de GS 7 de plus de 0.5 cc, de 59.3% à 62.9% des cancers de GS 7 de moins de 0.5 cc, 78% des cancers de GS 6 de plus de 2 cc et de 48.3-62% des cancers de GS 6 de 0.5 à 2 cc [44]. Ces résultats de l'identification des cancers agressifs ont été rapidement utilisés pour localiser les foyers suspects avant biopsie ou pour sélectionner les patients pour la surveillance active [45-49].

Cependant, l'interprétation des données d'IRM est actuellement effectuée par une approche qualitative où les radiologues analysent « à l'œil » l'intensité du signal pour discriminer le cancer ce qui repose sur le contraste d'image entre le cancer et le tissu normal. Cette approche a des limites. Premièrement, l'intensité du signal d'IRM dépend non seulement des caractéristiques du système d'IRM (la puissance et homogénéité du champ magnétique B_0 , de l'onde radiofréquence B_1 , la sensibilité de l'antenne de réception...) mais du choix du protocole par l'opérateur (les paramètres de l'acquisition comme temps de répétition, temps d'écho... qui interviennent dans le contraste intrinsèque) [50]. Deuxièmement, l'intensité du signal d'IRM seule a été qualitativement évaluée. L'étude de Bratan et al. montre que parmi les lésions focales visibles en IRM, 40-75% sont bénignes [44]. Même si les tumeurs de haut grade semblent mieux détectées « à l'œil », la capacité de l'IRM multiparamétrique à distinguer les tumeurs agressives des autres lésions focales intra-prostatique (bénignes ou cancer indolents) reste problématique [50, 51]. Troisièmement, les protocoles d'imagerie et la façon d'interpréter les images ne sont pas standardisés et restent donc subjectives. En conséquence, les bons résultats obtenus par des groupes spécialisés ne

peuvent pas toujours être reproduits ailleurs. La comparaison inter-scanner, intra-scanner ou longitudinale (suivi post-traitement) du patient est donc difficile à réaliser [50].

À ce jour, il y a trois méthodes pour améliorer la standardisation de l'interprétation de l'IRM multiparamétrique. La première méthode est d'établir un score de diagnostic qui pourrait être facile à utiliser pour tout lecteur. La Société Européen de Radiologie Urinaire a récemment proposé le score PIRADS [17, 51-56] (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) mais deux études récentes montrent que la concordance inter-lecteur reste faible ou moyen avec le score PIRADS [51, 52]. L'autre méthode est de développer le système « *Computed-Aided Diagnosis* » (CAD) qui pourrait assister les radiologues [57, 58]. Néanmoins, ces systèmes sont seulement développés dans les institutions spécialisées et ils ne sont pas encore largement disponibles et évalués. La troisième méthode est d'imagerie quantitative ou l'IRM quantitative.

Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA, qui est organisé par *Radiological Society of North America*) [59] a défini que l'imagerie quantitative a pour but de caractériser des propriétés biologiques du tissu en utilisant les paramètres quantifiables. Théoriquement, l'IRM quantitative pourrait contribuer à surmonter les limites de l'IRM conventionnelle. Premièrement, elle pourrait supprimer les influences qui ne sont pas liées aux propriétés du tissu (les variations des champs magnétiques et de l'onde radiofréquence, les paramètres opérateur-dépendants...). Par conséquent, elle pourrait permettre les comparaisons à travers des sites avec des scanners et des protocoles d'IRM différents, et donc permettre d'effectuer des études multi-institutionnelles. La comparaison pourrait être réalisée sur un même patient, par exemple pour un suivi longitudinal post-traitement. Deuxièmement, les valeurs quantitatives pourraient refléter les propriétés biologiques du tissu. En déterminant le seuil de ces valeurs, l'IRM quantitative pourrait discriminer les lésions dans le même sens que les techniques de référence standard comme biopsie ou histologie mais de manière non invasive, en volume (3D), de haute résolution spatiale [50].

L'IRM quantitative a été appliquée sur l'imagerie pour la neurologie [60, 61], du squelette [62] et de l'abdomen [63]. Cette thèse a d'abord évalué les paramètres quantitatifs connus de l'IRM lié: (i) à la relaxation T2 (Normalisation du signal en T2w, ses distributions « *skewness, kurtosis* », valeur de T2), (ii) au coefficient de diffusion apparent (les valeurs d'ADC et ses distribution « *skewness, kurtosis* ») et (iii) aux paramètres de contraste en dynamique (DCE). Et puis nous avons évalué un nouveau paramètre en IRM : l'élasticité de la prostate par élastographie IRM (ERM). Nous n'avons pas étudié d'autres paramètres quantitatifs moins connus comme le transfert de magnétisation ou la spectroscopie (qui ont des temps d'acquisition relativement longs) ou la texture de ROI (qui nécessite des logiciels dédiés).

4. Les paramètres quantitatifs de l'IRM : principe et état de l'art

4.1. Temps de relaxation T2:

4.1.1. Principe de relaxation T2:

Le principe de l'IRM repose sur les propriétés magnétiques du proton H^+ (autrement dit le spin), un composant de molécule d'eau (H_2O) qui présente plus de 65% dans le corps humain. Le spin est représenté classiquement par une rotation intrinsèque de proton sur lui-même à la fréquence de Larmor. Le proton possède donc un moment magnétique lié à sa charge en rotation (moment magnétique microscopique μ_0).

Dans l'environnement naturel (en absence de champ magnétique B_0), ces moments magnétiques microscopiques s'orientent de manière aléatoire. La résultante magnétique de tous les spins (le moment magnétique macroscopique M_0 ou l'aimantation) est globalement nulle.

Pour générer une aimantation globale, les spins doivent donc être placés dans un champ magnétique constant et uniforme B_0 (étape de polarisation). Pour l'imagerie médiale, ce champ B_0 varie de 0,5 à 3 Tesla. Sous effet de B_0 , tous les spins s'orientent dans le sens de B_0 et le moment magnétique macroscopique M_0 est créé. Le moment magnétique macroscopique M_0 comporte deux composantes : l'aimantation longitudinale M_z (parallèle à l'axe de B_0) et l'aimantation transversale M_{xy} . À l'état d'équilibre (en absence de l'excitation de l'onde radiofréquence), la composante M_{xy} est nulle du fait du déphasage entre les spins.

Puis les protons sont excités par une onde radiofréquence (RF) B_1 (étape de l'excitation ou résonance). La résonance se produit lorsque la fréquence de l'onde de radiofréquence B_1 est exactement égale à la fréquence de Larmor ω . Lors de la résonance, tous les spins se sont mis en phase. Ce qui se produit par l'apparition d'une aimantation transversale M_{xy} .

Dès l'arrêt de l'excitation de l'onde RF B_1 , les spins se déphasent du fait de l'interaction entre les spins. En conséquence, l'aimantation M_{xy} décroît rapidement (étape de relaxation). Le temps de relaxation T2 caractérise la perte de l'aimantation transversale dès l'arrêt de l'excitation. La valeur du T2 correspond au moment où l'aimantation transversale atteint 37% (a perdu 63%) de sa valeur initiale [figure 6].

C'est l'aimantation transversale M_{xy} qui, en tournant à la fréquence de Larmor ω_0 va induire dans la bobine qui a servi l'excitation et qui travaille maintenant en réception un signal sinusoïdal à la fréquence de Larmor ω : c'est le signal de RMN (Free Induction Decay : FID).

Si le champ B_0 était parfaitement homogène, la constante d'amortissement devrait être T2. Mais, du fait des inhomogénéités du champ, les protons se déphasent plus vite que ne le

voudraient leurs interactions au sein du tissu. En conséquence, le signal décroît plus vite que prévu, selon une constante d'amortissement notée $T2^*$. Cette dernière tient donc compte non seulement du $T2$ (caractéristique du tissu) mais aussi de l'hétérogénéité du champ B_0 [figure 6].

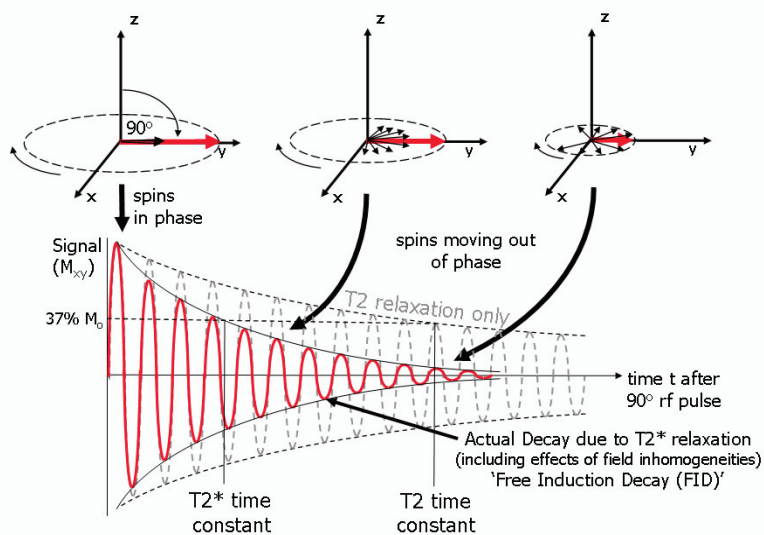


Figure 6: La procédure de relaxation transversale $T2$ et $T2^*$

(Source : <http://www.jcmr-online.com/content/12/1/71/figure/F4>)

Le mécanisme de relaxation $T2$ est lié au déphasage entre les spins. Cet effet est causé par la fluctuation aléatoire des fréquences de résonance des protons au fil du temps. Parce que les protons précessant aux fréquences différentes n'accumulent plus de phase avec le même taux exacte, la cohérence de phase est perdue et en conséquence la magnétisation transversale s'atténue.

4.1.2. Mesure du temps de relaxation $T2$

Une séquence d'écho de spin est constituée d'abord une impulsion de RF de 90° pour basculer l'aimantation dans le plan transversal. Les spins sont en phase et l'aimantation transversale M_{xy} est maximale. À la suite de l'impulsion de 90° , les spins se déphasent rapidement (par inhomogénéité du champ B_0 et interaction spin-spin). Au temps $t=TE/2$, (TE : temps d'écho) une impulsion de 180° est appliquée pour inverser les déphasages entre les spins. Au temps $t=TE$, les spins sont rephasés et l'aimantation M_{xy} est de nouveau maximale induisant un signal d'écho de spin sur la courbe de décroissance du signal en $T2$ vrai.

Pour mesurer $T2$, il faut donc utiliser une séquence « *Fast Spin Echo multi écho* » en pondération $T2$ (séquence de Carr Purcell Meiboom Gill). Cette séquence utilise plusieurs impulsions (de 3 à 5 en général) de 180° entre deux impulsions de 90° [figure 7].

Ainsi, **une cartographie T2** sera reconstruite par un processus de traitement qui combine, pixel par pixel, pour chaque coupe, les images obtenues en multi-écho, selon l'équation:

$$M_{xy} = M_0 \cdot e^{-TE/T2} \quad (1)$$

où M_0 désigne la magnétisation du tissu (et représente donc la densité de protons)

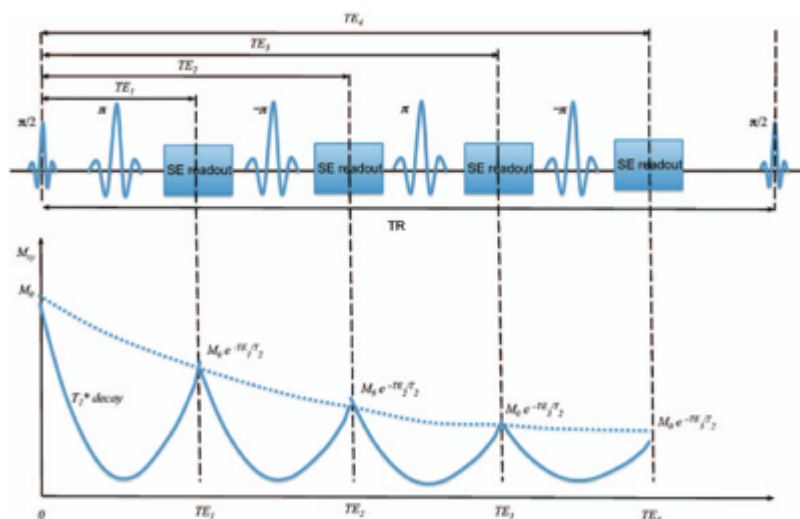


Figure 7: Schéma de la séquence multi-écho spin écho (en haut) et la courbe de relaxation T2 (en bas) (Source : [50])

4.1.3. Cartographie du T2 de la prostate

Dans les tissus biologiques, en raison de superposition du champ magnétique local sur les spins, le déphasage entre les protons qui composent les macromolécules est plus rapide (T2 court) que celui entre les protons mobiles (dans l'eau par exemple) (T2 long). Un T2 long se traduit par un signal élevé (blanc) et un T2 court par un signal faible (gris).

Par conséquent, dans la zone périphérique de la prostate, les espaces glandulaires prostatiques, riches en liquide, doivent avoir un T2 long. Les cancers sont plus cellulaires et devraient avoir un T2 plus court. Les cancers agressifs sont encore plus cellulaires et devraient avoir un T2 le plus court. Sur la cartographie du T2 de la prostate (figure 8), le tissu de la ZP normale (entouré en vert) apparaît en blanc correspondant à un T2 long, au contraire du foyer cancéreux (entouré en rouge) est en gris, correspondant à un T2 court. La zone de transition (entouré en jaune) qui est moins glandulaire que la zone périphérique, a un T2 plus court que la zone périphérique composée de gris intermédiaire.

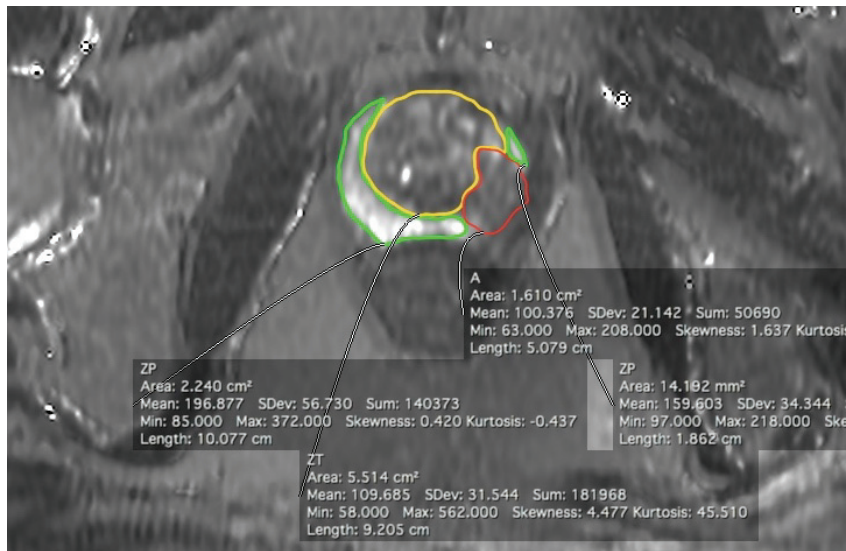


Figure 8: Cartographie du T2 de la prostate

4.1.4. État de l'art sur le T2 quantitatif de la prostate

Le temps de relaxation T2 est donc une des propriétés du tissu biologique. La mesure du T2 a été appliquée sur les études du cancer de la prostate. Liney et al. [64, 65] a montré que la valeur de T2 quantitative est positivement corrélée à la concentration de citrate (déterminé par spectroscopie ^1H) qui représente le métabolisme du tissu prostatique (haute concentration pour le tissu normal et basse concentration pour le tissu cancéreux). Plusieurs études sur l'IRM 1.5 T ou 3 T ont montré que la valeur de T2 quantitative du cancer de la prostate est significativement plus faible que celle du tissu normal [68-74]. L'étude de Yamauchi, H et al. [67] sur 36 patients avec biopsie comme référence standard montre que la performance de discrimination le tissu normal et le cancer dans la ZP de la prostate atteint un AUC (l'aire sous la courbe ROC, voir chapitre 5.4) de 0,985 ($p < 0.001$), une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 97% avec un seuil T2 de 99 ms. Dans une étude sur 20 patients avec référence standard de prostatectomie radicale sur IRM de 3 T, Gibbs et al [68] montre une tendance de décroissance T2 avec la croissance du score de Gleason. Dans notre étude [52] sur 83 patients avec référence standard de prostatectomie, la valeur de T2 peut discriminer non seulement le cancer de la prostate des lésions bénignes (AUC de 0.74, $p=0.02$) mais aussi le cancer de $\text{GS} \leq 6$ du cancer de $\text{GS} \geq 7$ (AUC de 0.67, $p=0.009$). En plus, notre étude montre que la valeur de T2 de tous les types de tissu de la prostate, dans la ZP ainsi que dans la ZT est similaire entre deux scanners de constructeur différent avec un protocole d'acquisition différent.

Il y a des limites pour mesurer le T2. Premièrement, il nécessite typiquement une séquence d'écho de spin multi-écho (SEME ou la séquence de Carr-Purcell-Meiboom-Gill) pour acquérir une série d'images de temps d'écho différent. Par conséquent, le temps d'acquisition tend à être long. Deuxièmement, en raison de l'inhomogénéité de l'onde RF, un

écho stimulé de pondération T1 a affecté les images pures d'écho de spin (plus évidentes sur l'IRM de 3 T ou plus élevées) et donc la courbe de décroissance T2 ne peut pas être ajustée (chute du premier écho par rapport aux autres). Plusieurs études ont été réalisées pour améliorer la mesure du T2, soit par la modification de la séquence d'écho de spin multi-écho [67, 74], soit par la réduction de l'espace de k [75, 76] ou par l'application des algorithmes de compensation de l'écho stimulé pour diminuer le temps d'acquisition et pour rectifier la courbe de décroissement T2 [77-82]. Troisièmement, malgré le fait que la valeur de T2 quantitative peut discriminer le cancer agressif, notre étude récente suggère que l'utilisation du T2 comme un paramètre seul ne peut pas déterminer ou éliminer définitivement le cancer et/ou le cancer agressif [69]. Par conséquent, un autre paramètre quantitatif est nécessaire à combiner au T2 pour évaluer le cancer de la prostate.

4.2. Coefficient de diffusion apparent (ADC)

4.2.1. Diffusion moléculaire:

Dans un milieu biologique à la température ambiante, les molécules d'eau subissent un mouvement de diffusion à cause de l'agitation thermique. Ces mouvements moléculaires sont aléatoires et plus ou moins intenses en fonction du milieu. Dans un milieu libre, sans obstacles, ce mouvement se fait de manière isotrope selon les lois du mouvement brownien. Elle est caractérisée par un coefficient de diffusion (ou diffusivité) D . Dans les tissus, la diffusion est gênée par des obstacles telles que les membranes biologiques dont la taille typique est beaucoup plus petite que la résolution de l'IRM.

Ainsi, plus l'eau est libre dans un volume, plus les mouvements des molécules sont faciles et plus l'agitation moléculaire est importante (diffusion élevée). Au contraire, dans certaines parties des tissus, l'agitation moléculaire est réduite en raison des obstacles qui s'opposent à ces mouvements (diffusion restreinte).

4.2.2. Séquence de diffusion:

En IRM, les mouvements des protons entraînent des déphasages entre eux, responsables d'un amortissement du signal. Ces déphasages sont d'autant plus importants que les mouvements des protons sont rapides. Avec les séquences classiques (écho de spin, écho de gradient...), cette perte de signal est imperceptible. Pour mettre en évidence ces mouvements moléculaires microscopiques, on ajoute à une séquence classique des gradients sensibles aux mouvements (ou des gradients de diffusion) [83, 84]. Ces gradients sont appliqués de part et d'autre de l'impulsion de 180^0 de la séquence écho de spin (figure 9). Pour les protons immobiles, le déphasage provoqué par le premier gradient est parfaitement compensé par le deuxième, ainsi, le signal des molécules d'eau n'est pas diminué. Par contre, les protons

mobiles se déphasent lors de l'application du premier gradient et ce déphasage n'est pas compensé par le deuxième gradient, d'où l'atténuation du signal survenue. La diminution du signal est d'autant plus importante que les mouvements moléculaires sont rapides.

Ainsi, les images pondérées en diffusion montrent un hyper-signal dans les régions à diffusion moléculaires restreintes (les protons immobiles) et un hypo-signal dans la zone explorée contenant des molécules à diffusion élevée (les protons mobiles).

L'effet de diffusion dépend des performances des gradients appliqués. Il est caractérisé par une valeur de « b » qui s'exprime en s/mm^2 et se détermine par la relation suivante [83]:

$$b = (\gamma G \delta)^2 \cdot (\Delta - \delta/3) \quad (2)$$

où γ = rapport gyromagnétique

G = amplitude du gradient

δ = durée d'application du gradient

Δ = temps séparant l'application des deux gradients de diffusion

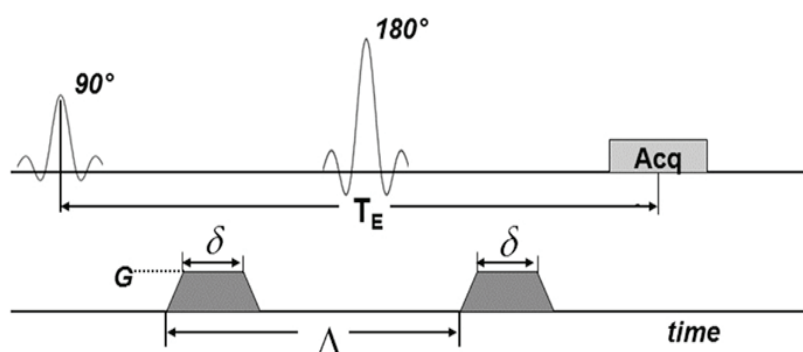


Figure 9: Schéma de séquence en diffusion et valeur de b (Source: [85])

La valeur de « b » peut varier de 0 à environ $3000 s/mm^2$ sur les imageur actuels. Pour mesurer la diffusion, on utilise, dans un premier temps, une série de coupes avec une valeur de $b=0$ (sans gradients de diffusion, en pondération T2) puis une série de coupes avec un facteur de b compris, en général, entre 500 et $3000 s/mm^2$. En augmentant le facteur de b , on augmente la pondération de diffusion, en conséquence, la sensibilité de la séquence au phénomène de diffusion moléculaire s'accroît mais le rapport signal sur bruit diminue.

4.2.3. Cartographie d'ADC:

Le paramètre quantitatif en imagerie de diffusion est le coefficient de diffusion apparent (*Apparent Diffusion Coefficient* : ADC). Il permet d'évaluer quantitativement les anomalies

de diffusion. L'atténuation du signal S_1 liée au phénomène de diffusion des molécules d'eau dans les tissus biologiques est, en effet, caractérisée par la relation suivante [83]:

$$S_1 = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC} \quad (3)$$

où b = facteur de gradients de diffusion

ADC = apparent diffusion coefficient

L' ADC s'exprime en mm^2/s (unité opposée à celle de b). Il est inférieur à celui de l'eau pure (coefficient de diffusion) en raison des obstacles rencontrés par les molécules d'eau dans les tissus (membranes cellulaires, barrières moléculaires...).

Pour calculer l' ADC , il faut utiliser au moins deux acquisitions en imagerie de diffusion : en général, une acquisition sans gradients de diffusion ($b=0$) donnant un signal S_0 et une acquisition comportant des gradients de diffusion avec une valeur de b déterminée produisant un signal S_1 . Les valeurs de b intermédiaires (entre 0 et $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$) sont généralement utilisées pour préciser ce calcul.

La valeur d' ADC est donc calculée par l'équation suivante [83] :

$$ADC = \frac{\ln\left(\frac{S_1}{S_0}\right)}{b} \quad (4)$$

Ainsi, **une cartographie d' ADC** sera générée par un processus de traitement qui combine, pixel par pixel, pour chaque coupe, les images obtenues aux valeurs de b différentes. Sur la cartographie d' ADC , les zones à diffusion moléculaire lente (ADC faible) sont représentées en hypo-signal, contrairement à une image de diffusion où elles sont en hyper-signal.

4.2.4. Diffusion et cartographie d' ADC de la prostate :

Le tissu prostatique normal, du fait de sa structure glandulaire, contenant le liquide séminal, présente une diffusion moléculaire élevée (hyper-signal sur la carte d' ADC). Lorsque le cancer apparaît, les cellules carcinomes se développent de façon incontrôlable et remplacent l'espace qui contient le liquide séminal. Celui-ci introduit une augmentation de densité cellulaire dans le foyer cancéreux (figure 10).

En conséquence, la diffusion moléculaire de cette zone sera réduite (en hyper-signal sur les images de diffusion (figure 11) et en hypo-signal sur la cartographie de l' ADC (figure

12)). En principe, plus le cancer est en haut grade, plus la densité cellulaire est élevée, en conséquence, plus la diffusion moléculaire est restreinte.

4.2.5. État de l'art sur l'ADC de la prostate

Dans le tissu biologique, la diffusivité des molécules de l'eau est restreinte par des composants différents comme l'organisation tissulaire, la tortuosité de l'espace extracellulaire mais surtout la densité et l'intégralité de la membrane cellulaires [96]. Plus la densité cellulaire est élevée, plus la diffusion est restreinte en raison de plus nombreux des intactes membranes cellulaires.

La diffusion peut être quantifié par la mesure de l'ADC [83]. La valeur d'ADC est reliée inversement au degré de restriction en diffusion qui reflète la densité cellulaire. Plusieurs études sur l'IRM de 1.5 T et 3 T évaluent l'apport de l'ADC non seulement pour la détection mais aussi pour la caractérisation du cancer de la prostate [88-97]. Une étude sur 47 patients avec référence standard de prostatectomie radicale en IRM 1.5 T ($b=0$, 1000 s/mm²) [89] montre la performance de l'ADC pour discriminer le cancer du tissu normal dans la ZP et dans la ZT avec une AUC de 0.95 et de 0.91, respectivement. Des études sur 90 patients ($b=0$, 800 s/mm²) avec référence standard de biopsie [90], sur 110 patients ($b=0$, 600 s/mm²) [91] et sur 60 patients ($b=0$, 1000 s/mm²) [92] avec référence standard de prostatectomie radicale en IRM 1.5 T montrent une corrélation négative significative entre l'ADC et le score de Gleason ($r= -0.497$, $p<0.001$; $r= -0.39$, $p<0.05$ et $r=-0.437$, $p<0.0005$ respectivement). L'étude de Bae et al. [93] sur 29 patients en IRM 1.5 T ($b=0$, 1000, 2000 s/mm²) montre que la sensibilité et spécificité de l'ADC sont de 81.8% et de 93.5%, respectivement pour prédire les foyers cancéreux de haut grade. L'étude de Gibbs [81] sur 20 patients ($b=0$, 500 s/mm²) et de Zelhof [103] sur 36 patients ($b=0$, 500 s/mm²) avec référence standard de prostatectomie radicale en IRM 3 T montrent une corrélation significative de l'ADC à la densité cellulaire ($r=-0.695$, $p< 0.001$ et $r=-0.50$, $p<0.001$, respectivement). Hambrock et al. [95] dans son étude sur 51 patient avec prostatectomie comme référence standard, montre la performance (AUC) de l'ADC pour différencier les tumeurs de bas grade des tumeurs de grade intermédiaire combiné au haute grade est de 0.90.

La valeur d'ADC est donc un marqueur potentiel non invasif pour évaluer l'agressivité du cancer de la prostate [96, 97]. Comme l'acquisition est courte, présente un haut contraste tissulaire et ne nécessite pas d'agent de contraste, la séquence de diffusion et la cartographie d'ADC sont largement utilisées pour l'imagerie du cancer de la prostate. Néanmoins, elles ont des limites. Premièrement, la séquence de diffusion d'une part est très sensible aux artéfacts de mouvement et à l'inhomogénéité du champ magnétique (hémorragie post biopsie par exemple) et d'autre part, présente une faible résolution spatiale et une distorsion de l'image

éventuelle liée à l'application des gradients de diffusion [87, 98]. Deuxièmement, la valeur d'*ADC* présente une variation significative inter-patient [99], même sur une machine avec des conditions expérimentales prédéfinies [100]. Troisièmement, la séquence de diffusion pour la cartographie d'*ADC* manque de standardisation. La valeur d'*ADC* dépend des valeurs de *b* [83, 101-103] et toutes les valeurs d'*ADC* peuvent discriminer le tissu cancéreux du tissu normal [104]. Plusieurs institutions utilisent donc des valeurs de *b* différentes. Par conséquent, la détermination d'un seuil pour évaluer l'agressivité du cancer reste difficile.

Pour le cancer de la prostate, la séquence de diffusion a été généralement utilisée avec les valeurs de $b \leq 1000 \text{ s/mm}^2$ mais plusieurs investigations sur des valeurs de *b* élevées ($b \geq 1000 \text{ s/mm}^2$) ont été aussi évaluées [105-113]. Les valeurs de *b* élevées, comme $b=2000 \text{ s/mm}^2$ peuvent augmenter la pondération de diffusion et en conséquence augmenter théoriquement la détection tumorale [105, 106, 114]. Mais elle présente l'inconvénient d'augmenter les artefacts de mouvement et de susceptibilité ainsi que de diminuer le rapport signal sur bruit. L'apport de la cartographie de l'*ADC* avec la valeur de $b=0, 2000 \text{ s/mm}^2$ est controversé. L'étude de Kim et al. [107] sur 48 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard en IRM 3 T montre que l'*ADC* avec $b=0, 1000 \text{ s/mm}^2$ est plus sensible que celui avec $b=0, 2000 \text{ s/mm}^2$ (88% vs 71%) tandis que l'étude de Rosenkrantz et al. [108] sur 29 patients avec prostatectomie comme référence standard montre que la performance de l'*ADC* avec $b=0, 2000 \text{ s/mm}^2$ est équivalente que celle de l'*ADC* avec $b=0, 1000 \text{ s/mm}^2$ mais l'*ADC* avec $b=0, 2000 \text{ s/mm}^2$ améliore la sensibilité de détection tumorale et le contraste entre la tumeur et le tissu sain dans la ZP est plus élevé. Les études en IRM 3 T avec prostatectomie comme référence standard (Ueno Y et al. [109] sur 73 patients, Tamada et al. [110] sur 50 patients, Kitajima et al. [111] sur 80 patients) montrent que l'*ADC* avec $b=0, 2000 \text{ s/mm}^2$ en IRM 3 T est supérieur que celui avec $b=0, 1000 \text{ s/mm}^2$ pour la détection du cancer de la prostate. L'étude de Kitajima et al. [112] sur 105 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard montre que la cartographie de l'*ADC* avec $b=0, 2000 \text{ s/mm}^2$ peut prédire l'agressivité du cancer de la prostate de façon aussi efficace que la biopsie systématique guidée par l'échographie endorectale. En ce qui concerne du nombre de valeur de *b*, l'étude de S. Y. Park et al. [113] sur 48 patients en IRM 3 T avec prostatectomie radicale comme référence standard montre que la cartographie d'*ADC* acquise par deux points de *b* présente une excellente corrélation avec celle de l'*ADC* multipoints de *b* en Dw 3 T.

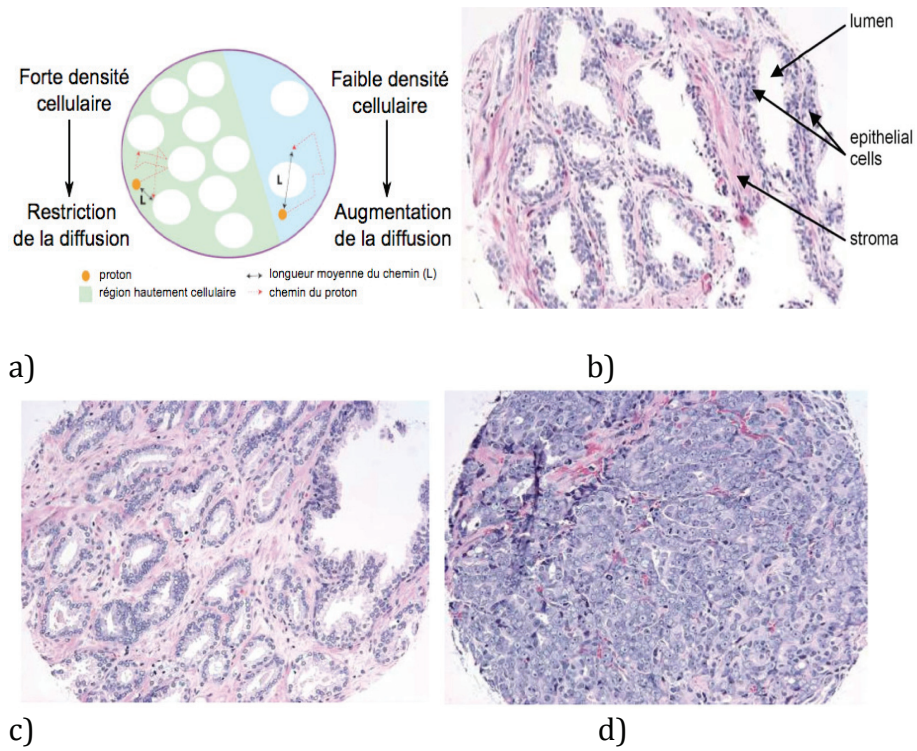


Figure 10: Schéma illustre la diffusion moléculaire liée à la densité cellulaire. (Source: [86] (a) et [9] (b, c, d))

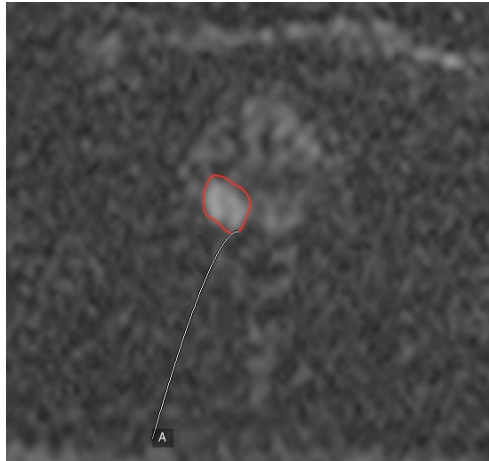


Figure 11: Image de diffusion de la prostate. Le foyer cancéreux (A) est de diffusion restreint donc son signal est blanc, au contraire du tissu de la zone périphérique normale (noir)

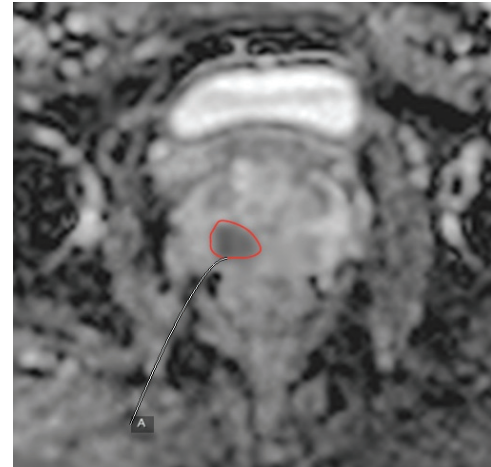


Figure 12: Image de carte d'ADC de la prostate. Le signal du foyer cancéreux (A) est noir, au contraire le signal du tissu de la zone périphérique normale est claire.

4.3. Les paramètres de contraste en dynamique (DCE-IRM)

4.3.1 Principe:

L'étude dynamique du produit de contraste a pour but d'examiner la structure et la fonction micro-vasculaire du tissu biologique par le suivi de l'évolution cinétique du produit de contraste injecté par voie intraveineuse. Après avoir injecté en bolus intraveineux, l'agent de contraste entre dans les artérioles de la tumeur, traverse des lits capillaires et est finalement évacué via des veines intra-tumorales. Donc, l'étude de contraste en dynamique consiste à injecter en bolus le produit de contraste associée à une acquisition rapide en 3D, pondération T1 avant, pendant et après l'injection.

En IRM, on utilise le plus souvent des agents de contraste paramagnétiques (il y a des agents de contraste super-paramagnétiques moins souvent utilisés). Parmi des agents de contraste paramagnétique, le gadolinium est systématiquement utilisé. Il ne devient biocompatible que lorsqu'il est fabriqué sous la forme chélate. Les chélates de gadolinium ont des propriétés chimiques internes qui vont réduire le temps de relaxation longitudinale (T1) et transversale (par effet T2*) des tissus avoisinants, permettant ainsi de créer un signal plus important en T1 que celui avant l'injection (figure 13). Des séries des images en acquisition 3D, en pondération T1, rapide pendant quelques secondes d'intervalle permettent d'observer l'intensité du signal au fil du temps en IRM. Donc, le changement de rehaussement dynamique du contraste en fonction du temps fournit une courbe « temps-intensité du signal ». Cette courbe pourrait être utilisée pour quantifier une suite de paramètres physiologiques qui indique la structure et la fonction du système micro-vasculaire de la tumeur. Le degré de rehaussement du signal dépend de plusieurs facteurs physiologiques comme la perfusion tissulaire, la fonction de l'input artériel, l'espace de la surface capillaire, la perméabilité capillaire, le volume de la tumeur, ...

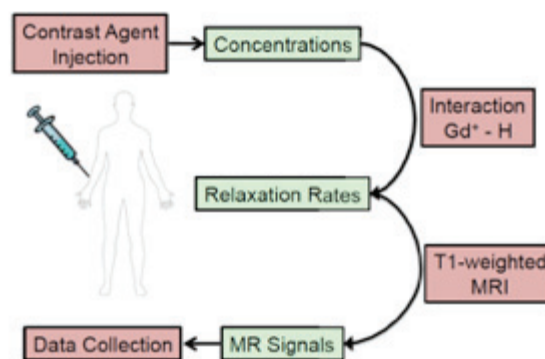


Figure 13: Schéma de la séquence T1w DCE-IRM (Source : [115])

4.3.2 Méthode d'analyse

4.3.2.1 Analyse qualitative :

La méthode d'analyse qualitative ou visuelle des données DCE-IRM est basée sur l'hypothèse que les vaisseaux tumoraux sont plus nombreux et que leur perméabilité capillaire augmente. Ceci induit un échange rapide de l'agent de contraste entre les capillaires et le tissu tumoral. Donc, les structures tumorales présentent généralement un rehaussement de contraste précoce, rapide et fort après l'injection et puis une perte de contraste relativement rapide, contrairement à une augmentation du signal lente, de façon continue du tissu normal pendant les premiers minutes après l'injection de contraste (figure 14).

4.3.2.2 Analyse semi-quantitative:

Cette approche est aussi basée sur l'hypothèse que les tumeurs malignes ont une prise et une perte de contraste de façon précoce, rapide et intense. Mais différemment à l'approche qualitative où l'évolution du signal est observée subjectivement, l'analyse semi-quantitative calcule une série des paramètres concernant le rehaussement de contraste du tissu à partir des courbes « temps-intensité du signal ». Il existe 3 types de comportement [116] : type I, la courbe est continuellement croissante; type II, elle atteint un plateau ; type III, elle décline après avoir atteint un maximum (figure 15). Le cancer se caractérise le plus souvent (mais pas obligatoirement) par une courbe de type III.

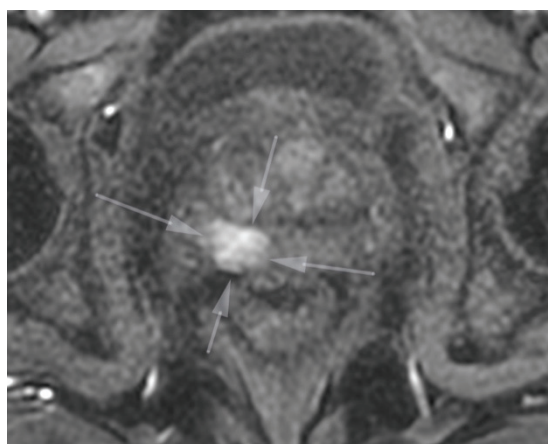


Figure 14: Analyse qualitative de DCE-IRM : le foyer cancéreux (flèches) est pris de contraste de façon précoce et intense

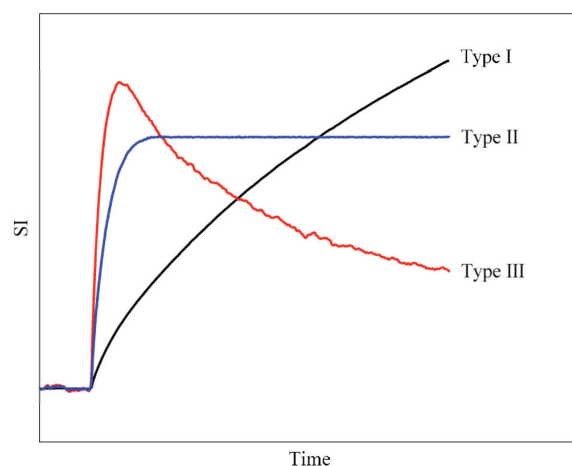


Figure 15: Trois types de courbe «temps-intensité du signal pour l'analyse semi-quantitative de DCE-IRM (Source: [116])

Les paramètres extraits à partir de cette courbe sont nombreux et ses déterminations dépendent de chaque modèle. Dans notre étude, ces paramètres (figure 17) sont calculés de la façon suivante:

- * *Arrival time* : c'est le temps qui sépare le début de l'injection du début de rehaussement. Sa valeur s'exprime en seconde.
- * *Wash-in* : c'est le pourcentage de montée du signal par rapport au signal de base sans injection (qui est normalisé à 100%) divisé par le temps entre le début du *bolus* de rehaussement et la fin du *bolus* de rehaussement (représentés par les deux lignes rouges sur la figure 16). Sa valeur s'exprime en %/min.
- * *Wash-out* : c'est le pourcentage de changement du signal par rapport au signal de base sans injection (qui est normalisé à 100%) divisé par le temps entre la fin du *bolus* de rehaussement et la fin de l'acquisition. La valeur de Wash-out s'exprime aussi en % /min.

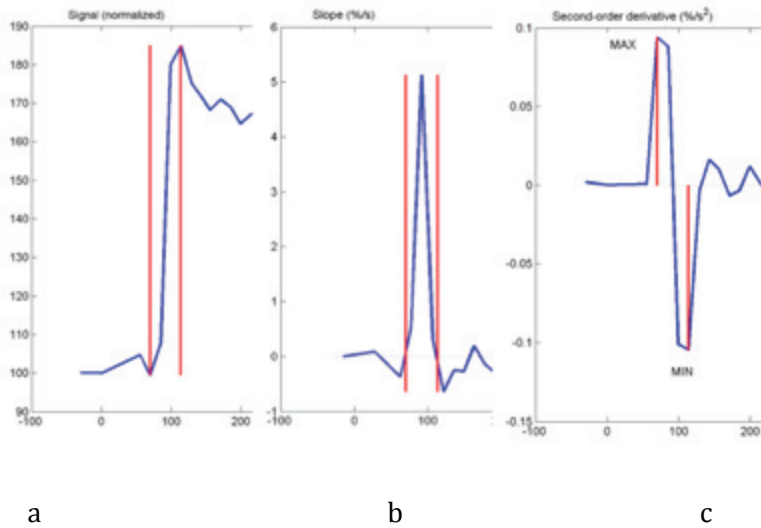


Figure 16: Modélisation de Wash-in. Le trait rouge à gauche et à droite indique respectivement le début et la fin du *bolus* de rehaussement.

* *Time- to-peak (TTP)*: c'est le temps qui se calcule à partir du début de rehaussement au sommet de la courbe « temps-intensité du signal », exprimé en seconde.

* *Peak enhancement*: c'est le signal maximal divisé par le signal de base sans injection, exprimé en pourcentage.

Le *bolus* de rehaussement est déterminé comme un rehaussement le plus rapide. Le début et la fin du *bolus* de rehaussement correspondent aux deux points où la courbure est maximale (figure 16 a). Mathématiquement, ces deux points correspondent aux maximum et minimum de la dérivé seconde du signal par rapport au temps (figure 16 c).

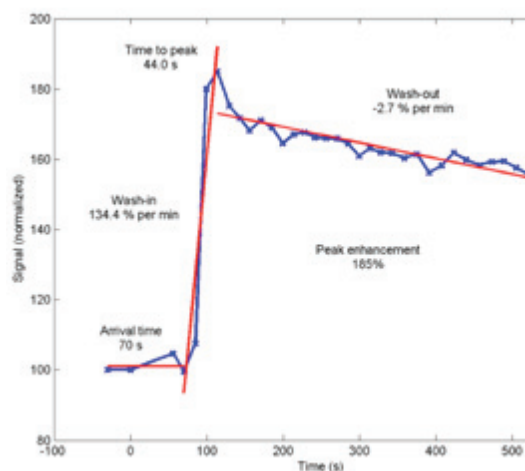


Figure 17: Schéma des paramètres semi-quantitatifs de DCE-IRM

4.3.2.3 Analyse quantitative:

Contrairement à l'approche qualitative et semi-quantitative, la méthode quantitative est basée sur l'analyse de changement de la concentration de l'agent de contraste en utilisant des modèles pharmacocinétiques. Ces modèles sont appliqués sur le changement de concentration de l'agent de contraste (qui dépend du temps) dans l'artère supportant le tissu intéressé (*arterial input function : AIF*), et sur la concentration de l'agent de contraste du tissu. En approche quantitative, il faut déterminer la concentration de gadolinium. En pratique, il est tout d'abord nécessaire de mesurer le temps de relaxation T1 des tissus, puis d'en déduire la concentration. Dans les modèles pharmacocinétiques, le tissu est modélisé au niveau capillaire en trois compartiments élémentaires : intravasculaire (plasma), extravasculaire-extracellulaire et intracellulaire. La plupart de ces modèles reposent sur le taux d'échange de contraste entre le plasma et l'espace extracellulaire et on suppose qu'il n'y a pas d'échange avec l'espace intracellulaire. Les constantes de transfert sont les suivantes (figure 18):

- * K^{trans} (constante de transfert) : est égal à la surface de perméabilité zonale multiplié par l'unité du volume de tissu. Il détermine le flux de l'agent de contraste de l'espace intravasculaire (plasma) à l'espace extravasculaire. Cette constante peut représenter principalement la perméabilité vasculaire.
- * v_e : correspond à la fraction de volume de l'espace extravasculaire-extracellulaire.
- * k_{ep} ($=K^{trans}/v_e$) exprime la constante de ratio, décrivant le flux de l'agent de contraste de l'espace extracellulaire revenant au plasma.
- * v_p : c'est la fraction de volume de plasma par l'unité du volume de tissu

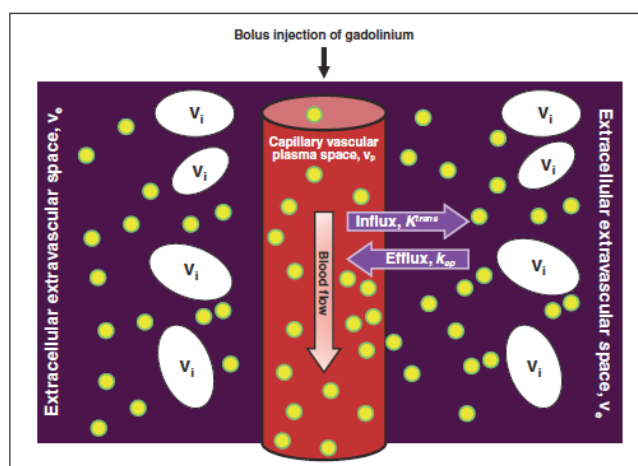


Figure 18: Schéma des deux compartiments capillaires (Source: [117])

4.3.3 Angiogenèse du cancer de la prostate :

Comme la plupart des cancers dans les autres organes, les cellules carcinomes de la prostate produisent les facteurs d'angiogenèse qui affectent la perméabilité vasculaire et la croissance endothéliale vasculaire. Par conséquent, le nombre de vaisseaux mais aussi la perméabilité de ces néo-vaisseaux tumoraux sont augmentées (à cause de l'intégrité faible de la paroi vasculaire) (figure 19). En général, les vaisseaux tumoraux sont plus perméables, plus nombreux, plus hétérogènes et plus désorganisés que les vaisseaux normaux. En conséquence, le cancer de la prostate est généralement pris de contraste de façon précoce et intense (approche qualitative), le Wash-in, le K^{trans} plus élevé et le Wash-out plus rapide que le tissu normal (approche semi-quantitative et quantitative).

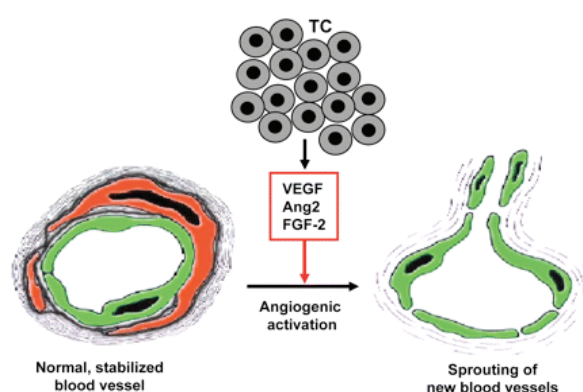


Figure 19: Schéma illustre l'angiogenèse du cancer de la prostate.

Les cellules cancéreuses (TC) produisent les facteurs d'angiogenèse qui augmentent non seulement le nombre de néo-vaisseaux mais aussi la perméabilité capillaire (Source : [118])

4.3.4. État de l'art sur DCE de la prostate

Les paramètres de la séquence de contraste en dynamique (DCE) a été utilisée pour évaluer les propriétés micro-vasculaires d'un cancer de la prostate (le flux sanguin ou la perméabilité fuite des micro vaisseaux de tumeur). L'étude de Brawer et al [120] montre que la densité micro vasculaire (*Microvascular Density* : *MVD*) dans le cancer de la prostate est un marqueur d'angiogenèse qui est corrélé aux stades pathologiques mieux que le grade histologique de la tumeur. Les paramètres quantifiables de DCE-IRM peuvent être analysés de manière semi-quantitative ou quantitative. [117, 121, 122]. Théoriquement, les paramètres quantitatifs pharmacocinétiques (K^{trans} , $k_{ep}...$) reflètent directement les fonctions physiologiques vasculaires tumorales comme la perméabilité vasculaire et le flux sanguin [117, 121-123]. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétique semblent être reproductibles. Néanmoins, l'analyse quantitative a des difficultés en pratique. Premièrement,

pour calculer les paramètres pharmacocinétiques à partir des courbes « temps-intensité du signal », l'intensité du signal devrait être converti en concentration de l'agent de contraste pour obtenir des courbes « temps-concentration de l'agent de contraste ». Comment l'intensité du signal converti en concentration peut elle être déterminée par la séquence de contraste en dynamique utilisée [123] ? L'intensité du signal n'est pas proportionnelle à la concentration de l'agent de contraste, elle doit d'abord être convertie en relaxation T1. On utilise en général la séquence d'écho de gradient « *spoiled* » ultrarapide T1w en 3D (même séquence pour l'acquisition DCE) avec plusieurs angles de bascule (α) pour la mesure du T1. L'étude de Fennessy et al. [124] montre une grande variation de T1 entre les séquences utilisées, en inter-patient mais aussi en intra-patient. À cause de l'inhomogénéité de l'impulsion RF B_1 , l'angle de bascule émit par le système (α_{applied}) n'est toujours pas celui appliqué sur le tissu (α_{actual}). En conséquence, la valeur de T1 puis les valeurs de paramètres pharmacocinétiques extraites ne sont pas constantes. Deuxièmement, le calcul des modèles pharmacocinétiques nécessite la concentration de l'agent de contraste au niveau de l'artère nourrissant le tissu, représenté par la fonction de l'input artériel (*Arterial Input Function - AIF*) [125-129]. L'*AIF* peut être pris en compte par l'échantillon de population prédéfini, par défaut ou par la mesure individuelle [125, 129]. La mesure de l'*AIF* du patient individuel (*iAIF*) peut éviter la variation inter-patiente comme l'output cardiaque, les fonctions rénales, les taux de hémocrite... mais en pratique, cette mesure n'est pas toujours possible en raison de l'artéfact de l'acquisition ou des difficultés en déterminant les voxels représentatif de l'artère afférente. Troisièmement, la valeur des paramètres pharmacocinétiques est déterminée par le type de modèles d'analyse qui utilise des hypothèses différentes (deux ou trois compartiments ou distribution spatiale, flux limité ou perméabilité limité...) pour calculer les paramètres pharmacocinétiques [130, 131]. Malgré la complexité de calcul, l'étude de Galbraith et al [132] sur 25 patients montre des variations importantes du K^{trans} , et du k_{ep} alors que les paramètres semi-quantitatifs sont bien reproductibles.

L'analyse semi-quantitative ne reflète pas directement la physiologie micro-vasculaire de la tumeur mais elle est largement utilisée en pratique clinique car elle est rapide et simple. Les études de Roberts et al. [133] sur 23 patients sur des tumeurs du corps entiers, de Sung et al. [134] sur 42 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard, et de Rosenkrantz et al. [135] sur 43 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard montrent qu'il n'y a pas de différence significative de performance (AUC) entre les paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs. Plusieurs études montrent la corrélation des paramètres semi-quantitatifs avec la physiologie du tissu sous-jacent. L'étude de Isebaert et al. [136] sur 53 patients avec référence standard de prostatectomie radicale en IRM 1.5 T montre que le Wash-in peut discriminer le tissu cancéreux du tissu normal avec une

performance (AUC) de 0,82 et la combinaison du Wash-in avec le Wash-out peut atteindre une AUC de 0.87. L'étude de Engelbrecht et al. [137] sur 36 patients avec prostatectomie comme référence standard montre que l'AUC du *peak-enhancement* est de 0.93 et de 0.82 pour discriminer le cancer du tissu normal dans la ZP et la ZT de la prostate, respectivement. L'étude de Kim et al. [138] sur 53 patients avec référence standard de prostatectomie radicale montre que la sensibilité et la spécificité du Wash-in pour discriminer le cancer du tissu normal dans la zone périphérique sont de 96% et de 97%, respectivement. Valentini et al. [139] dans l'étude sur 30 patients avec biopsie comme référence standard montre que le Wash-in permet de différencier les cancers des lésions non néoplasiques. L'étude de Chen et al. [140] sur 43 patients avec biopsie comme référence standard analyse en même temps les paramètres semi-quantitatifs et quantitatifs et trouve que seul le Wash-out est corrélé au score de Gleason ($r=-0.75$, $p<0.0001$). Vos et al. [141] dans l'étude sur 45 patients avec prostatectomie comme référence standard trouve que les paramètres quantitatifs (K^{trans} , k_{ep}) et semi-quantitatifs (Wash-in, Wash-out) en IRM 3T ont du potentiel pour évaluer l'agressivité du cancer dans la zone périphérique (discriminer les cancers de bas grade des cancers intermédiaire et de haut grade). Les bons résultats des paramètres semi-quantitatifs sont utilisés dans des programmes de « computer-aided-diagnosis » (CAD) par Puech [142] et Niaf [143].

4.4. Les paramètres de normalisation

En plus des paramètres quantitatifs, il y a des paramètres de normalisation qu'on utilise pour éliminer la variation intra-patient ou inter-patient. Le principe de ces paramètres est de calculer un rapport entre l'intensité du signal des différents tissus. Dans une étude sur 26 patients avec référence de biopsie, Engelhard et al. [144] analyse le rapport de l'intensité du signal des lésions focales dans la zone périphérique de la prostate sur celle du muscle obturateur interne et montre une différence significative ($p<0.001$) entre le cancer et les lésions bénignes. Liang Wang et al. [43] dans l'étude sur 74 patients avec référence standard de prostatectomie radicale montre une corrélation significative entre le grade de Gleason et le rapport de l'intensité du signal de la tumeur sur celle du muscle. Ryo Itatani et al. [147], dans l'étude sur 58 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard, a réduit les variations de l'ADC en calculant le rapport de l'ADC du cancer divisé par l'ADC de référence (dans un muscle obturateur interne, dans l'urine et dans un tube de saline) et montre que la performance de l'ADC normalisé est plus élevée que celle de l'ADC non normalisé (0.85 vs 0.71) pour discriminer les cancers de $GS \leq 6$ des cancers de $GS \geq 7$.

4.5. Région d'intérêt (ROI) et ses extraits

L'image de l'IRM, comme les autres modalités d'imagerie numérique (TDM, angiographie numérique...), utilise le concept classique de l'image matricielle, un assemblage de voxels (*volume element*) et pixels (*picture element*). Le champ de vue (FOV) représente les dimensions réelles (hauteur et largeur) du plan de coupe. La taille de la matrice définit le nombre de lignes et de colonnes du champ de vue (ou de l'image). Le voxel représente le volume élémentaire d'échantillonnage dont l'intensité de signal sera reportée sur le pixel correspondant de l'image. Les dimensions du champ de vue et la taille de la matrice déterminent la résolution spatiale (dimension du pixel) de l'image. Pour le champ de vue donné, plus la taille de la matrice est grande, plus le pixel est petit, en conséquence, plus la résolution est élevée.

La région d'intérêt (ROI) est définie comme une zone à l'intérieur d'un contour qui est dessiné par l'analyste. Cette zone qui contient un nombre de pixel va être étudiée sur sa morphologie (les dimensions, la surface...) ou sur sa structure matricielle.

Le pixel est généralement carré ou rectangulaire, or la ROI peut être dessinée sous une forme quelconque (figure 20). Il y a donc des pixels qui ne sont que partiellement à l'intérieur de la ROI. Le logiciel OsiriX intègre ces pixels dans la ROI. Le contourage doit être effectué avec soin, en particulier lorsque la ROI est proche d'un artefact, pour éviter d'inclure des valeurs aberrantes par inadvertance.

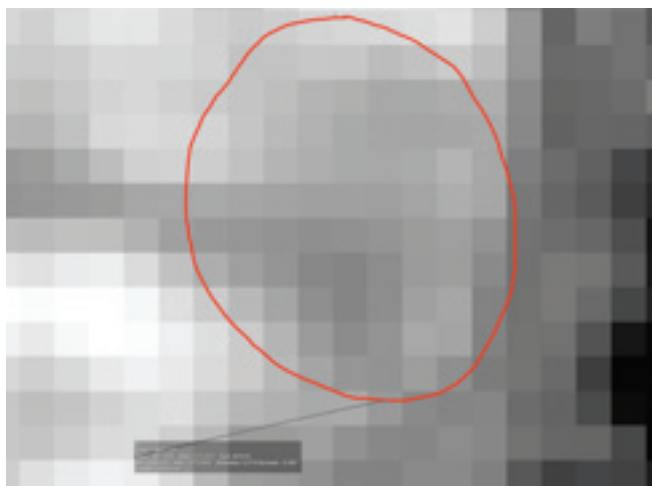


Figure 20: Illustration des pixels et de la région de l'intérêt (ROI)

Pour une ROI de l'image, les valeurs suivantes ont été extraites dans notre étude :

- * La moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum de l'intensité du signal des pixels.

* Les valeurs du 10^{ème} centile, de la médiane (50^{ème} centile) ou d'autres valeurs de centile. Pour étudier la carte d'ADC, nous utilisons la valeur du 10^{ème} centile qui correspond au 10% des pixels de l'intensité du signal le plus faible parmi l'ensemble de pixels de la ROI (en supposant qu'elle représente le cœur du foyer)

* La forme de l'histogramme de l'intensité du signal des pixels de ROI : Nous avons deux formes:

◦ *Skewness* : présente l'asymétrie de cette forme. Le *skewness* pour la forme normale (gaussienne) est zéro, c'est à dire que cette forme est symétrique par rapport au point central. Une valeur de *skewness* positive signifie que la plupart des pixels hypo-intenses à gauche et quelques pixels très hyper-intenses à droite (queue droite). Au contraire, lorsque cette valeur est négative, il y a quelques pixels très hypo-intenses à gauche (queue gauche) et beaucoup de pixels hyper-intenses à droite (figure 21 a).

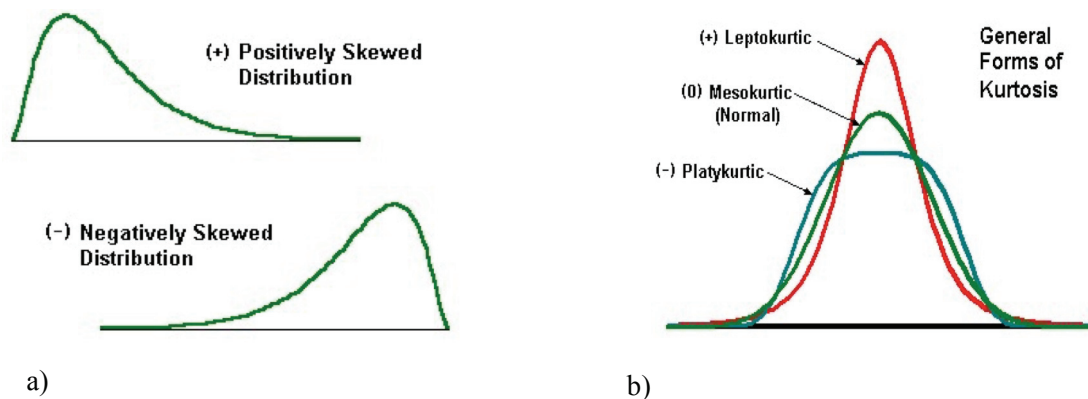


Figure 21: Skewness a) et Kurtosis b). (Source: [119])

◦ *Kurtosis* : c'est l'autre forme d'histogramme de l'intensité du signal des pixels de ROI, représente la « peakedness » de cette forme (figure 21 b).

Pour la prostate, Peng et al. [145] dans son étude sur 48 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard montre que la combinaison du T2w_skewness peut discriminer le foyer cancéreux du tissu normal avec un AUC de 0.86 ± 0.004 (sensibilité de 75.4% et spécificité de 79.1%).

4.6. Combinaison des paramètres quantitatifs

Pour augmenter la performance de diagnostic du cancer de la prostate, les paramètres quantitatifs sont souvent combinés (analyse multi-variée). L'étude de Engelbrecht et al. [137]

montre que si les paramètres « *arrival time, time-to-peak, Wash-out* » et le T2 ont été combinés au « *peak enhancement* », la performance pour discriminer le cancer du tissu normal augmente à 0.96 par rapport à la performance du « *peak enhancement* » seul (0.93). L'étude de Langer et al. [72] sur 25 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard montre que la combinaison de l'ADC, du T2 et du K^{trans} améliore la performance de discrimination entre le cancer de la prostate et le tissu normal dans la zone périphérique à 0.709, par rapport à celle de l'ADC, du T2 et du K^{trans} seule (0.689, 0.673 et 0.592, respectivement). Kozłowski et al. [146] dans l'étude sur 14 patients avec biopsie comme référence standard montre que la combinaison de l'ADC avec le K^{trans} augmente la sensibilité à 87% par rapport à celle de l'ADC ou du K^{trans} seul (de 54% et de 59%, respectivement) pour discriminer le cancer du tissu normal dans la zone périphérique tandis que la spécificité baisse légèrement à 74% par rapport à celle de l'ADC et du K^{trans} seul (de 100% et de 74%, respectivement). Peng et al. [147] dans l'étude sur 48 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard montre que la combinaison du 10^{ème} centile de l'ADC (AUC de 0.92±0.03) avec la moyenne de l'ADC (AUC de 0.89±0.03) et avec le T2w_skewness (AUC de 0.86±0.004) augmente la performance pour discriminer le cancer du tissu sain dans la zone périphérique à 0.95±0.02. Dans une étude sur 24 patients en IRM 1.5 T avec prostatectomie radicale comme référence standard, Riches et al. [148] montre qu'un modèle multiparamétrique optimal combinant tous les paramètres d'IRM (T2, ADC, DCE et spectroscopie RM) augmente significativement ($p < 0.001$) la performance de discrimination entre la tumeur et le tissu normal par rapport à un paramètre individuel. Dans une étude sur 94 patients en IRM 3T avec prostatectomie comme référence standard, Vos et al. [149] montre que la combinaison optimale du 25^{ème} centile de l'ADC (AUC de 0.82) et du 25^{ème} centile du Wash-out (AUC de 0.81) augmente la performance de discrimination entre les cancers de bas grade et les cancers de haut grade dans la zone périphérique (AUC de 0.85). Dans la zone centrale, la combinaison optimale du 25^{ème} centile du Wash-out (AUC de 0.80) avec le rapport Choline/spermine plus créatine (AUC de 0.83) augmente cette performance à 0.92.

4.7. Élasticité et élastographie

4.7.1 Élasticité

En physique, l'élasticité est la tendance du matériel solide à retourner à sa forme originale après avoir été déformé. Les objets solides sont déformés lorsque des forces sont appliquées sur eux. Si le matériau est élastique, l'objet retourne à sa forme et à sa taille initiale lorsque ces forces disparaissent.

Le module d'élasticité est mesuré par la quantité de force par unité de surface (contrainte ou *stress*) nécessaire à atteindre une quantité de déformation donnée (*strain*).

L'unité des modules est en pascals (Pa). Il y a des modules élastiques différents (figure 22) selon le type de déformation.

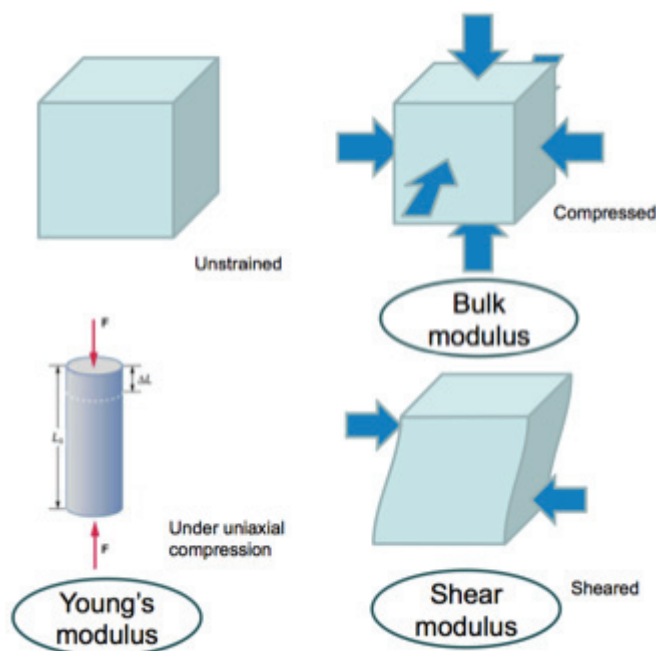


Figure 22: Les modules élastiques

4.7.1.1 Module d'Young (E)

Le module d'Young décrit la tendance d'un cylindre à se déformer le long d'un axe quand les forces sont appliquées le long de cet axe. Il représente le rapport entre la contrainte de traction (ou de compression) et la déformation qui en résulte (un allongement relatif), tant que cette déformation reste petite et que la limite d'élasticité linéaire du matériau n'est pas dépassée. Le module de Young est la pente initiale du diagramme de déformation/contrainte:

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (5)$$

où: σ : est la contrainte (en unité de pression)

E : est le module d'Young (en Pa)

ε : est l'allongement relatif, ou déformation

Le module d'Young est mesuré en Pascals ($\text{Pa}=\text{N}/\text{m}^2$) et souvent appelé simplement «module d'élasticité» (E)

2.7.1.2. Module d'élasticité isostatique (Bulk modulus : K)

Le module d'élasticité isostatique décrit l'élasticité volumique ou la tendance d'un objet à se déformer lorsque les forces isotropes sont appliquées. Il est une constante qui relie la contrainte au changement de volume d'un matériau soumis à une compression isostatique.

$$s = K.e \quad (6)$$

où : s : est la contrainte isostatique (en unité de pression)

K : est le module d'élasticité isostatique (en unité de pression)

e : est le taux de déformation isostatique

2.7.2.3. Module de cisaillement (shear modulus: G ou μ)

Ce module décrit la tendance d'un objet à changer de forme sans changer de volume lorsque des forces sont appliquées. Il est décrit comme la force de cisaillement sur la déformation de cisaillement.

Un milieu élastique, homogène et isotrope est caractérisé par les deux types modules élastiques : de compression K et de cisaillement μ . Deux type d'ondes, définies en fonction de K et μ , peuvent se propager dans ce milieu (figure 23): une onde de compression et une onde de cisaillement. La vitesse des ondes de compression c_c , s'exprime par l'équation suivante:

$$c_c = \sqrt{\frac{K+4/3\mu}{\rho}} \quad (7)$$

où ρ est la densité volumique du milieu

et la vitesse de l'onde de cisaillement c_s , s'exprime selon l'équation suivante:

$$c_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (8)$$

La relation entre le module d'élasticité et le module de cisaillement s'exprime par la formule suivante :

$$E = \mu (3\lambda + 2\mu) / (\lambda + \mu), \quad (9)$$

où λ est le premier coefficient de Lamé, et μ est le module de cisaillement (c'est aussi le second coefficient de Lamé).

Dans les matériaux biologiques, on fait hypothèse qu'ils sont quasiment incompressible (comme de l'eau), la relation entre module d'élasticité et le module de cisaillement peut être simplifiée par l'équation suivante :

$$E \approx 3\mu \quad (10)$$

Dans le tissu mou, la vitesse de l'onde de compression est très élevée (environ 1540 m/s) et varie peu (environ 10%) entre les différents types de tissu alors que la vitesse de l'onde de cisaillement est typiquement environ 1-10 m/s et peut varier significativement entre les différents types de tissu [161]. En conséquence, les propriétés de cisaillement des tissus peuvent être préférables à celles de compression pour la caractérisation tissulaire. Quoiqu'il en soit elle apporte une information indépendante et complémentaire importante pour le médecin car l'élasticité de cisaillement est l'élasticité de palpation.

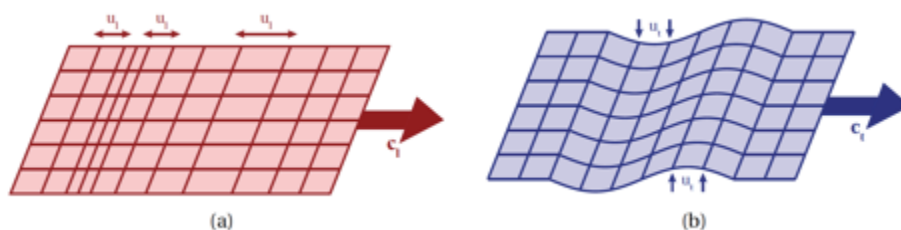


Figure 23: Deux types d'ondes : les ondes de compression (a) se propagent dans le sens de la source et les ondes de cisaillement (b) se propagent dans le sens perpendiculaire au sens de la source (Source: [161])

4.7.2. Élastographie:

L'élastographie permet de quantifier les propriétés mécaniques des tissus par des modalités d'imagerie médicale (ultrason, IRM,...). Historiquement, cette technique existe depuis très longtemps de manière qualitative. En effet, la palpation du médecin permet d'évaluer, de manière subjective, la dureté des tissus. Basée sur ce principe, l'élastographie statique a été développée en utilisant l'échographie pour imager la déformation interne des tissus due à l'application d'une contrainte depuis la surface. Ensuite, l'élastographie dynamique qui repose sur la propagation d'ondes de cisaillement s'est développée en ultrasons et en IRM. Elle a permis d'améliorer la caractérisation des propriétés mécaniques du corps humain en élastographie car l'élastographie statique n'a pas surmonté ses contradictions internes, principalement l'impossibilité de mesurer les contraintes.

Le principe de l'élastographie quantitative (ultrasonore ou IRM) consiste en 3 étapes [162]. La première étape est d'appliquer une source de mouvement qui déforme le tissu. Cette source peut être interne [198, 199], comme le battement du cœur ou la pulsation des vaisseaux sanguins, soit externe. La deuxième étape est d'imager la réponse du tissu à cette sollicitation. Celle-ci consiste le plus souvent à mesurer les déplacements du tissu (ou la vitesse particulière). Il y a des plusieurs méthodes pour les mesurer : les ultrasons, l'IRM ou des techniques optiques (OCT : Optical Coherence Tomography). La troisième étape est d'utiliser un algorithme d'inversion pour convertir les images d'ondes en images des propriétés mécaniques du tissu (élastogramme). La classification de l'imagerie d'élasticité est illustrée par le schéma suivant (figure 24):

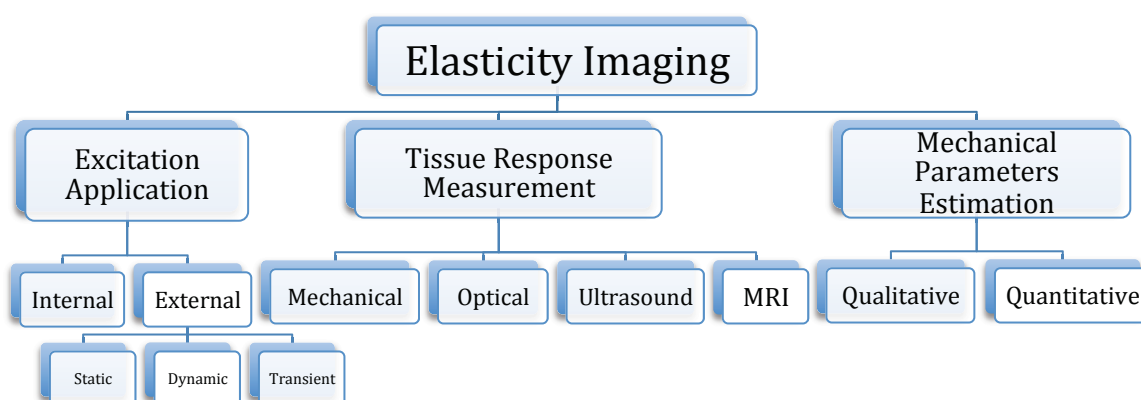


Figure 24: Schéma de classification d'élastographie. (Source [162])

4.7.3. Élastographie IRM

La méthode la plus courante de l'élastographie IRM est le mode dynamique. La première expérience de l'élastographie IRM dynamique a été publiée par Muthupillai et al. [167]. Dans cette étude, des mouvements de la source à une fréquence acoustique (typiquement autour de 200 Hz) se propagent dans l'organe à examiner. La source est un système d'excitation comme des bobines électromécaniques, des éléments piézoélectriques ou des vérins pneumatiques. Les mouvements du tissu sont imagés en utilisant une séquence d'IRM de contraste de phase en 2D ou 3D qui peuvent être l'écho de gradient (GRE) [163], l'écho de spin (SE) avec la technique écho-planar (EPI) [164] ou la séquence « *balance steady-state free precession* » (bSSFP) [165, 166]. La séquence d'ERM classique est basée sur des gradients additionnels de sensibilité aux mouvements (*Motion Encoding Gradient – MEG*). Le mouvement d'excitation est synchronisé avec la séquence d'IRM. Une acquisition produit une image de magnitude (qui est généralement ignorée) et une image de phase qui est

proportionnelle à l'amplitude du mouvement du tissu dans la direction dans laquelle sont orientés les gradients de sensibilité aux mouvements. L'équation suivante relie les phases acquises (Φ_0) avec le déplacement du tissu (ϵ_0), le ratio gyromagnétique (γ), l'amplitude des gradients (G_0), le nombre de cycles des gradients (N) et le période d'oscillation (T):

$$\Phi_0 = \frac{\gamma N T G_0 \epsilon_0}{2} \quad (11)$$

Le décalage du temps (*phase offset*) entre le mouvement d'excitation et les gradients de sensibilité aux mouvements est ajusté d'une acquisition à l'autre pour acquérir une série d'images d'ondes à différents instants. La direction des gradients de sensibilité aux mouvements peut être changée dans les acquisitions suivantes pour enregistrer entièrement les vecteurs de mouvement dans toutes les directions à l'intérieur du tissu. Puis, les caractères temporel et spatial des images d'ondes sont utilisés pour construire une image de propriétés mécaniques du tissu.

La plupart des algorithmes d'inversion des données en élastographie IRM dynamique supposent que le tissu peut être modélisé, au moins localement, comme un milieu élastique linéaire, isotrope, homogène subissant un mouvement infinitésimal en absence de force extérieure [168, 169, 170].

L'équation des ondes élastiques peut donc s'écrire [168]:

$$-\rho \omega^2 \vec{u} = \mu \nabla^2 \vec{u} + (\lambda + \mu) \nabla \nabla \cdot \vec{u} \quad [12]$$

où : ρ est la densité (typiquement assumé est de 1000 kg/m^3)

u est le déplacement,

$\omega = 2\pi f$ est la pulsation, exprimée en radian par seconde.

f est la fréquence d'excitation.

λ, μ sont des constantes de Lamé, μ est le module de cisaillement

$\nabla, \nabla \cdot, \nabla^2$ sont les opérateurs de gradient, de la divergence et de Laplacien, respectivement.

La vitesse de l'onde de compression et de cisaillement est différente dans les tissus. En ERM, l'onde de compression est indésirable et on applique parfois l'opérateur rotationnel (curl) pour supprimer les mouvements dus à l'onde de compression dans les images d'ondes d'élastographie IRM avant de calculer le module de cisaillement. La longueur d'onde de l'onde de compression est beaucoup plus longue que celle de l'onde de cisaillement. En lieu

et place du rotationnel, certains groupes utilisent donc un filtre passe-haut pour supprimer l'onde de compression en conservant l'onde de cisaillement [169]

Le module de cisaillement peut alors être calculé simplement par l'équation : $\mu = \rho c_s^2$ (à partir de l'équation (9)) si le matériel est purement élastique (autrement dit sans viscosité). Pour le milieu élastique, les algorithmes d'inversion calculent soit la longueur d'onde λ , (ne pas confondre avec le coefficient de Lamé), soit la vitesse de l'onde de cisaillement (*Local Frequency Estimation* : *LFE*) [168]. La vitesse est donnée par l'équation (8) tandis que la longueur d'onde est :

$$\lambda = \frac{1}{f} \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} = \frac{1}{f} \sqrt{\frac{E}{3\rho}} \quad (13)$$

4.7.4. Élastographie IRM de la prostate: état de l'art

Il est connu que le cancer de la prostate est généralement plus dur que les tissus prostatiques sains. Traditionnellement, la palpation de la glande par toucher rectal reste un examen fondamental pour détecter le cancer de la prostate. Par conséquent, toute technique d'imagerie capable de fournir une information sur l'élasticité présente un intérêt certain pour détecter/localiser les foyers cancéreux dans la prostate. Plusieurs techniques d'élastographie de la prostate ont été développées ces dernières années. Elles incluent l'imagerie ultrasonore des déformations [171], l'élastographie transitoire ultrasonore [172] et l'élastographie IRM (ERM) [168].

L'élastographie ultrasonore de déformation a été utilisée pour la détection du cancer de la prostate [173, 174, 175]. Dans une étude sur 109 patients ayant été traités par prostatectomie, la sensibilité et la spécificité de l'élastographie par compression quasi-statique pour localiser le cancer de la prostate étaient respectivement de 75,4% et de 76,6% [174]. Une autre étude [175] sur 56 patients avec prostatectomie radicale comme référence standard montre que la sensibilité, la spécificité et la précision étaient respectivement de 67,6%, de 89,5% et de 82,7%. Depuis quelques années, l'élastographie transitoire ultrasonore est évaluée [176-178,]. Le principe de cette technique est la génération de l'onde de cisaillement par la pression de radiation (ultrasons focalisés). L'étude de S. Woo et al. [176] sur 87 patients avec biopsies ciblée et systématique comme référence standard montre que la sensibilité, la spécificité et l'AUC de l'élastographie ultrasonore transitoire étaient respectivement de 43%, de 80,8% et de 0,6. Une autre étude [177] sur 50 patients avec biopsies systématiques et ciblées comme référence standard montre que la sensibilité, la spécificité de l'élastographie ultrasonore transitoire étaient de 90% et de 88%, respectivement. L'étude de Correas et al. [178] sur 184 patients avec biopsie comme

référence standard montre que, avec le seuil de 35 kPa, la sensibilité, la spécificité, la valeur de prédiction positive, la valeur de prédiction négative et l'AUC de l'élastographie ultrasonore transitoire étaient respectivement de 96%, de 85%, de 48%, de 99% et de 0.95 pour discriminer le cancer des lésions bénignes de la prostate.

Comparée à l'IRM, l'intérêt de l'élastographie ultrasonore est la disponibilité des échographes, l'acquisition en temps réel d'images échographique, élastographique et Doppler en 2D (ou 3D). Mais ces techniques d'élastographie ultrasonore ont des limites. Pour la technique d'élastographie quasi-statique, la compression sur la prostate n'est pas toujours uniforme sur la glande entière et dépend de l'opérateur [179]. Pour la technique d'élastographie par pression de radiation (ou transitoire), la présence de la sonde d'imagerie crée une contrainte qui peut perturber des ondes de cisaillement et modifier leurs vitesses. La présence de structures internes aux tissus peut guider les ondes et modifier leur vitesse apparente. Enfin, leur faible pénétration limite souvent la zone d'intérêt. L'élastographie transitoire ultrasonore a été évaluée par notre équipe aux Hospices Civil de Lyon (Étude PROSTATE-SSI) et est en cours de publication.

L'intérêt de l'élastographie IRM est d'ajouter les données des propriétés mécaniques du tissu aux données anatomiques et fonctionnelles de l'IRM, d'acquies les déplacements des ondes élastiques en trois dimensions afin d'améliorer la performance de la détection et de la localisation du cancer de la prostate.

Il y a peu de recherches de l'élastographie IRM sur la prostate. Kemper et al. [180] dans son étude sur 7 volontaires sains sur l'IRM 1.5 Tesla montre que, avec la fréquence d'excitation de 65 Hz par la voie sus pubienne, la longueur d'onde acquise à l'intérieur de la prostate est environ $1.9 \pm 0,1$ cm et l'amplitude des ondes de cisaillement est d'environ 53 ± 31 μm (gamme allant de 22 à 110 μm). Chopra et al. [181], dans son étude expérimentale a essayé de générer des ondes de cisaillement dans la prostate par un dispositif trans-urétral. Les images des ondes de cisaillement à la fréquence d'excitation de 150, de 200 et de 250 Hz ont été acquies sur le fantôme (avec des inclusions plus dures que le milieu environnant) et sur les prostates de chien. La vitesse des ondes de cisaillement sur le fantôme est différente dans les inclusions. Les bons résultats acquis sur la prostate de chien montre la faisabilité de cette technique in vivo. Une autre étude expérimentale de Arani et al. [182] montre la faisabilité de l'élastographie IRM de la prostate par voie endorectale en couplant un système d'excitation piézo-céramique à une antenne endorectale d'IRM. Avec ce système, la fréquence d'excitation peut atteindre de 300 à 600 Hz et une propagation uniforme de l'onde de cisaillement s'observe à travers le volume entier du fantôme de la prostate. Sahebjavaher et al. montre [183] dans son étude sur 6 volontaires sains les résultats de l'élastographie IRM de la prostate par voie trans-périnéale avec une fréquence d'excitation de 45 Hz. L'amplitude des

ondes acquise est environ de $7.5 \mu\text{m}$ (gamme allant de 6 à $30 \mu\text{m}$) et la longueur d'onde acquise est environ de $38 \pm 6 \text{ mm}$. Les deux autres études de même auteurs sur 6 volontaires sains avec la fréquence d'excitation de 70 Hz [184] et sur 11 patients avec le cancer de la prostate [185] par voie trans-périnéale montre qu'une amplitude des ondes peut atteindre à $29 \pm 23 \mu\text{m}$ à l'intérieur de la prostate ($46 \pm 23 \mu\text{m}$ à l'apex, $12 \pm 7 \mu\text{m}$ à la base] et que l'élastographie IRM par voie d'excitation trans-périnéale est reproductible.

5. Analyse statistique : Notions fondamentales

5.1 La valeur- p (p -value):

La valeur $-p$ est une fonction qui est utilisé pour tester une hypothèse statistique. Avant réaliser un test, on doit choisir un niveau significatif (α), typiquement 5% ou 1%. Si la valeur- p est égale ou plus petite que le niveau significatif (α), l'hypothèse H_0 qui postule une égalité de la valeur entre les deux données d'un échantillon devrait être rejetée et l'hypothèse H_1 qui postule la différence entre ces deux données devrait être acceptée avec la probabilité 95% ou 99% (dépend de la valeur de α). Pour la présente étude, nous utilisons la valeur- p pour tester la différence significative de la valeur des paramètres quantitatifs de l'IRM entre le groupe du cancer agressif ($GS \geq 7$) et le groupe du cancer non-agressif ($GS \leq 6$) plus les lésions bénignes.

5.2. L'intervalle de confiance (IC)

L'intervalle de confiance à 95% est un intervalle de valeurs qui a 95% de chance de contenir la vraie valeur du paramètre estimé. L'intervalle de confiance est donc l'ensemble des valeurs raisonnablement compatibles avec le résultat observé. Il est constitué des valeurs qui ne sont pas statistiquement significativement différentes du résultat observé. Ses bornes supérieure et inférieure qui sont donc des valeurs la plus grande ou la plus petite, respectivement sont non significativement différentes de la valeur observée. Par contre, les valeurs situées à l'extérieur de l'intervalle sont statistiquement différentes du résultat observé.

5.3 Sensibilité et spécificité:

En statistique, la sensibilité ou la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, chez les malades seulement. En revanche, la spécificité ou la probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades. Dans notre étude, on considère le test comme positif lorsque la valeur du paramètre quantitatif dépasse le seuil donné, au contraire du test négatif lorsque la valeur du paramètre est encore au dessous de ce seuil. Le groupe de malades correspond aux cancers de $GS \geq 7$ et le groupe de non malades correspond aux cancers de $GS \leq 6$ et les lésions bénignes (faux positifs) (tableau 5).

	Malade <i>(Cancers de GS ≥7)</i>	Non malade <i>(Cancers de GS ≤6 plus bénins)</i>
Test positif <i>(La valeur du paramètre dépasse le seuil)</i>	Vrai Positif (VP)	Faux Positif (FP)
Test négatif <i>(La valeur du paramètre est en dessous le seuil)</i>	Faux Négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)

Tableau 5: Explication de sensibilité et spécificité

La sensibilité est donnée par $\frac{VP}{VP+FN}$ et la spécificité est donnée par $\frac{VN}{VN+FP}$.

Le seuil d'un test (la valeur à laquelle on décide qu'il devient positif) influence sa sensibilité et sa spécificité. Ainsi, si on baisse ce seuil, le test sera plus sensible mais moins spécifique. La valeur de ce seuil dépend grandement de l'utilisation que l'on veut faire du test. Les tests très sensibles sont surtout utiles pour s'assurer qu'une maladie n'est pas présente (peu de faux négatifs) alors que ceux qui sont très spécifiques sont utiles pour s'assurer qu'une maladie est bien présente (peu de faux positifs).

5.4 La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)

La courbe ROC ou courbe de sensibilité/spécificité est une mesure de la performance d'un test (le paramètre quantitatif de l'IRM) pour discriminer deux groupes (cancer de GS ≥7 et cancers de GS ≤6 plus bénin) dans une base de donnée (base de vérité). Graphiquement, cette mesure est représentée sous la forme d'une courbe qui donne le taux de vrais positifs (sensibilité) en fonction du taux de faux positifs (anti-spécificité ou 1-spécificité). On met l'anti-spécificité en abscisse et la sensibilité en ordonnée pour former le diagramme ROC (figure 25). Chaque point de la courbe est obtenu en sélectionnant arbitrairement un seuil au delà duquel on considère le test est positif, puis on compte la sensibilité et spécificité.

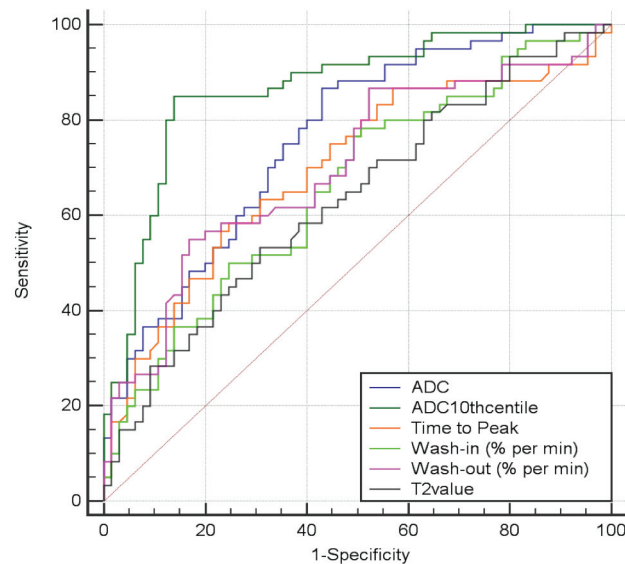


Figure 25: Exemple de courbe ROC. La courbe correspond à la « trajectoire » de chaque donnée sensibilité et spécificité dans l'espace lorsque l'on fait varier le seuil.

L'air sous la courbe (*AUC : Air Under Curve*) est la mesure de l'aire sous la surface de la courbe ROC. Plus cette aire est grande, plus la courbe ROC s'écarte de la ligne de référence (le droit orange oblique sur la figure 25). En conséquence, la performance du test est élevée. L'évaluation des aires sous la courbe ROC permet la détermination et la comparaison des performances des diagnostics de plusieurs tests (les paramètres quantitatifs de l'IRM).

Cependant, l'AUC n'est pas le meilleur critère pour évaluer un test. La figure 26 montre que les courbes ROC (la frontière entre la zone bleu clair et bleu foncé) qui ont les mêmes AUC (nombre de carré dans la zone bleu foncé) avec le même seuil pour une sensibilité de 0.90 (point rouge), possèdent de spécificités différentes. La détermination de seuil pour une haute sensibilité ou au contraire, une haute spécificité dépend de ce qu'on veut en pratique clinique. Dans notre étude, nous choisissons une haute sensibilité car manquer la détection d'un cancer agressif pourrait avoir des conséquences graves pour le patient. Nous avons arbitrairement choisi un seuil de sensibilité de 0.95 et puis nous avons sélectionné les paramètres qui favorisent la spécificité la plus haute.

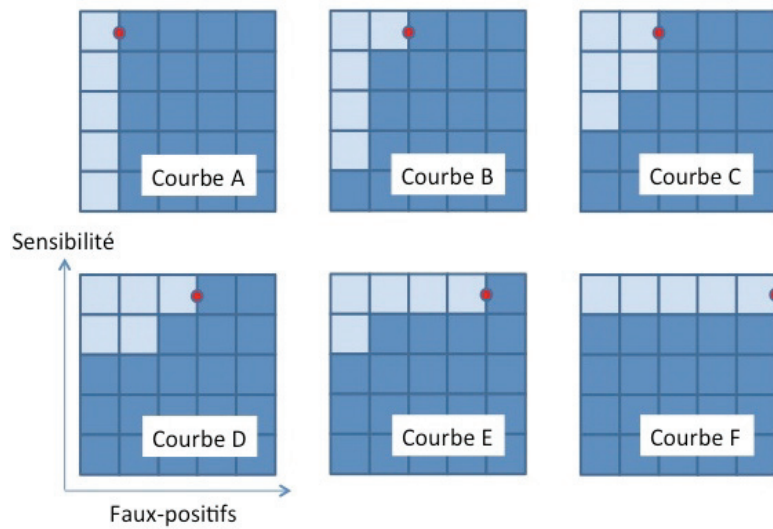


Figure 26: Comparaison des courbes ROC [Source : R. Souchon].
 Ces courbes ROC ont des mêmes AUC avec le même seuil de sensibilité 90% mais ont des spécificités différentes.

5.5 Le coefficient de corrélation:

Le coefficient de corrélation est un indice statistique qui exprime l'intensité et le sens (positif ou négatif) de la relation linéaire entre deux variables (paramètres) quantitatives. C'est une mesure de la liaison linéaire, c'est à dire de la capacité de prédire un paramètre 'x' par un autre 'y' à l'aide d'un modèle linéaire.

Il permet de mesurer l'intensité de la liaison entre deux caractères quantitatifs. Le coefficient est nul ($r=0$) lorsqu'il n'y a pas de relation linéaire entre les paramètres (mais celui-ci n'exclure pas d'autre relation). Il est de signe positif si la relation est positive (même sens) et de signe négatif si la relation est négative (sens inverse).

La valeur de ce coefficient varie entre -1 et +1. On dira que la relation entre les paramètres 'x' et 'y' est :

- ° parfait si $|r| = 1$
- ° très forte si $|r| > 0.8$
- ° forte si $|r|$ se situe entre 0.5 et 0.8
- ° d'intensité moyenne si $|r|$ se situe entre 0.2 et 0.5
- ° faible si $|r|$ se situe entre 0 et 0.2
- ° null si $r=0$

5.6 Les rapports de vraisemblance (RV) (LR: likelihood ratio)

Les rapports de vraisemblance décrivent l'apport d'un test au diagnostic. Ce rapport peut être positif ou négatif.

° Le rapport de vraisemblance positif (RP positif) est le rapport de la probabilité de présenter un test positif quand la personne est malade sur la probabilité de présenter un test positif quand la personne n'est pas malade.

$$\text{RV positif} = \frac{\frac{\text{VP}}{\text{malade}}}{\frac{\text{FP}}{\text{nonmalade}}} = \frac{\text{Se}}{1-\text{Sp}}$$

La valeur du rapport de vraisemblance positive varie de 0 à l'infini. Plus il est élevé, plus le « gain diagnostic » est important. Ainsi, le RV positif signifie qu'un sujet a un RV positif fois plus de risque de présenter un test positif lorsqu'il est malade que le sujet qui n'est pas malade.

° Le rapport de vraisemblance négatif (RP négatif) est le rapport de la probabilité de présenter un test négatif quand la personne est malade sur la probabilité de présenter un test négatif quand la personne n'est pas malade.

$$\text{RV négatif} = \frac{\frac{\text{FN}}{\text{malade}}}{\frac{\text{VN}}{\text{nonmalade}}} = \frac{1-\text{Se}}{\text{Sp}}$$

Plus la valeur de RV négatif est proche de 0, plus un test négatif est crédible.

II. Chapitre 2 : IRM de T2 quantitatif de la prostate

Avant d'entamer une étude multiparamétrique (qui sera décrite dans le chapitre suivant), il a été nécessaire de constituer une base de données pour chacun des paramètres quantitatifs étudiés, et en particulier le T2. Or, la littérature contient peu d'informations sur le T2 de la prostate en IRM 3T. Ces travaux préliminaires, décrits dans ce chapitre, ont donc donné lieu à une publication dans *Diagnostic and Interventional Imaging* :

Hoang Dinh A, Souchon R, Melodelima C, Bratan F, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Rouvière O. Characterization of prostate cancer using T2 mapping at 3T: a multi-scanner study. *Diagn Interv Imaging*. 2015; 96(4): 365-72

1. Problématique de l'étude :

L'IRM multiparamétrique fournit des bons résultats pour la détection et la localisation du cancer de la prostate mais son interprétation est encore limitée par le manque de standardisation. En effet, la caractérisation des lésions focales vue en IRM multiparamétrique de la prostate reste difficile et peut fournir des résultats discordants en raison d'une part du chevauchement entre l'apparence des cancers et les lésions bénignes et d'autre part de la différence des paramètres d'acquisition des séquences de l'IRM multiparamétrique. Par conséquent, les bons résultats publiés par une institution spécialisée ne peuvent pas être reproduits par des radiologues moins expérimentés.

L'approche d'IRM quantitative peut surmonter les limites de l'IRM multiparamétrique conventionnelle, en déterminant un seuil pour les paramètres quantitatifs qui peut aider à évaluer le risque de malignité d'une lésion focale donnée. Néanmoins, la quantification en IRM peut être influencé par des paramètres d'acquisition, la calibration et le réglage de chaque scanner.

Comme décrit dans le chapitre précédent, la relaxation T2 est une propriété du tissu biologique. Cependant, il y a peu d'étude publiée sur le rôle de la mesure du T2 dans la caractérisation des cancers de la prostate en IRM 3 T [67, 68, 75]. L'objectif de cette étude est premièrement d'évaluer le T2 comme un indicateur significatif de malignité et/ou de l'agressivité du cancer, et deuxièmement d'évaluer la robustesse du T2 dans deux IRM 3T de constructeur différente.

2. Matériels et méthodes

2.1. Sélection des patients

Depuis Septembre 2008, tous les patients ayant eu une IRM multiparamétrique de la prostate avant prostatectomie radicale dans notre institution (Hospices Civil de Lyon) ont été inclus dans la base de données de corrélation radio-pathologique prospective [CorréLations AnatomicoRadiologiques en IRM de Prostate (CLARA-P)]. Cette base de données, à l'initiative du Pr. Olivier Rouvière, a débuté après déclaration au CPP (Comité de Protection des Personnes, Sud-Est, Référence: L 09-04) et à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, traitement n° 08-06); Tous les patients inclus dans la base CLARA-P ont signé le consentement écrit du Comité Consultatif National d'Ethique pour nous permettre d'utiliser leurs données dans un but de recherche.

Pour l'étude actuelle, nous avons sélectionnées dans la base CLARA-P les patients qui ont été imagé dans deux départements de radiologie. Le département 1 a utilisé un IRM 3T de General Electric scanner (MR750, Milwaukee, MI, USA) et le département 2 a utilisé une IRM 3T de Philips scanner (Achieva Xseries, Best, The Netherlands). Dans notre institution, la plupart des IRM multiparamétrique ont été effectué dans le département 1. Néanmoins, quelques patients ont été imagés dans le département 2, surtout pour les raisons pratiques et organisationnelles. La base de données CLARA-P contient un total de 158 patients consécutifs qui ont été imagés sur le scanner 1 ou 2. Soixante –dix patients ont été exclus car la séquence multi-écho pour la cartographie de T2 n'a pas été acquise (n=60) ou parce que la cartographie de T2 était de mauvaise qualité (n=15). Il ne reste qu'une population de 83 patients. Le tableau 6 montre leur âge et leur taux de PSA.

	Scanner 1	Scanner 2
Nombre de patients	67	16
Age moyen (ans)	63.1 (49-74)	60.8 (50-66)
Taux PSA moyen (ng/ml)	8.26 (2.85-40)	10.52 (0.9-60)

Tableau 6: Population de l'étude

2.2. Protocole d'acquisition IRM

Pour les deux scanners, le protocole d'IRM multiparamétrique inclus une séquence en pondération T2 (T2w), une séquence en pondération de diffusion (Dw), une séquence de contraste en dynamique (DCE) ainsi qu'une séquence d'écho de spin multi-écho pour la cartographie de T2 (Tableau 7). La cartographie de T2 a été calculée à partir des images d'écho de spin multi-écho avec la décroissance mono-exponentiel en utilisant le logiciel dédié par le vendeur.

Les images de T2w, de Dw, de DCE et de la cartographie de T2 ont été acquises pour la même position et la même épaisseur de coupes pour permettre une comparaison directe entre les séquences.

	Scanner 1				Scanner 2			
Manufacturer, field strength	General Electric Medical System, 3T				Philips Medical System, 3T			
Model name	Discovery MR750				Achieva 3T Xseries			
Receive Coil type	32-channel PPA coil				16-channel PPA ± endorectal coil			
Sequence	T2w	Dw	DCE	T2 map	T2w	Dw	DCE	T2 map
TR (ms)	5000	5000	3.9	1900	5021	3925	4	4950
TE (ms)	104	90	1.7	14; 28; 41; 55; 69; 83; 97; 110	120	70	2.3	25; 50; 75; 100; 125
FOV (mm)	220x 220	380x 380	240x 192	300x 300	180x 180	180x 180	180x 180	180x 180
Acquisition Matrix	384x 256	128x 128	180x 160	320x 128	344x 255	116x 103	100x 100	104x 104
b-values (s/mm²)		0; 2000				0; 800 ; 2000		
Flip angle (°)	90/ 180	90	12	90/ 180	90/ 180	90	8	90/ 180
Slice thickness. (mm)	3	3	3	3	3	3	3	3
Number of temporal acq.			32				50	
Temporal. Resolution (s)			7				5	

Tableau 7: Paramètres d'acquisition

2.3. Analyse des images

Tous les examens de l'IRM multiparamétrique préopératoires ont été interprétés par les deux mêmes radiologues (OR, FB) de 11 ans et 1 ans d'expérience en IRM de la prostate au début de l'étude. Ils ont interprété les trois séquences et ont dessiné des ROIs pour toutes les anomalies focales dans la zone périphérique (ZP), zone de transition (ZT) en utilisant le logiciel OsiriX (Pixmeo, Geneva, Switzerland). Les lecteurs étaient en aveugle aux données cliniques et pathologiques. Pour la lecture dans la ZP, ils ont pris en compte tous les anomalies focales qui représentent un signal hypo-intense sur les images T2w et/ou sur les images de la cartographie d'ADC, et/ou représentent une l'intensité élevée sur les images de Dw avec la valeur de b de 2000 s/mm^2 , et/ou représentent un rehaussement précoce sur les images de contraste en dynamique.

2.4 Analyse histo-pathologique

Tous les patients considérés dans cette étude ont subi une prostatectomie radicale. Chaque pièce de prostatectomie est traitée selon le protocole standard de Stanford [157]. Après la chirurgie, la pièce de prostate est orientée selon ces directions : vésicules séminales en haut et en arrière, la face postérieure plane (face rectale), la face antérieure convexe, l'apex vers le bas. Puis la prostate fraîche est marquée à l'encre (jaune à droite, noire à gauche, la face antérieure en rouge), fixée dans le formol pendant 24-48 h, les vésicules séminales sont enlevés et l'apex est cônisé puis la prostate est coupée en tranches de 6 mm d'épaisseur sur le plan perpendiculaire à sa face postérieure (même positionnement que l'IRM). Ces tranches sont mises dans des cassettes et refixées pendant au moins 48 heures avant de subir une étape de déshydratation dans l'alcool. Puis les tranches sont enrobées dans un bloc de paraffine transparent. Les blocs de paraffine sont coupés au microtome en section histologique de $4 \mu\text{m}$ pour tous les 1-1.5 mm d'intervalle. Les rubans obtenus sont étalés sur les lames et colorés à l'hématoxyline et éosine (H&E) pour une analyse histo-pathologique.

L'analyse histo-pathologique a été effectuée par une uropathologiste de 10 ans d'expérience au début de la base CLARA-P en 2008 et n'ayant pas vu les données de l'IRM multiparamétrique. Toutes les tumeurs de dimension de plus de $2 \times 2 \text{ mm}^2$ et de score de Gleason plus ou égale à 5 seront comptées et contourées sur les grandes lames histologiques. Le score de Gleason de chaque foyer cancéreux a été noté. Puis toutes les grandes lames de 3 mm d'intervalle sont sélectionnées pour la comparaison d'IRM- pathologie.

2.5. Corrélation IRM histologique

Les ROIs dessinées sur les images de l'IRM multiparamétrique ont été revues et comparées par l'urologue et les radiologues. L'urologue a vérifié celles qui correspondent aux foyers cancéreux sur les grandes lames et celles qui n'y correspondent pas. Ensuite, les foyers cancéreux en histologie qui ont été détectés par au moins un radiologue (vrai positif) ont été redessinés par consensus sur les images de toutes les séquences de l'IRM (ROIs_cancer) pour ajuster sa taille à celle du cancer en histologie. Ces ROIs_cancer ont été renommés en lettre majuscule (A, B or C ...), entrées dans la base CLARA-P (ROI_véritées) avec la position, le volume et le score de Gleason respectifs. Les ROIs qui étaient considérées comme les lésions suspectes par au moins un radiologue mais ne correspondant pas aux foyers cancéreux en histologie (ROI_bénignes faux positif) ont été redessinées et renommées en lettre minuscule (b1, b2...). Elles ont été entrées dans la base CLARA-P (ROI_véritées) avec la position, le volume et la nature histologique respectifs (PIN, inflammation, adénome...). Enfin, tout le reste de la prostate est dessiné comme les ROI_normales de la zone périphérique ou de la zone de transition.

2.6. Calcul de la valeur du T2

Un radiologue (AHD) avec 2 ans d'expérience sur l'imagerie de la prostate au début de l'étude extrait les ROIs de 83 patients. La valeur moyenne de T2 a été calculée pour chaque ROI_vérité. Lorsque une ROI donnée est présente sur quelques coupes, la valeur moyenne de T2 a été calculée comme la moyenne pondérée par la surface de la ROI dessinée sur chaque coupe axiale.

Par conséquent, le jeu de données de l'étude est constitué, pour chaque patient, des valeurs de T2 des ROIs de la zone périphérique (ZP) normale, de la zone de transition (ZT) normale, des ROI-vérités de chaque cancer et de chaque lésion bénigne.

2.7. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel R (<http://cran.r-project.org>). Les modèles linéaires mixtes généralisés ont été utilisés pour quantifier la capacité de la valeur de T2 pour discriminer les cancers des lésions bénignes (faux positifs) et les cancers de GS ≥ 7 des autres anomalies focales vues en IRM multiparamétrique (lésions bénignes + cancers de GS ≤ 6). Les effets aléatoires individuels (*individual random effects*) ont été utilisés pour prendre en compte la corrélation de structures intra-patient. Les rapports de vraisemblance ont été appliqués pour déterminer la signification du modèle. La signification du coefficient de régression a été testée en utilisant le package *lme4*. La précision du modèle a

été mesurée par l'aire sous la courbe ROC (AUC). Les mesures obtenues sur le scanner 1 et 2 ont été comparées avec le test de Wilcoxon- Mann-Whitney qui est approprié pour les petits échantillons. La valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative et tous les estimations d'intervalle dans cette étude sont de 95% de l'intervalle de confiance (IC).

3. Résultats :

3.1. Valeurs de T2 des différents types de tissu de prostate sur le scanner 1

Au total, 288 ROIs correspondant aux cancers ($n=99$), aux lésions bénignes ($n=55$) et au tissu normal ($n=134$) ont été dessinées sur les patients imagés par le scanner 1.

Le tableau 8 montre la valeur moyenne et l'écart type du T2 mesurés dans les ROIs_cancers, les ROIs_ bénignes et les ROIs du tissu normal dans la ZP et dans la ZT sur deux scanners. Dans la ZP, la moyenne de T2 était significativement plus basse dans les cancers que dans le tissu normal ($p=2 \times 10^{-9}$) et que dans les lésions bénignes ($p=0.02$). Dans la ZT, la moyenne du T2 était aussi significativement plus basse dans les cancers que dans le tissu normal ($p=0.008$). Les cancers et les lésions bénignes dans la ZT n'étaient pas comparés à cause du petit nombre de lésions bénignes.

	Scanner 1		Scanner 2		Valeur- p
	n	T2 (ms)	n	T2 (ms)	
ZP					
Tissu normal	67	139±26	16	136±31	0.88
Bénignes	50	114±17	21	124±32	0.25
Cancers	84	107±18	15	106±26	0.97
ZT					
Tissu normal	67	96±13	16	95±17	0.99
Bénignes	5	86±15	6	104±27	0.33
Cancers	15	85±16	6	86±8	0.67
<i>La valeur-p teste la différence entre le T2 mesuré sur les deux scanners pour chaque type de tissu.</i>					

Tableau 8 : Valeurs moyennes de T2 des différents types de tissu dans la ZP et ZT sur deux scanners.

Le tableau 9 montre que les AUCs peuvent discriminer, en utilisant la valeur moyenne de T2, les cancers du tissu normal, les cancers des lésions bénignes et les cancers de l'ensemble de tissu non-cancéreux (tissu normal+ lésions bénignes).

	Cancers vs tissu normal	Cancers vs lésions bénignes	Cancers vs tissu normal et lésions bénignes
ZP	0.83 (0.81; 0.88)	0.74 (0.72; 0.77)	0.76 (0.74; 0.79)
ZT	0.79 (0.76; 0.81)	ND	0.73 (0.71; 0.76)
<i>L'intervalle dans les parenthèses correspond à 95% de l'intervalle de confiance.</i>			
<i>ND : non déterminée</i>			

Tableau 9 : AUC pour discriminer les cancers dans les patients imagés par le scanner 1.

Le tableau 10 montre les valeurs moyennes de T2 dans les cancers en fonction de leur score de Gleason (GS) et leur localisation sur deux scanners. Dans la ZP, la valeur moyenne de T2 des cancer de $GS \geq 7$ était significativement plus basse que celle des cancers de $GS \leq 6$ ($p=0,009$) et des lésions bénignes ($p<0.0003$). En revanche, la valeur moyenne de T2 n'était pas significativement différente entre les cancers de $GS \leq 6$ et les lésions bénignes ($p=0.73$). Les AUCs pour discriminer, en utilisant la valeur moyenne de T2, les cancers de $GS \geq 7$ parmi tous les cancers et parmi toutes les lésions suspectes visibles en IRM multiparamétrique (cancers + lésions bénignes) étaient respectivement de 0.67 (95% IC:0.65; 0.7) et de 0.68 (95% IC: 0.65; 0.72). Dans la ZT, le T2 n'a pas été comparé à cause de petit nombre de données.

		Scanner 1		Scanner 2	
		n	T2 (ms)	n	T2 (ms)
ZP	$GS \leq 6$	22	116±23	4	123±22
	$GS =7$	46	105±16	5	103±26
	$GS \geq 8$	16	99±13	6	97±27
ZT	$GS \leq 6$	8	85±20	4	90±7
	$GS=7$	6	81±6	1	75
	$GS \geq 8$	1	106	1	82

Tableau 10 : valeurs moyenne de T2 des cancers en fonction de leur score de Gleason.

La figure 27 montre un exemple des valeurs de T2 différentes entre un cancer de GS 7 ($T_2= 94, 1$ ms) et une lésion bénignes ($T_2=111,5$ ms) dans la ZP sur une même image.

Les figures 28 et 29 montrent respectivement le risque de malignité et le risque d'agressivité ($GS \geq 7$) en fonction du T2 dans la ZP.

3.2. Valeurs de T2 des différents types de tissu de prostate sur le scanner 2

Au total, 80 ROIs correspondant aux cancers ($n=21$), aux lésions bénignes ($n=27$) et au tissu normal ($n=32$) ont été dessinées sur les patients imagés par le scanner 2.

Dans la ZP, la valeur moyenne de T2 était significativement plus basse dans les cancers que dans le tissu normal ($p=0.006$) et dans les lésions bénignes ($p=0.045$). Dans la ZT, cette valeur était plus basse dans les cancers que dans le tissu normal mais pas significativement ($p=0.07$; tableau 8).

Les valeurs moyennes de T2 mesurées sur le scanner 2 dans les cancers, les lésions bénignes et le tissu normal étaient similaires et pas significativement différentes que celles mesurées sur le scanner 1, ni dans la ZP, ni dans la ZT (tableau 8). Les valeurs moyennes de T2 mesurées sur les deux scanners dans les cancers $GS \leq 6$, $GS=7$ et $GS \geq 8$ étaient similaires (tableau 10). La différence n'a pas été statistiquement testée à cause du petit nombre des cancers imagés par le scanner 2.

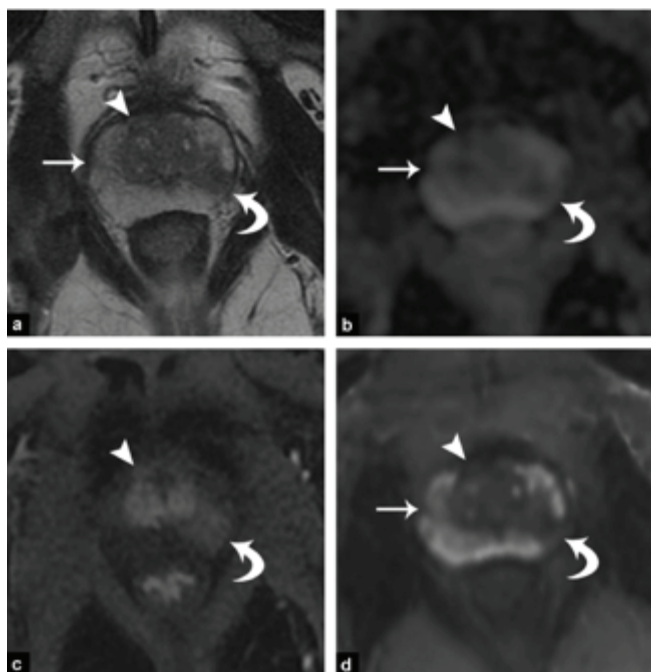


Figure 27: images obtenues sur un patient de 55 ans et ayant un PSA de 8.14 ng/ml. Images axiales en T2w (a), en Dw (b), de DCE (c) et de la carte de T2 (d) en même niveau. Trois lésions suspectes (hypo-intense en T2w, restriction de diffusion en Dw, pris plus ou moins de contraste en DCE). La première (flèche courbe) était un cancer de GS 7 de la ZP gauche, avec le T2 de 94,1 ms. La deuxième (petite flèche) était une lésion bénigne de la ZP droite avec le T2 de 111,5 ms. La troisième (tête de flèche) était un cancer de GS 5 de la ZT droite, avec le T2 de 61.3 ms.

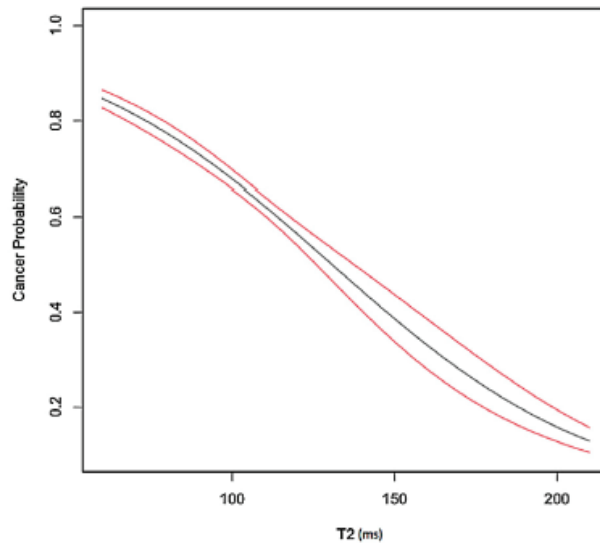


Figure 28: Courbe montre le risque de malignité en fonction du T2.

La ligne noire indique le risque moyen de malignité. Les deux lignes rouges indiquent 95% d'intervalle de confiance de ce risque moyen.

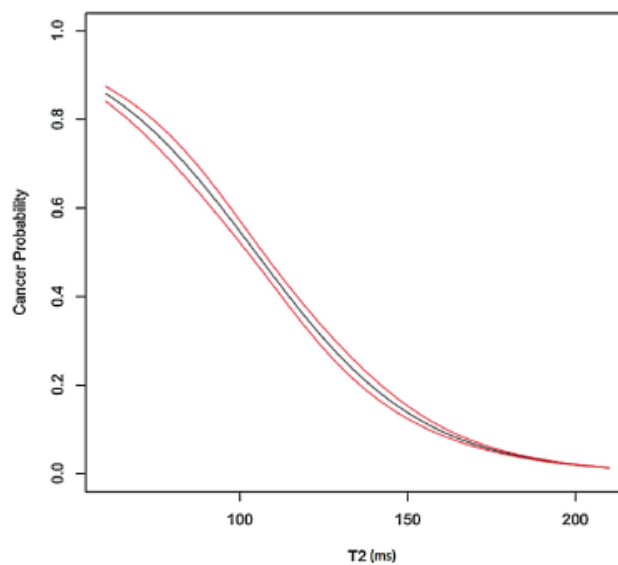


Figure 29: Courbe montre le risque d'agressivité ($GS \geq 7$) en fonction du T2.

La ligne noire indique le risque moyen d'agressivité. Les deux lignes rouges indiquent 95% d'intervalle de confiance de ce risque moyen.

4. Discussion

Idéalement, un paramètre quantitatif de l'IRM utilisé pour la détection du cancer de la prostate doit satisfaire trois critères. Premièrement, il doit significativement discriminer les cancers des tissus bénins. Deuxièmement, il doit distinguer les cancers agressifs des cancers indolents. Finalement, il doit être indépendant des protocoles d'acquisition et du constructeur de la machine d'IRM. Un seuil pourrait alors être universel et utilisé de manière fiable pour distinguer les tissus bénins des tissus malins ou les cancers agressifs des cancers non-agressifs. Dans cette étude, nous avons évalué si la valeur de T2 satisfait ces trois conditions.

Premièrement, notre étude est conforme à quelques autres études effectuées en IRM 1.5 T [65, 70, 71, 72] ou 3 T [68] que la valeur de T2 est significativement plus basse dans les cancers que dans le tissu normal. Néanmoins, dans la pratique clinique, la valeur de T2 devrait discriminer les lésions malignes des lésions bénignes parmi les lésions suspectes détectées par IRM multiparamétrique. Liu et al. a évalué 18 patients avec 31 lésions suspectes détectées en IRM multiparamétrique 3 T et utilisé les biopsies ciblées comme référence standard [75]. Les valeurs de T2 des zones suspectes avec biopsies positives (84-124 ms) étaient significativement plus basses que celles des zones suspectes avec biopsies négatives (83-168 ms, $p < 0.05$). Nos résultats basés sur une large population de patients en utilisant des pièces de prostatectomie radicale comme référence standard, affirme que la valeur de T2 peut significativement discriminer les cancers parmi les lésions suspectes vues en IRM multiparamétriques (AUC de 0.68).

Deuxièmement, nous avons trouvé que dans la ZP, la valeur de T2 était significativement plus basse dans les cancers de $GS \geq 7$ que dans les cancers de $GS \leq 6$. Il n'existe qu'une étude qui a montré le rôle potentiel de la valeur de T2 dans l'évaluation de l'agressivité tumorale. Gibbs et al. montre la tendance décroissante du T2 avec le score de Gleason croissant sur 20 patients traités par prostatectomie radicale [68]. Néanmoins, la différence n'était pas significative, probablement à cause du petit nombre de patients évalués. Il est intéressant de noter que, dans notre étude, nous avons trouvé un chevauchement complet entre la valeur de T2 mesurée dans les lésions bénignes et dans les cancers de $GS \leq 6$. En mélangeant ces deux types de lésions, notre résultat suggère que la valeur de T2 peut être utilisé, parmi des zones suspectes dans la ZP vues en IRM multiparamétrique, comme un indicateur de l'agressivité tumorale, plutôt qu'un indicateur de malignité seulement. Ce résultat est particulièrement intéressant dans le problème actuel où on insiste sur la discrimination non-invasive des cancers agressifs pour réduire la sur-détection et le sur-traitement des cancers indolents [186].

Toutefois, la valeur de T2 sera utile dans la pratique clinique seulement si elle permet de déterminer un seuil quantitatif entre les types de tissu. Pour cet objectif, la valeur de T2

devrait être robuste face aux changements des paramètres d'acquisition et être reproductible d'un scanner à l'autre. Il y a peu d'études publiées sur ce sujet. Dans une étude, la deuxième cartographie de T2 à 3T a été acquise 30 minutes après la première sur 8 patients. La reproductivité était bonne avec une différence moyenne entre deux mesures était moins de 2% [75]. Une autre étude, en IRM 1.5 T, porte sur 13 patients qui ont eu deux IRM de la prostate séparées de 7 jours. La valeur de T2 trouvée était très reproductible avec un coefficient de variation intra-patient de moins de 4% [187]. Néanmoins, dans ces deux études, les paramètres d'acquisition étaient les mêmes pour les deux mesures. Notre étude apporte indirectement les évidences que la valeur de T2 est relativement insensible aux changements de protocole d'acquisition ou au type de scanners d'IRM. Premièrement, les valeurs de T2 mesurées sur nos deux scanners étaient très proches pour tous les types de tissu testés, bien que les deux scanners viennent de constructeurs différents et que les sélections de temps d'écho utilisé pour les séquences d'écho de spin multi-écho étaient différentes. Deuxièmement, ces valeurs de T2 étaient aussi proches que celles publiées à 3 T dans la ZP par Liu et al. en utilisant la technique accélérée pour la cartographie de T2 dans un scanner Philips (ZP normale : 149 ± 49 ms, les lésions bénignes : 114 ± 32 ms, cancers : 100 ± 10 ms), et que celles publiées par Gibbs et al. en utilisant la séquence « *fast spin echo* » dans un scanner General Electric (GE) (ZP normale : 142 ± 24 ms, cancers : 109 ± 20 ms) [68, 75]. Néanmoins, la comparaison la valeur de T2 obtenue sur les patients différents peut sous estimer sa variabilité. Seulement une comparaison des valeurs de T2 obtenues sur les mêmes patients avec deux scanners différents permet d'évaluer sérieusement le seuil du T2 susceptible d'être utilisé pour discriminer le tissu bénin du tissu malin ou les cancers agressifs des cancers non-agressifs. À notre connaissance, cette étude n'a pas encore fait l'objet d'une publication.

Même si l'on montre dans le futur que la valeur de T2 est insensible aux paramètres d'acquisition, notre étude suggère que cette valeur ne sera pas suffisante par elle-même pour caractériser adéquatement les anomalies focales dans la ZP. En effet, le seuil du T2 modélisé pour 25% de risque du cancer et du cancer de GS ≥ 7 était respectivement 176 et 132 ms. Cette valeur est dans la gamme de la valeur de T2 mesurée dans la ZP normale. De la même façon, le risque modélisé du cancer et du cancer de GS ≥ 7 n'atteint pas 90% dans la gamme des valeurs de T2 observées (figure 28 et 29). Ceci indique que l'utilisation de la valeur de T2 comme unique paramètre indépendant, ne peut pas de façon certaine établir ou exclure le diagnostic d'un cancer ou même d'un cancer de Gleason ≥ 7 . Par conséquent, l'IRM multiparamétrique est nécessaire pour l'IRM de la prostate [1, 188] et les autres paramètres quantitatifs sont nécessaires pour compléter la valeur de T2 pour caractériser le cancer de la prostate. Le coefficient de diffusion apparent (ADC), des paramètres semi-quantitatifs (Wash-in, Wash-out, Time-to-peak..) ou quantitatifs (K^{trans} , K_{ep} ...) de contraste en dynamique (DCE)

sont des indicateurs significatifs de malignité ou même de malignité agressive [88, 91, 123, 137, 138, 145, 189, 190]. Néanmoins, ces paramètres dépendent de plusieurs facteurs liés aux protocoles d'acquisition (valeur de b pour l'ADC par exemple), des modèles d'analyse utilisée ou même des patients pour les paramètres pharmacocinétiques [123, 102, 104, 191, 192]. Par conséquent, il est difficile d'établir des seuils de diagnostics fiables pour ces paramètres, même avec un protocole standardisé. Toutefois, nous avons commencé une étude multiparamétrique quantitative dans notre institution et essayé d'établir un seuil robuste pour le diagnostic de l'agressivité tumorale. Ces résultats seront présentés dans le chapitre suivant (chapitre 3 : IRM multiparamétrique quantitative de la prostate).

La valeur de T2 mesurée dans les lésions bénignes et dans les cancers était similaire dans la ZT, suggérant que le T2 ne serait pas un paramètre capable de caractériser la malignité dans la ZT. Heureusement, la caractérisation des nodules dans la ZT repose sur les critères morphologiques simples : hypo-intense homogène, absence de capsule, mal-limitée, amorphe ou de forme lenticulaire et de localisation antéro-apical [159, 160, 193, 194, 195].

Notre étude a des limites. Premièrement, notre résultat est limité à un petit nombre de patients imagés au scanner 2. Deuxièmement, la corrélation des lésions focales en IRM multiparamétrique avec des régions correspondantes dans les grandes lames histologiques reste difficile à cause de la différence de l'angle de coupe entre les images d'IRM et les grandes lames. Troisièmement, la population de l'étude a été sélectionnée dans la base de données des patients traités par la prostatectomie radicale. Par conséquent, l'extrapolation de notre résultats aux autres populations (candidats pour biopsie ou patients sous une surveillance active...) ne peut pas être appropriée.

III. Chapitre 3 : IRM multiparamétrique quantitative de la prostate

L'étude décrite dans ce chapitre a donné lieu à une publication qui a été acceptée au journal Radiology, le 10 août 2015 :

Hoang-Dinh A, Melodelima C, Souchon R, Bratan F, Mège-Lechevallier F, Ruffion A, Crouzet S, Colombel M, Rouvière O.

Quantitative analysis of multiparametric MR images for detection of aggressive prostate cancer in the peripheral zone: a multi-scanner study. RADIOLOGY; Manuscript Submitted RAD-15-1406;

1. Problématique de l'étude :

Théoriquement, l'IRM quantitative a pour but de déterminer un seuil pour un diagnostic objectif, quantitatif sur la nature et de l'agressivité des anomalies focales en IRM. En utilisant le seuil quantitatif, la variation inter-lecteur pourrait être réduite et la reproductivité de résultat pourrait être améliorée. En conséquence, l'application multicentrique pour le diagnostic et le suivi longitudinal intra-patient post-traitement pourrait être réalisés. Néanmoins, les études publiées montrent des limites de l'approche quantitative actuelle. Premièrement, la plupart des études de l'IRM quantitative ont évalué la performance des valeurs quantitatives pour discriminer le cancer du tissu normal de la prostate, alors que ce problème peut être relativement bien résolu par l'IRM multiparamétrique conventionnelle. Deuxièmement, la combinaison des paramètres quantitatifs pour une analyse multi-variée a été réalisée de manière arbitraire. En conséquence, le résultat de l'analyse multi-varié n'améliorait pas toujours la performance de diagnostic par rapport à l'analyse uni-varié [151]. Troisièmement, les études publiées ont souvent utilisées la performance de discrimination (AUC) comme un critère standard pour comparer des paramètres quantitatifs alors que le même AUC ne correspond pas aux mêmes sensibilité et spécificité pour un seuil défini. Quatrièmement, la reproductivité des paramètres quantitatifs de l'IRM est limitée par de nombreuses sources de variabilité sur la mesure de ces valeurs par des imageurs de constructeur différent. Cela rend la détermination un seuil de diagnostic robuste difficile. Malgré tout, il y a plusieurs paramètres quantitatifs qui montrent la capacité de prédire significativement la malignité du cancer de la prostate, individuellement ou en combinaison. Il existe peu d'études montrant la détermination d'un seuil robuste susceptible d'être appliqué sur des imageurs de constructeur différent [69, 147].

L'objectif de notre étude actuelle est d'utiliser la base de données radio-pathologiques pour évaluer rétrospectivement des paramètres quantitatifs de l'IRM et de développer un modèle qui pourrait discriminer les cancers GS ≥ 7 des autres anomalies focales considérées comme suspectes en IRM multiparamétrique. Le critère d'évaluation est de déterminer un seuil pour une haute sensibilité et puis choisir le paramètre qui donne une spécificité la plus haute. Nous avons aussi évalué la robustesse du modèle optimal choisi sur les bases de données acquises sur deux machines d'IRM de constructeur différent.

2. Matériels et méthodes

2.1. Sélection des patients

Nous avons utilisé la même base de données que l'étude du T2 (CLARA-P, chapitre 2) mais prolongée jusqu'au juin 2014. Cette base de données a été détaillée dans 5 articles qui ont évalué le taux de détection du cancer de la prostate [44], la précision de l'estimation du volume tumoral en IRM multiparamétrique [152], les systèmes de score de l'IRM [52], la valeur de T2 dans le tissu de la prostate prostate en 3 T [69] et le système « computer-aided-diagnosis » [143].

Pour cette étude, nous n'évaluons que les lésions dans la zone périphérique. Nous cherchons la base de données des patients avec des examens de l'IRM multiparamétrique qui:

- * sont réalisés sur 3 T
- * contiennent les images en Dw avec les valeurs de $b=0$ et 2000 s/mm^2 .
- * contiennent les images de la séquence d'écho de spin multi-écho pour la cartographie de T2.
- * contiennent au moins une lésion dans la zone périphérique, interprété par au moins un radiologue.

Au moment de l'étude, la base de données contient 258 patients. Parmi eux, 186 patients ont été réalisés sur l'IRM 3T. Quatre-vingt patients ont été exclus à cause de soit l'absence des images en Dw avec les valeurs de $b=0$ et 2000 ($n=57$), soit l'absence des images de la séquence d'écho de spin multi-écho ($n=60$), ou à cause de l'absence de lésion dans la zone périphérique ($n=4$) ou d'au moins une séquence de mauvais qualité due à l'artéfact ($n=8$) ou l'échec de l'injection ($n=1$).

Il reste une population de 106 patients. Parmi eux :

- * soixante-douze patients ont subi l'examen dans le département A sur le système d'IRM de General Electric (Scanner A ; MR 750, Milwaukee, MI, USA). Au total, 130 ROIs ont été dessinées dans leur zone périphérique (55 faux positifs ; 12 cancers de GS 6 ; 63 cancers de GS ≥ 7). Ces ROIs constituent le jeu de données A.

* trente-quatre patients ont subi l'examen sur le système d'IRM de Philips (Best, The Netherlands) dans le département B (Scanner B ; Achieva Xseries, n=25) et dans le département C (Scanner C, Ingenia, n=9). Au total, 62 ROIs ont été dessinés dans leur zone périphérique (33 faux positifs ; 6 cancers de GS=6 ; 23 cancers de GS \geq 7). Ces ROIs constituent le jeu de données B.

L'âge, le taux de PSA moyens des patients, le score de Gleason et le volume des tumeurs sur les jeux de données A et B sont présentés sur le tableau 11.

		Jeu de données A	Jeu de données B
Patient	Nombre	72	34
	Age	62.1 ans (47-73)	61.4 ans (50-71)
	PSA	8 ng/ml (2.8-40)	9.4 ng/ml (0.9-60)
Tumeurs	Nombre	75	29
	GS \leq 6	12	6
	GS \geq 7	63	23
	Vol. médiane (IQR)	1.5 cc (0.6 ; 2.78)	1.2 cc (0.6 ; 2.4)

Tableau 11 : Population d'étude

2.2 Protocole d'acquisition IRM:

Les paramètres d'acquisition de 3 systèmes d'IRM sont résumés dans le tableau 12.

2.3. Analyse des images (identique au chapitre 2)

2.4. Analyse histo-pathologique (identique au chapitre 2)

2.5. Corrélation IRM histologique (identique au chapitre 2)

À la fin de la procédure de corrélation d'IRM-histologie, pour chaque séquence de l'IRM, il y a un lot de « vrai positif » correspondant aux cancers en histologie (ROIs_cancer) et un lot de « faux positif » correspondant aux tissus bénins (ROIs_bénin). Ces ROI constituent la « base de vérité » qui sert à calculer ultérieurement des paramètres quantitatifs.

	Jeu de données A				Jeu de données B				Jeu de données C			
	Scanner A		Scanner B		Scanner A		Scanner B		Scanner C		Scanner C	
Manufacturer	General Electric Medical System				Philips Medical System							
Coils	32-channel PPA				16-channel PPA ± endorectal				32-channel PPA			
Sequence	T2w	Dw	DCE	T2map	T2w	Dw	DCE	T2map	T2w	Dw	DCE	T2map
TR (ms)	5000	5000	3.9	1900	5021	4723	4	4950	5392	4814	3.9	4530
TE (ms)	104	90	1.7	14; 28; 41; 55; 69; 83; 97; 110	120	58	2.3	25; 50; 75; 100; 125	100	79	2.3	50; 75; 100; 125; 150; 175
FOV (mm)	220x 220	380x 380	240x 192	300x 300	190x 190	180x 180	180x 180	180x 180	180x 180	350x 350	180x 180	180x 180
Matrix	384x 256	128x 128	180x 160	320x 128	344x 255	144x 140	100x 100	104x 104	256x 224	164x 138	100x 100	108x 104
b (s/mm²)	0; 2000				0; 2000				0; 2000			
Flip angle (°)	90/ 180	90	12	90/ 180	90/ 180	90	12	90/ 180	90/ 180	90	8	90/ 180
Sl. thick. (mm)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
N. temp. acq.			32				50				40	
Temp. res. (s)			7				5				5.5	

Tableau 12: Paramètres d'acquisition de 3 systèmes d'IRM

2.6 Calcul des paramètres quantitatifs

Pour tous les 106 patients, les ROIs sur les muscles obturateurs internes droite et gauche avec une surface de ROI de 1 cm² et au même niveau antéro-postérieur que les ROIs dans la prostate ont été dessinés. Puis onze paramètres quantitatifs ont été calculés pour chaque ROI « vrai positif » et ROI « faux positif » de l'ensemble des ROI de la « base de vérité ». Tous les paramètres ont été extraits en utilisant notre logiciel dédié (QMRI) (MatLabTM, Natick, MA USA). Parmi eux :

- Trois paramètres ont été calculés sur les images T2w : l'intensité du signal en T2w normalisé par l'intensité du signal calculée dans le muscle obturateur interne sur les mêmes images (T2w_Normalized) et le même niveau antéro-postérieur des ROIs (pour supprimer la profondeur-dépendance de l'intensité du signal), le skewness et le kurtosis de T2w (T2w_Skewness et T2w_Kurtosis).

- Une valeur moyenne de T2 (T2_value) a été calculée sur les images de cartographie du T2 qui est générée à partir des images de la séquence d'écho de spin multi-écho.
- Trois paramètres ont été calculés à partir des images de contraste en dynamique (DCE) : le Wash-in, le Wash-out et le Time-to-peak (TTP).
- Quatre paramètres ont été calculés à partir des images de cartographie d'ADC obtenues avec les valeurs de $b = 0$ et 2000 s/mm^2 : la moyenne de l'ADC (Mean_ADC), le 10^{ème} centile de l'ADC (10th percentile_ADC), le skewness et le kurtosis de l'ADC (ADC_Skewness et ADC_Kurtosis).

2.7. Analyse statistique

Dans l'étude actuelle, l'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel R (<http://cran.r-project.org/>) par une statisticienne professionnelle. La corrélation entre les paramètres quantitatifs a été évaluée en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson. L'objectif de l'analyse est d'évaluer la discrimination des cancers de $GS \geq 7$. En conséquence, les ROIs bénignes et les ROIs correspondant aux cancers de $GS \leq 6$ ont été considérés comme négatives. Les ROIs correspondant aux cancers de $GS \geq 7$ ont été considérés comme positives. La capacité de diagnostic d'un paramètre individuel ou de la combinaison de paramètres a été quantifiée en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé (*generalized linear mixed model package lme4*). Les effets aléatoires individuels (*individual random effects*) ont été utilisés pour prendre en compte la corrélation de structure intra-patiente. La précision (*accuracy*) d'un modèle a été évaluée par l'AUC (*Receiver Operating Characteristic curve – package pROC*). La spécificité correspondant à une sensibilité de 0.95 a été aussi estimée.

Pour développer un modèle quantitatif permettant le diagnostic des cancers de $GS \geq 7$, le paramètre produisant la spécificité la plus haute pour une sensibilité de 0.95 a été choisie en premier. Puis les paramètres montrant une forte corrélation (le coefficient de corrélation $|r| > 0.5$) avec ce premier ont été éliminés. Les autres paramètres ont été séparément ajoutés au premier pour construire un modèle à deux variables. L'effet d'un nouveau paramètre ajouté au modèle a été évalué par la différence du rapport de vraisemblance. Cette opération a été répétée jusqu'à il n'y ait plus d'information indépendante significative. Les modèles développés sur les jeux de donnée A et B sont appelés les modèles A et B, respectivement. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative et toutes les estimations de l'intervalle fournies dans cette étude sont de 95% de l'intervalle de confiance (IC).

3. Résultats

3.1 Distribution des valeurs quantitatives de l'IRM:

Le tableau 13 montre la distribution des paramètres mesurés dans les jeux de données A et B pour deux groupes : cancers de $GS \leq 6$ plus bénin et cancers de $GS \geq 7$.

Le tableau 14 montre la valeur- p des paramètres quantitatifs lorsqu'ils ont été utilisés pour discriminer les cancers de $GS \leq 6$ plus bénin des cancers de $GS \geq 7$. La valeur- p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

	Jeu de données A				Jeu de données B			
	Cancers $GS \leq 6$ plus bénin		Cancers $GS \geq 7$		Cancers $GS \leq 6$ plus bénin		Cancers $GS \geq 7$	
	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range
Wash-in (%/min)	99.84	77.1; 127.4	124.1	100; 162.5	138	114.7; 169	144	114.9; 184.8
Wash-out (%/min)	2.66	1.44; 4.24	0.71	-0.51; 2.83	4.78	2.95; 6.87	5.26	0.39; 6.98
Time-to-Peak (s)	315.70	238.9; 376.1	207.30	143; 304.20	255.8	211.9; 307.2	236	153.7; 289.8
Mean_ADC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.094	0.989; 1.147	0.966	0.874; 1.046	1.011	0.891; 1.091	0.837	0.761; 0.930
10 th percentile_ADC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.915	0.841; 1.028	0.718	0.649; 0.791	0.814	0.676; 0.942	0.657	0.523; 0.724
ADC_Skewness	0.22	-0.36; 0.43	0.16	-0.14; 0.455	0.1	-0.2; 0.4	0.22	-0.09; 0.47
ADC_Kurtosis	-0.13	-0.53; 0.39	-0.22	-0.64; 0.1	0.09	-0.41; 0.86	0.41	-0.075; 2.45
T2w_Normalized	2.71	2.47; 3	2.44	2.35; 2.70	4.82	3.88; 5.70	3.85	3.26; 4.38
T2w_Skewness	0.2	-0.05; 0.5	0.41	0.23; 0.63	0.24	-0.06; 0.64	0.53	0.26; 0.63
T2w_Kurtosis	0.41	0.11; 0.93	0.45	-0.02; 1.03	0.06	-0.12; 0.94	0.56	0.13; 1.04
T2_value (ms)	115.6	105.9; 126	109	94.5; 119.4	117	100.7; 134.8	97.86	84.58; 111.8

Tableau 13: La distribution des paramètres quantitatifs dans les ROIs des cancers de $GS \leq 6$ plus bénin et des cancers de $GS \geq 7$ de deux jeux de données.

Paramètre	valeur – p Jeu de données A	valeur – p Jeu de données B
T2_value	0.009	0.02
T2w_Skewness	0.003	0.39
T2w_Kurtosis	0.6	0.56
T2w_Normalized	0.003	0.04
Mean_ADC	1.10^{-6}	0.0007
10 th percentile_ADC	1.10^{-8}	0.0005
ADC_Skewness	0.2	0.34
ADC_Kurtosis	0.02	0.29
Wash-in	0.002	0.48
Wash-out	0.0005	0.37
Time-to-peak	2.10^{-4}	0.04

Tableau 14: valeur – p correspondant à la comparaison des deux groupes : Cancers de GS ≤ 6 plus bénin contre cancer de GS ≥ 7 sur deux jeux de données. Les valeurs en rouge correspondent aux paramètres qui ne permettent pas de discriminer les deux groupes ($p > 0.05$). On remarquera dans ce qui suit que

- leur AUC n'est pas bon
- et correspond à une mauvaise spécificité.

3.2. Développer le modèle dans le jeu de donnée A (Modèle A)

Le tableau 15 montre la capacité des paramètres pour discriminer les cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données A. La valeur du 10^{ème} centile de l'ADC a obtenu la spécificité la plus élevée (0.43; IC: 0.25; 0.73) pour une sensibilité de 0.95 mais aussi l'AUC le plus haut (0.87; IC : 0.81; 0.94). Ce paramètre a été choisi comme la première variable du modèle.

Sept paramètres ont un coefficient de corrélation $|r| < 0.5$ avec le 10^{ème} centile de l'ADC (tableau 16). Ils ont été séparément inclus avec le 10^{ème} centile de l'ADC pour un modèle à deux variables. Seuls le Wash-in, le Wash-out et le Time-to-Peak ajoutent significativement des information indépendantes au 10^{ème} centile de l'ADC ($p=0.02$; 0.03 et 0.00007, respectivement). Le modèle du 10^{ème} centile de l'ADC associé au Time-to-Peak produit la spécificité la plus élevée (0.70; IC : 0.36; 0.84) mais aussi l'AUC le plus haut (0.90 ; IC : 0.85; 0.95) (tableau 17).

Quatre paramètres ont un coefficient de corrélation $|r| < 0.5$ avec le 10^{ème} centile de l'ADC et le Time-to-Peak (tableau 16). Ils ont été séparément inclus avec le 10^{ème} centile de

l'ADC et le Time-to-Peak pour le modèle à trois variables. Aucun paramètre n'apporte significativement d'information indépendante ($p > 0.05$; tableau 18)

	AUC (IC)	Spécificité (IC)
T2w_Normalized	0.67 (0.57; 0.76)	0.22 (0.08; 0.39)
T2w_Skewness	0.66 (0.56; 0.75)	0,30 (0.18; 0.43)
T2w_Kurtosis	0.5 (0.4; 0.6)	0.05 (0.00; 0.18)
T2_value	0.63 (0.53; 0.73)	0.14 (0.03; 0.29)
Mean_ADC	0.77 (0.69; 0.85)	0.39 (0.15; 0.58)
10th percentile_ ADC	0.87 (0.81; 0.94)	0.43 (0.25; 0.73)
ADC_Skewness	0.46 (0.36; 0.56)	0.01 (0.00; 0.09)
ADC_Kurtosis	0.59 (0.49; 0.69)	0.18 (0.08; 0.33)
Wash-in	0.66 (0.57; 0.75)	0.19 (0.04; 0.31)
Wash-out	0.69 (0.60; 0.78)	0.06 (0.00; 0.45)
Time-to-peak	0.67 (0.60; 0.76)	0.08 (0.00; 0.65)

Tableau 15: Performance des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données A. La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95

	Jeu de données	Wash-in	Wash-out	Time-to-Peak	Mean_ADC	10 th perc. ADC	ADC_Skewness	ADC_Kurtosis	T2w_Normalized	T2W_Skewness	T2W_Kurtosis	T2_value
Wash-out	A	-0.65										
	B	-0.40										
Time-to-Peak	A	-0.63	0.75									
	B	0.46	0.57									
Mean_ADC	A	-0.11	0.11	0.05								
	B	-0.18	0.06	-0.006								
10 th perc. ADC	A	-0.20	0.20	0.12	0.89							
	B	-0.16	0.004	-0.10	0.88							
ADC_Skewness	A	-0.11	-0.08	-0.03	-0.27	-0.21						
	B	-0.01	0.007	-0.01	-0.1	-0.06						
ADC_Kurtosis	A	-0.15	0.08	0.10	0.01	0.17	0.22					
	B	0.07	0.04	0.20	0.4	-0.38	0.24					
T2w_Normalized	A	0.02	-0.16	-0.17	0.61	0.58	-0.23	0.13				
	B	0.01	0.12	0.09	0.51	0.43	-0.27	0.005				
T2w_Skewness	A	0.17	0.05	0.08	-0.42	-0.46	0.22	-0.21	-0.41			
	B	-0.35	0.21	0.29	-0.13	-0.21	0.28	-0.08	-0.37			
T2w_Kurtosis	A	0.17	0.02	0.04	-0.34	-0.25	0.29	0.19	-0.24	0.61		
	B	-0.17	-0.01	0.18	-0.25	-0.23	0.21	0.23	0.41	0.63		
T2_value	A	-0.06	-0.16	-0.12	0.61	0.53	-0.25	0.09	0.63	-0.47	0.33	
	B	-0.13	-0.05	-0.09	0.75	0.6	-0.13	-0.29	0.67	-0.23	-0.41	

Tableau 16: les coefficients de corrélation entre les différents paires des paramètres quantitatifs dans deux jeux de données. Les valeurs en rouges correspondent aux coefficients de corrélation $|r|>0.5$.

3.3. Tester le modèle A sur le jeu de données B

Le modèle du 10^{ème} centile de l'ADC associé au Time-to-Peak développé sur le jeu de données A a été testé sur le jeu de données B. Ce modèle produit un AUC de 0.84 (IC : 0.74; 0.94). Pour un seuil produisant une sensibilité de 0.95 dans le jeu de données A, la sensibilité dans le jeu de données B est de 1.0 (IC : 0.91; 1) et la spécificité est de 0.43 (IC : 0.21; 0.79) (figure 30).

3.4. Développer le modèle dans le jeu de donnée B (modèle B)

Le tableau 19 montre la capacité des paramètres pour discriminer les cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données B. La spécificité plus élevée pour une sensibilité de 0.95 et le plus haut AUC ont été obtenues avec la moyenne de l'ADC (Mean_ADC : Spécificité de 0.51; IC: 0.23;

0.72, AUC de 0.80 ; IC : 0.69; 0.91) et le 10^{ème} centile de l'ADC (10th percentile_ ADC: spécificité de 0.51; IC: 0.33; 0.67, AUC de 0.79; IC: 0.68; 0.90).

Modèle	AUC (IC)	Spécificité (IC)	Valeur – p
10 th percentile_ADC + T2w_Skewness	0.87 (0.81; 0.94)	0,43 (0.27; 0.75)	0.97
10 th percentile_ADC + T2w_Kurtosis	0.88 (0.82; 0.94)	0.49 (0.25; 0.78)	0.45
10 th percentile_ADC + ADC_Skewness	0.87 (0.81; 0.93)	0.42 (0.25; 0.73)	0.97
10 th percentile_ADC+ ADC_Kurtosis	0.88 (0.82; 0.94)	0.54 (0.24; 0.79)	0.10
10 th percentile_ADC + Wash-in	0.88 (0.82; 0.94)	0.46 (0.27; 0.75)	0.02
10 th percentile_ADC + Wash-out	0.89 (0.83; 0.94)	0.60 (0.39; 0.75)	0.03
10 th percentile_ADC + Time-to-peak	0.90 (0.85; 0.95)	0.70 (0.36; 0.84)	0.00007

Tableau 17: Performance de combinaison des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données A.

La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95. La valeur – p indique si le variable ajouté produit significativement les informations indépendantes.

Modèle	AUC (IC)	Spécificité (IC)	Valeur-p
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + T2w_Skewness	0.90 (0.85; 0.95)	0,70 (0.33; 0.84)	0.85
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + T2W_Kurtosis	0.91 (0.86; 0.96)	0.70 (0.43; 0.84)	0.83
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + ADC_Skewness	0.90 (0.85; 0.95)	0.70 (0.36; 0.82)	0.84
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + ADC_Kurtosis	0.91 (0.86; 0.96)	0.63 (0.42; 0.84)	0.80

Tableau 18: Performance de combinaison des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données A.

La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95. La valeur – p indique si le variable ajouté produit significativement les informations indépendantes.

Huit paramètres ont un coefficient de corrélation $|r| < 0.5$ avec le 10^{ème} centile de l'ADC (10th percentile_ ADC) (tableau 16). Il n'y a que le Time-to-Peak qui ajoute significativement une information indépendante au 10^{ème} centile de l'ADC pour le modèle à deux variables ($p=0.005$) (tableau 20). Il n'y a pas de paramètres qui ajoutent significativement

d'information indépendante au modèle du 10^{ème} centile de l'ADC associé au Time-to-Peak pour le modèle à trois variables ($p>0.05$; tableau 21)

Sept paramètres ont un coefficient de corrélation $|r|<0.5$ avec la moyenne de l'ADC (Mean_ADC) (tableau 16). Il n'y a que le Time-to-Peak qui ajoute significativement une information indépendante à la moyenne de l'ADC pour le modèle à deux variables ($p=0.02$) (tableau 22). Il n'y a pas de paramètres qui ajoutent significativement une information indépendante au modèle de la moyenne de l'ADC associé au Time-to-Peak pour le modèle à trois variables ($p>0.05$; tableau 23).

	AUC (CI)	Spécificité (CI)
T2w_Normalized	0.68 (0.54; 0,81)	0.18 (0.05; 0.64)
T2w_Skewness	0.61 (0.46; 0.75)	0,05 (0.00; 0.49)
T2w_Kurtosis	0.60 (0.46; 0.75)	0.13 (0.00; 0.54)
T2_value	0.61 (0.46; 0.75)	0.05 (0.00; 0.49)
Mean_ADC	0.80 (0.69; 0.91)	0.51 (0.23; 0.72)
10th percentile_ADC	0.79 (0.68; 0.90)	0.51 (0.33; 0.67)
ADC_Skewness	0.58 (0.43; 0.73)	0.08 (0.00; 0.33)
ADC_Kurtosis	0.59 (0.44; 0.74)	0.13 (0.00; 0.38)
Wash-In	0.55 (0.40; 0.71)	0.13 (0.03; 0.28)
Wash-Out	0.46 (0.30; 0.62)	0.00 (0.00; 0.00)
Time-to-peak	0.61 (0.46; 0.77)	0.13 (0.03; 0.33)

Tableau 19: Performance des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données B. La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95.

3.5 Tester le modèle B sur le jeu de données A

Le modèle du 10^{ème} centile de l'ADC associé au Time-to-Peak développé sur le jeu de données B a été testé sur le jeu de données A. Ce modèle produit un AUC de 0.89 (IC: 0.82 ; 0.94). Pour un seuil produisant une sensibilité de 0.95 dans le jeu de données B, la sensibilité

dans le jeu de données A est de 0.79 (IC: 0.54; 0.96) et la spécificité est de 0.84 (IC: 0.73; 0.93) (figure 31).

Modèle	AUC (IC)	Spécificité (CI)	Valeur- <i>p</i>
10 th percentile_ADC+T2w_Normalized	0.79 (0.68; 0.90)	0.51 (0.36; 0.69)	0.45
10 th percentile_ADC + T2w_Skewness	0.79 (0.68; 0.90)	0,51 (0.33; 0.67)	0.95
10 th percentile_ADC + T2W Kurtosis	0.79 (0.68; 0.90)	0.51 (0.33; 0.69)	0.70
10 th percentile_ADC + ADC_Skewness	0.78 (0.67; 0.90)	0.51 (0.36; 0.67)	0.45
10 th percentile_ADC + ADC_Kurtosis	0.79 (0.68; 0.90)	0.51 (0.36; 0.69)	0.60
10 th percentile_ADC + Wash-in	0.79 (0.68; 0.90)	0.49 (0.33; 0.69)	0.96
10 th percentile_ADC + Wash-out	0.80 (0.70; 0.91)	0.56 (0.33; 0.79)	0.31
10 th percentile_ADC + Time-to-peak	0.86 (0.77; 0.96)	0.51 (0.18; 0.82)	0.005

Tableau 20: Performance de combinaison des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données B en utilisant le 10^{ème} centile de l'ADC comme première variable. La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95. La valeur -*p* indique si la variable ajoutée produit significativement les informations indépendantes.

Modèle	AUC (IC)	Spécificité (CI)	Valeur- <i>p</i>
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + T2w_Normalized	0.86 (0.76; 0.95)	0.51 (0.18; 0.82)	0.79
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + T2w_Skewness	0.86 (0.76; 0.95)	0,54 (0.18; 0.79)	0.47
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + T2W_Kurtosis	0.86 (0.76; 0.95)	0.46 (0.18; 0.82)	0.80
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + ADC_Skewness	0.85 (0.76; 0.95)	0.54 (0.23; 0.82)	0.55
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + ADC_Kurtosis	0.86 (0.76; 0.95)	0.54 (0.21; 0.82)	0.94
10 th percentile_ADC + Time-to-peak + Wash-in	0.87 (0.77; 0.96)	0.49 (0.26; 0.82)	0.09

Tableau 21: Performance de combinaison des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données B en utilisant le 10^{ème} centile de l'ADC comme première variable. La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95. La valeur -*p* indique si la variable ajoutée produit significativement des informations indépendantes.

Modèle	AUC (CI)	Spécificité (CI)	Valeur-<i>p</i>
Mean_ADC + T2w_Skewness	0.80 (0.69; 0.91)	0,54 (0.23; 0.72)	0.65
Mean_ADC + T2W_Kurtosis	0.80 (0.69; 0.91)	0.54 (0.26; 0.72)	0.57
Mean_ADC + ADC_Skewness	0.80 (0.69; 0.91)	0.54 (0.26; 0.72)	0.59
Mean_ADC + ADC_Kurtosis	0.80 (0.69; 0.91)	0.51 (0.23; 0.69)	0.48
Mean_ADC + Wash-in	0.80 (0.69; 0.91)	0.51 (0.23; 0.72)	0.96
Mean_ADC + Wash-out	0.82 (0.71; 0.92)	0.54 (0.18; 0.77)	0.52
Mean_ADC + Time-to-peak	0.84 (0.74; 0.95)	0.54 (0.26; 0.85)	0.02

Tableau 22: Performance de combinaison des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données B, en utilisant la valeur moyenne de l'ADC comme première variable.

La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95. La valeur-*p* indique si la variable ajoutée produit significativement des informations indépendantes.

Modèle	AUC (CI)	Spécificité (CI)	P value
Mean_ADC +Time-to-peak +T2w_Skewness	0.85 (0.75; 0.95)	0.44 (0.15; 0.85)	0.33
Mean_ADC +Time-to-peak +T2W_Kurtosis	0.84 (0.74; 0.95)	0.44 (0.10; 0.85)	0.90
Mean_ADC+Time-to-peak + ADC_Skewness	0.84 (0.74; 0.94)	0.49 (0.10; 0.82)	0.74
Mean_ADC+Time-to-peak + ADC_Kurtosis	0.84 (0.74; 0.95)	0.44 (0.10; 0.85)	0.83
Mean_ADC+Time-to-peak + Wash-in	0.86 (0.76; 0.96)	0.51 (0.18; 0.87)	0.11

Tableau 23: Performance de combinaison des paramètres quantitatifs pour le diagnostic des cancers de GS ≥ 7 dans le jeu de données B, en utilisant la moyenne de l'ADC comme première variable.

La spécificité a été calculée pour une sensibilité de 0.95. La valeur-*p* indique si la variable ajoutée produit significativement les informations indépendantes.

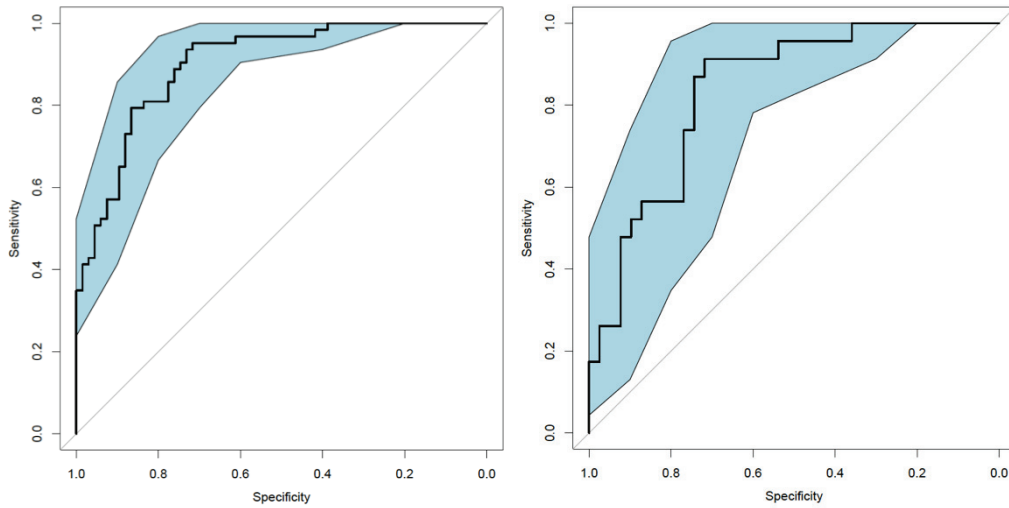


Figure 30: ROC produit lorsque le modèle développé dans le jeu de données A s'est entraîné sur le jeu de données A (à gauche): AUC de 0.9, Spécificité de 0.7 pour une sensibilité de 0.95 et B (à droite): AUC de 0.84, Spécificité de 0.43, sensibilité de 1.

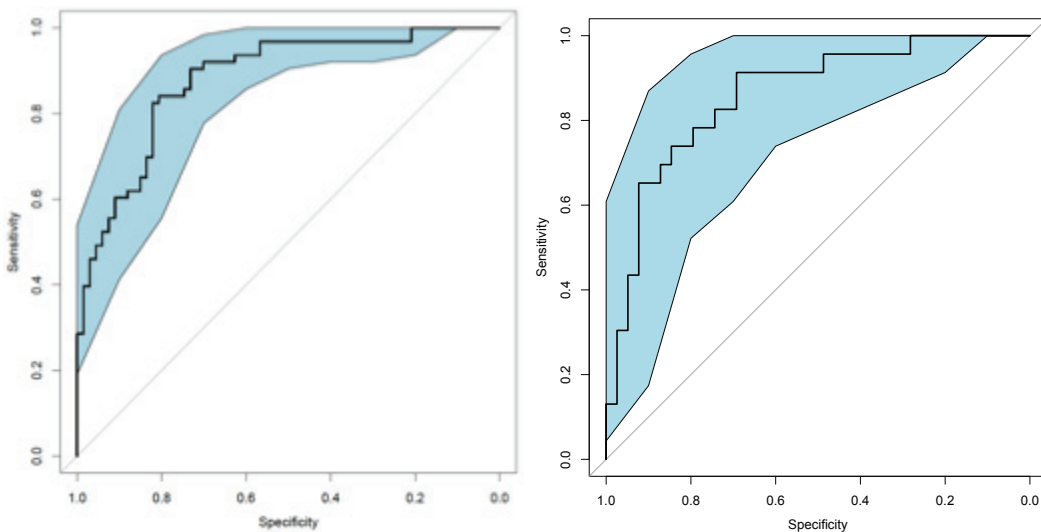
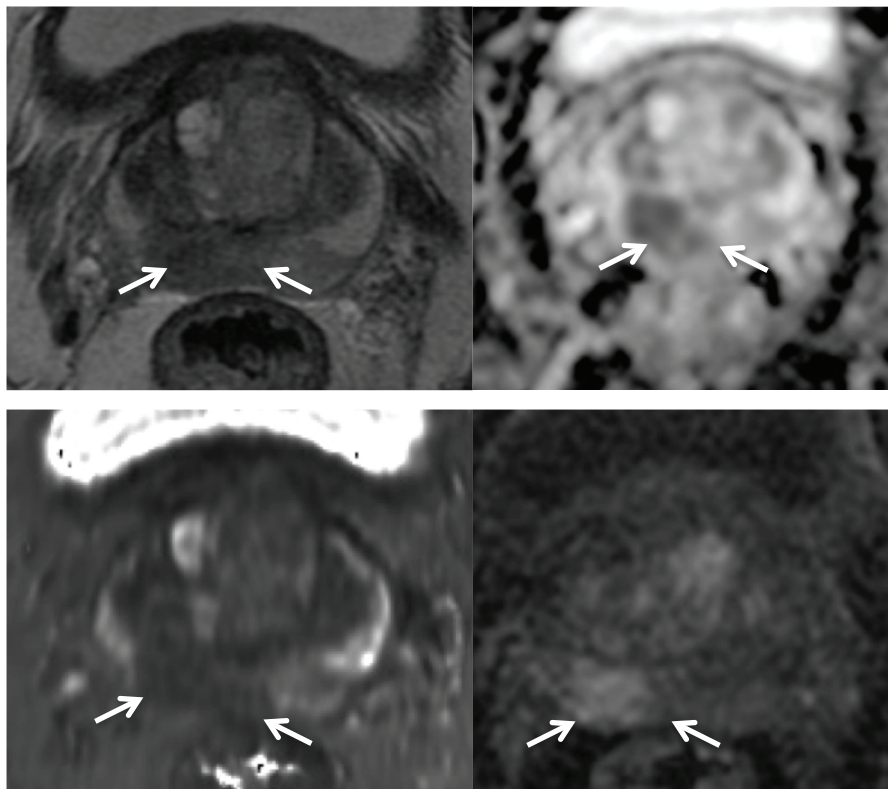
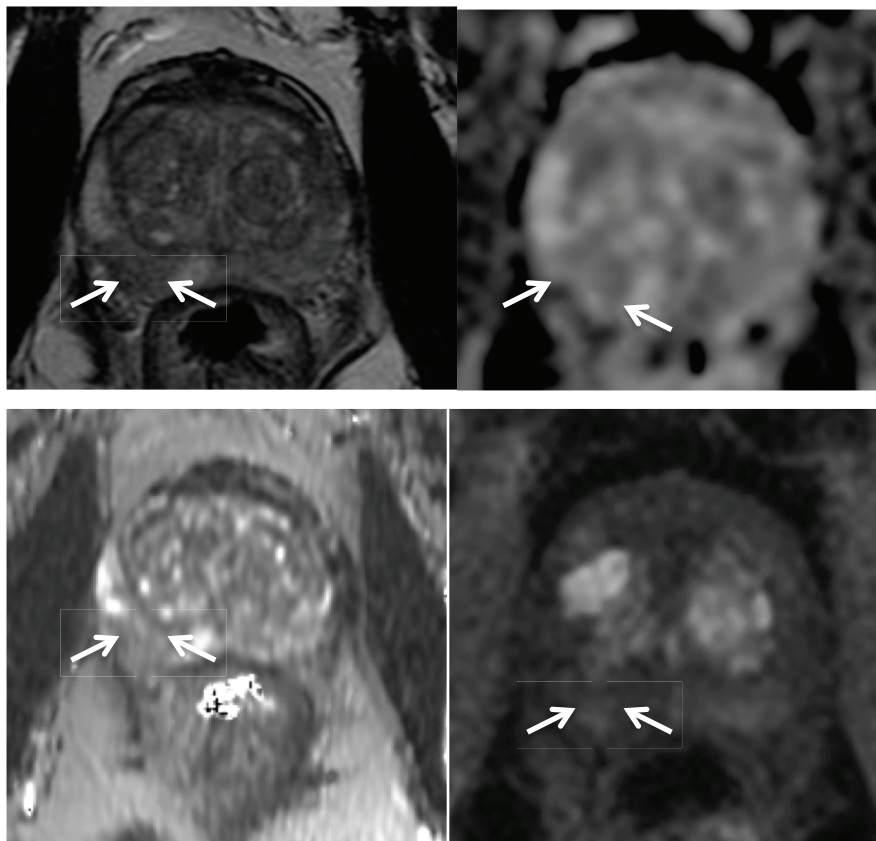


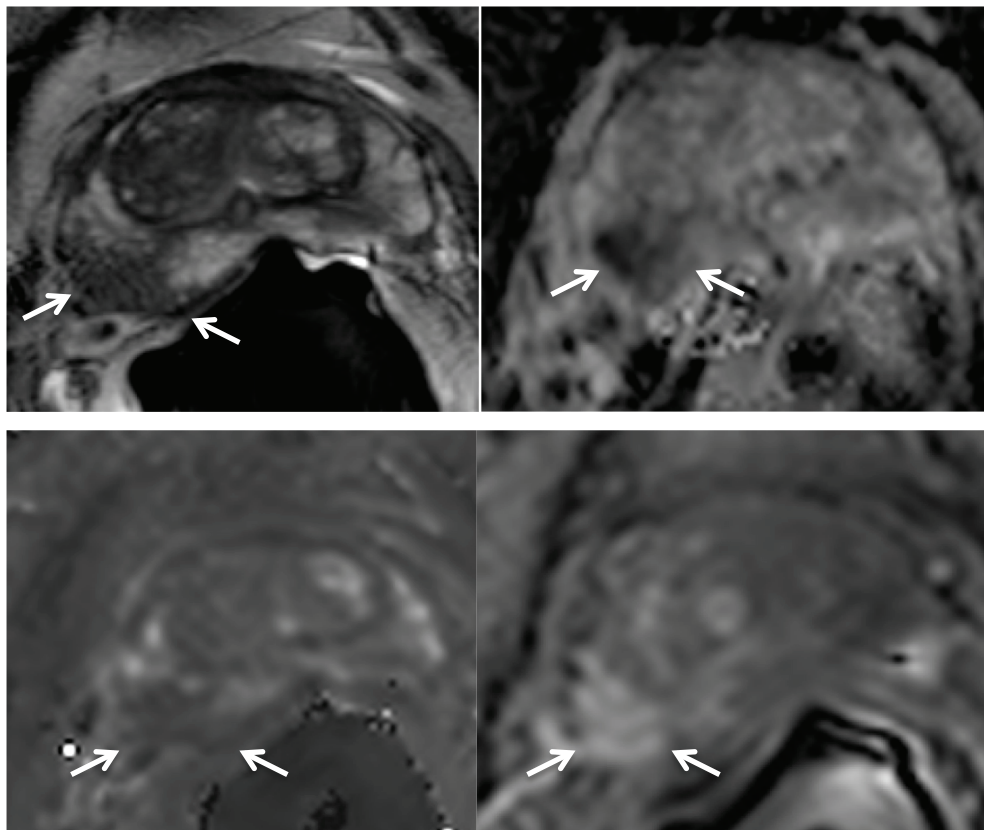
Figure 31: ROC produit lorsque le modèle développé dans le jeu de données B s'est entraîné sur le jeu de données A (à gauche): AUC de 0.89, Spécificité de 0.84, sensibilité de 0.79 et B (à droite): AUC de 0.86, Spécificité de 0.51 pour une sensibilité de 0.95.



Cas Clinique 1: Images obtenues sur le patient de 67 ans, réalisées sur le scanner A (jeu de données A). Les images de T2w (en haut, à gauche), carte d'ADC (en haut, à droite), carte de T2 (en bas, à gauche), et de contraste en dynamique (en bas, à droite) montrent une lésion suspecte de la zone périphérique droite (flèche) qui correspond à un cancer de GS 9 sur les grandes lames de prostatectomie radicale. Les valeurs de 10^{ème} centile de l'ADC et de TTP étaient de $0.578 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et de 72 secondes, respectivement. Le modèle développé dans le jeu de données A évoque un score de 0.76 pour cette lésion. Le seuil pour une sensibilité de 0.95 était de 0.29. Le résultat du modèle a été interprété comme positif. Le modèle développé dans le jeu de données B évoque un score de 0.72 pour cette lésion. Le seuil pour une sensibilité de 0.95 était de 0.16. Le résultat du modèle est interprété comme positif également.



Cas Clinique 2: Images obtenues sur le patient de 67 ans, réalisées sur le scanner A (jeu de données A). Les images de T2w (en haut, à gauche), carte d'ADC (en haut, à droite), carte de T2 (en bas, à gauche), et de contraste en dynamique (en bas, à droite), montrent une lésion suspecte de la zone périphérique droite (flèche). L'analyse du spécimen en prostatectomie ne montre pas de cancer dans cette partie de la glande. La lésion donc a été considérée comme un faux positif (lésion bénigne). Les valeurs de 10^{ème} centile de l'ADC et de TTP étaient de $1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et de 396 secondes, respectivement. Le modèle développé dans le jeu de données A évoque un score de 0.49 pour cette lésion. Le seuil pour une sensibilité de 0.95 était de 0.29. Le résultat du modèle a été interprété comme négatif. Le modèle développé dans le jeu de données B évoque un score de 0.41 pour cette lésion. Le seuil pour une sensibilité de 0.95 était de 0.16. Le résultat du modèle est interprété comme négatif également.



Cas Clinique 3: Images obtenues sur le patient de 64 ans, réalisées sur le scanner B (jeu de données B). Les images de T2w (en haut, à gauche), de carte d'ADC (en haut, à droite), de carte de T2 (en bas, à gauche), et de contraste en dynamique (en bas, à droite) montrent une lésion suspecte de la zone périphérique droite (flèche) qui correspond à un cancer de GS 8 dans les grandes lames de prostatectomie. Les valeurs de 10^{ème} centile de l'ADC et de TTP étaient de $0.510 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et de 240 secondes, respectivement. Le modèle développé dans le jeu de données A évoque un score de 0.75 pour cette lésion. Le seuil pour une sensibilité de 0.95 était de 0.29. Le résultat du modèle est interprété comme positif. Le modèle développé dans le jeu de données B évoque un score de 0.67 pour cette lésion. Le seuil pour une sensibilité de 0.95 était de 0.16. Le résultat du modèle est interprété comme positif également.

4. Discussion

4.1. Intérêt de l'étude:

Dans cette étude, nous avons abordé trois problèmes principaux. Premièrement, nous ne faisons que le diagnostic pour des cancers de $GS \geq 7$, parce que les conséquences fatales potentielles des cancers de $GS \leq 6$ sont quasiment négligeables [21] et que les cancers agressifs sont plus faciles à détecter que ceux de $GS \leq 6$ [44]. Deuxièmement, nous choisissons la sensibilité en priorité. Un cancer agressif manquant peut induire des conséquences mortelles pour le patient tandis que les faux positifs trompant n'induisent que des biopsies ciblées additionnelles inutiles. Par conséquent, nous avons déterminé un seuil pour une haute sensibilité (0.95) et évalué les paramètres d'IRM sur les spécificités correspondant à ce seuil. Troisièmement, nous avons seulement étudié les anomalies focales considérées comme suspectes à l'interprétation visuelle par au moins un de deux lecteurs expérimentés. Il y a des modèles récents de l'IRM multiparamétrique quantitative qui ont été évalués pour comparer les foyers cancéreux aux régions strictement normales [72, 147] ou « non-maligne » [104, 122, 155] dans la ZP. Notre approche est plus exigeante parce que notre base de données inclus seulement les foyers suspects en IRM multiparamétrique de la prostate, et elle peut résoudre le problème rencontré par des radiologues lorsqu'ils essaient d'évaluer si une anomalie focale vue en IRM est un cancer agressif ou non.

D'abord, nous avons étudié un groupe homogène de patients imagés sur le même système d'IRM en utilisant le même protocole (jeu de données A). L'analyse uni-variée montre que le 10^{ème} centile de l'ADC est plus performant que tous les autres paramètres. Plusieurs études dans la littérature montrent que l'ADC est le paramètre quantitatif le plus performant. Mais une grande limite de l'ADC vient de la variation de sa valeur suivant la machine et le protocole d'acquisition. Quelques études récentes montrent que la valeur du 10^{ème} ou du 25^{ème} centile de la distribution de l'ADC à l'intérieur d'une ROI est encore plus discriminante pour le diagnostic des cancers [145, 147] ou des cancers agressifs [149] dans la ZP. Le résultat de notre étude est bien conforme aux études précédentes. Il montre que les faibles centiles de l'ADC reflètent mieux la partie la plus agressive de la tumeur (« noyau du foyer ») et donc maximisent la différence avec les lésions bénignes.

Dans notre étude précédente sur le T2 quantitatif [69], nous avons trouvé que la valeur de T2 (T2 value) peut discriminer les cancers de $GS \geq 7$ des cancers de $GS \leq 6$ plus bénin mais surtout qu'elle est plus robuste que les autres paramètres quantitatifs car elle ne varie pas significativement avec les types de machines et de protocoles d'acquisition. Mais la limite de cette étude précédente reste le petit nombre de patients évaluées sur deux scanners (67 et 16 patients sur le scanner 1 et 2, respectivement). Dans l'étude actuelle, la valeur de T2 a été

évaluée sur un nombre de patients plus grand (72 et 34 patients sur le jeu de données A et B, respectivement). Le résultat montre que le T2 peut discriminer des cancers de GS ≥ 7 des cancers de GS ≤ 6 plus bénin (AUC=0.63, $p=0.001$) mais surtout il confirme que la valeur de T2 ne varie pas significativement entre des acquisitions sur des machines et des protocoles d'examen différents (117 ± 17 vs 119 ± 28 ms sur le jeu de données A vs B, respectivement pour le groupe des cancers de GS ≤ 6 plus bénin; $p=0.81$ et 108 ± 18 vs 106 ± 26 ms sur le jeu de données A vs B, respectivement pour le groupe des cancers de GS ≥ 7 , $p=0.67$).

Malheureusement, la performance du T2 est significativement plus faible que celle du 10^{ème} centile de l'ADC pour discriminer les cancers de GS ≥ 7 (AUC de 0.63 pour le T2 vs AUC de 0.87 pour le 10^{ème} centile de l'ADC, $p<0.0001$ sur le jeu de données A). De plus, le T2 est fortement corrélé au 10^{ème} centile de l'ADC ($|r|=0.53$), ce qui n'apporte donc pas d'information indépendante additionnelle lors de combinaison. En conséquence, le T2 n'a pas été choisi pour s'associer au 10^{ème} centile de l'ADC.

Les paramètres de contraste en dynamique et les paramètres de distributions de l'intensité du signal (T2w et/ou ADC Skewness ou Kurtosis) sont en faible corrélation avec le 10^{ème} centile de l'ADC. Seules les paramètres de contraste en dynamique apportent significativement des informations indépendantes au 10^{ème} centile de l'ADC ($p<0.05$). L'apport clinique de l'imagerie de contraste en dynamique est actuellement controversé [156] et la deuxième version de score PIRADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) réduit dramatiquement le rôle de l'imagerie de contraste en dynamique dans la caractérisation des lésions de la prostate (<http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS>). Néanmoins, notre résultat suggère que l'imagerie de contraste en dynamique est encore utile pour cette caractérisation. Un intérêt potentiel des paramètres de contraste en dynamique vient en effet de sa faible corrélation avec les paramètres de diffusion car les deux techniques d'imagerie ont des procédures physiologiques différentes. Parmi trois paramètres de contraste en dynamique, la combinaison du 10^{ème} centile de l'ADC et du *Time-to-Peak* apporte plus significativement des informations indépendantes additionnelles ($p=0.00007$) que le Wash-in ou le Wash-out par rapport au modèle du 10^{ème} centile de l'ADC seul.

Notre modèle pour calculer les paramètres semi-quantitatifs dans cette étude peut porter à discussions. Dans ce modèle, le Wash-in a été automatiquement calculé à partir du début du *bolus* de rehaussement jusqu'à la fin de ce *bolus*. Le Wash-out a été automatiquement calculé à partir de la fin du Wash-in jusqu'à la fin de l'acquisition, à la différence d'autres modèles pour lesquelles le Wash-in a été calculé à partir du début du *bolus* de rehaussement au sommet de la courbe « temps-intensité du signal » (autrement dit *Peak*) et pour lesquelles le Wash-out a été calculé à partir du *Peak* jusqu'à la fin de l'acquisition. Seul le *Time-to-Peak* dans notre étude a été calculé de la même manière que dans d'autres modèles (à partir du

début de *bolus* de rehaussement au *Peak*). Dans notre étude, plusieurs ROIs sont faiblement rehaussées à partir de la fin du *Wash-in* jusqu'au *Peak* et cette durée a été automatiquement incluse dans le calcul du *Wash-out*. En conséquence, la valeur de *Wash-out* dans notre étude peut être positive. Dans les modèle à trois compartiments de l'analyse quantitative des paramètres DCE-IRM, le compartiment tissulaire a été divisé en deux : l'un avec l'échange rapide et l'autre avec l'échange lente de contraste [157]. Cette division en deux compartiments tissulaires peut être liée à l'hétérogénéité de la physiologie micro-vasculaire de la tumeur. Idéalement, la courbe « temps-intensité du signal » devrait être analysé en trois parties : une partie de rehaussement rapide (du début de *bolus* de rehaussement à la fin de ce *bolus*, correspondant au *Wash-in* dans notre étude), une partie de rehaussement lent (de la fin du *bolus* de rehaussement au *Peak*, le terme suggéré est le « *temps transitionnel* ») et le *Wash-out* (du *Peak* à la fin de l'acquisition). Une telle étude pourrait être envisagée ultérieurement. Dans notre étude actuelle, les trois paramètres qui sont le *Wash-in*, le *Time-to-Peak* et le *Wash-out* peuvent discriminer les cancers de $GS \geq 7$ des cancers de $GS \leq 6$ plus bénin ($p=0.002$; 0.0005 et 2.10^{-4} , respectivement) et ces trois paramètres apportent significativement des informations additionnelles indépendantes lorsqu'ils sont combinés au 10^{ème} centile de l'ADC ($p=0.02$; 0.03 et 0.00007 pour le *Wash-in*, le *Wash-out* et le *Time-to-Peak*, respectivement). Le *Time-to-Peak* a été choisi parce qu'il apporte des informations additionnelles plus significativement que le *Wash-in* et le *Wash-out*.

Le modèle combinant le 10^{ème} centile de l'ADC et le *Time-to-peak* produit des résultats excellents dans le jeu de données A. Néanmoins, même les bons résultats doivent être interprétés avec précaution lorsque ce modèle a été optimisé et testé dans un seul et même jeu de données. Nous avons donc utilisé le deuxième jeu de données (jeu de données B), obtenu sur l'IRM de constructeur différent. Ce jeu de données est plus difficile parce qu'il contient les données de deux machines d'IRM différentes, avec des combinaisons variables d'antennes de réception. Il est intéressant de noter que la procédure de sélection pour la combinaison optimale des paramètres nous donne le même modèle que dans le jeu de données A. La moyenne de l'ADC et le 10^{ème} centile de l'ADC donnent les meilleurs résultats en analyse uni-varié (AUC de 0.80 et de 0.79, Spécificité de 0.51 et de 0.51, respectivement) et le *Time-to-Peak* est le seul paramètre qui produise des informations significatives en combinant à la moyenne de l'ADC ou au 10^{ème} centile de l'ADC ($p=0.02$ et $p=0.005$, respectivement).

De plus, le modèle de 10^{ème} centile de l'ADC associé au *Time-to-Peak* donne un résultat identique dans le jeu de données A lorsqu'il se développe dans le jeu de données A (AUC de 0.90; IC: 0.85; 0.95) ou dans le jeu de données B (AUC de 0.89; IC: 0.82; 0.94). Et le modèle de 10^{ème} centile de l'ADC associé au *Time-to-Peak* fournit aussi un résultat identique dans le jeu de données B lorsqu'il se développe dans le jeu de données B (AUC de 0.86; IC : 0.77;

0.96) ou dans le jeu de données A (AUC de 0.84; IC: 0.74; 0.94). Ceci suggère que ce modèle est robuste vis à vis des changements de constructeur d'IRM ou de protocoles d'acquisition. Les efforts actuels pour comprendre et pour corriger les biais spécifiques des systèmes d'IRM [100] peuvent aider à améliorer la robustesse des modèles quantitatifs dans l'avenir.

Dans notre étude, les paramètres de distribution de l'intensité de signal de T2w Skewness et d'ADC Kurtosis peuvent discriminer les cancers de $GS \geq 7$ ($p=0.003$ et $p=0.02$, respectivement). Deux études récentes de Peng et al. [145, 147] montrent que la combinaison du T2w Skewness avec le 10^{ème} centile de l'ADC et la moyenne de l'ADC augmente la performance de diagnostic et qu'elle est robuste pour des jeux de données acquis sur deux systèmes d'IRM de constructeur différent. Dans notre étude, même si ces paramètres de distribution de l'intensité du signal ont une faible corrélation avec le 10^{ème} centile de l'ADC et les paramètres de contraste en dynamique ($|r| < 0.5$), leur addition au modèle du 10^{ème} centile de l'ADC associé au *Time-to-Peak* n'apporte pas d'information indépendante supplémentaire ($p > 0.05$). Parce que l'intensité du signal et sa distribution dépendent de plusieurs paramètres d'acquisition (comme la sensibilité de l'antenne de réception, la taille du pixel, l'homogénéité du champs B_0 ou de l'onde RF...), la reproductivité de ces paramètres entre machines de constructeur différent est encore problématique, en particulier dans une population d'étude complexe comme l'est le jeu de données B (combinaison variable de l'antenne de réception).

4.2 Limites de l'étude:

Notre étude a bien sûr ses limites. Premièrement, nous avons étudié des patients qui ont été traités par prostatectomie radicale. Ceci peut induire des biais de sélection inévitables. En conséquence, notre résultat ne peut pas être généralisé à d'autre population (par exemple, des candidats pour biopsie). Deuxièmement, le nombre de patients dans l'étude est relativement faible, en particulier dans le jeu de données B. Donc la validation du modèle dans des populations plus nombreuses dans le futur est inévitable. Troisièmement, nous avons calculé l'ADC en utilisant des valeurs de $b=0$ et 2000 s/mm^2 . La valeur d'ADC est directement influencée par le choix des valeurs de b [101], et l'étude de Thörmer et al [102] montre que l'utilisation d'une valeur minimale de b plus grande que $b=0$ est recommandée pour évaluer au mieux la diffusion extracellulaire lente et pour éliminer les influences de diffusion rapide due à la perfusion dans le calcul de l'ADC [93]. Quatrièmement, nous n'avons pas évalué les modèles quantitatifs pharmacocinétiques (par exemple. K^{trans} , k_{ep} , $v_e...$) ni les textures malgré des études publiées qui montrent des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate [72, 122, 148, 196]. Nous incluons seulement des paramètres faciles à calculer en pratique clinique et qui n'ont pas besoin de logiciels spécifiques. Le calcul des paramètres pharmacocinétiques est en outre compliqué par le nombre des approches différentes pour la

modulation et l'extraction de la fonction d'input artériel (AIF) qui peut induire de la variabilité considérable dans les résultats [158]. Cinquièmement, nous n'avons évalué que les lésions dans la ZP. Le diagnostic du cancer repose sur des critères différents dans la ZT et dans la ZP [160, 193, 194] et notre modèle ne semble pas adapté à la ZT. Sixièmement, nous n'avons pas dénombré les faux négatifs. Les cancers de $GS \geq 7$ sont généralement bien détectés visuellement mais il en existe un petit nombre qui échappent à l'œil (7/70 dans le jeu de données A et 4/27 dans le jeu de données B). En effet, la sensibilité de ce modèle reste 95%, soit 60 sur 63 des cancers agressifs sur le jeu de données A et 22 sur 23 des cancers agressifs sur le jeu de données B ont été détectés par ce modèle. En réalité, il y a seulement 60 sur 70 cancers agressifs (ou 86%) détectés sur A (figure 32) et 22 sur 27 (81%) cancers agressifs détectés sur B (figure 33). Dans les deux cas, plusieurs cancers agressifs (7 sur A et 4 sur B) n'avaient pas été identifiés comme suspects par les radiologues, et n'ont donc pas été considérés comme cible pour être testés par ce modèle. Il est donc important d'aider le radiologue en lui proposant une nouvelle modalité, sur laquelle on peut espérer voir les foyers qui lui ont échappé.

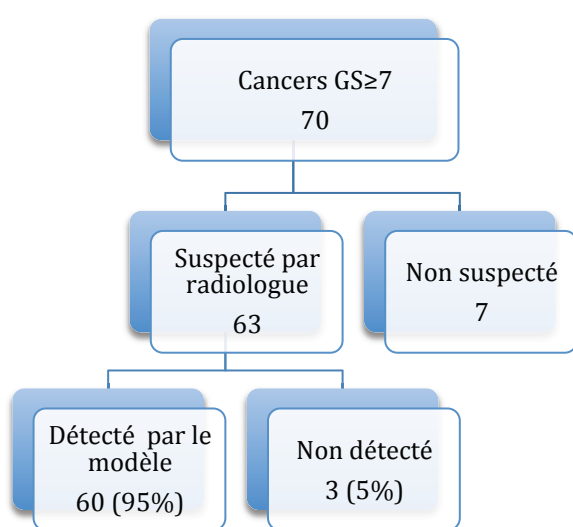


Figure 32: Nombre de cancers de $GS \geq 7$ dans le jeu de données A.

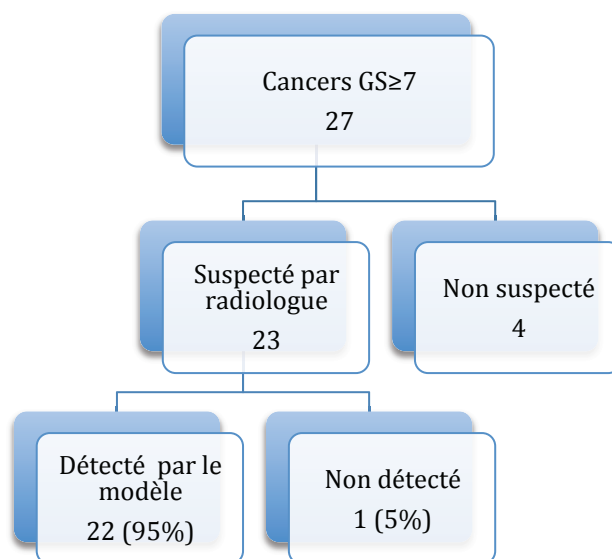


Figure 33: Nombre de cancers de $GS \geq 7$ dans le jeu de données B.

IV. Chapitre 4: Élastographie IRM de la prostate

1. Problématique de l'étude:

Malgré des efforts sur les études récentes, l'application de l'élastographie IRM sur la prostate rencontre encore des difficultés en raison des caractéristiques physiques de la glande : elle est de petite taille, de localisation profonde et probablement de viscosité élevée. Ces caractéristiques induisent des difficultés pour y délivrer des ondes élastiques compatibles avec une bonne résolution des différentes zones de la prostate et pour y mesurer des déplacements d'amplitude suffisante.

Toutes les méthodes d'élastographie (ultrasonore ou IRM) reposent sur l'existence des ondes de cisaillement dans l'organe à examiner. En l'absence de ces ondes, des propriétés mécaniques du tissu ne peuvent pas être évalués ou si l'amplitude de ces ondes est faible, cette évaluation ne pourrait pas être correctement estimée. En conséquence, la recherche d'un système d'excitation externe qui induise des ondes élastiques d'amplitude suffisante à l'intérieur de la prostate est cruciale pour la technique d'élastographie par IRM.

Nous pensons qu'une approche extracorporelle (sus-pubienne ou trans-périnéale) sera plus facilement acceptée en raison de son caractère totalement non invasif qu'une approche endo-rectale ou endo-urétrale. L'approche transpérinéale sera évaluée en priorité car sur la base des résultats d'un article sur l'élastographie de la prostate par voie sus-pubienne [180] et de notre expérience sur un volontaire, il nous semble que la voie sus-pubienne n'offre pas la possibilité de transmettre dans de bonne condition l'onde de cisaillement à l'intérieur de la prostate du patient, particulièrement chez les patients corpulents.

Pendant que nous développons notre propre système, la voie d'excitation transpérinéale pour l'élastographie IRM de la prostate a été appliquée par Sahebjavaher et al. en utilisant un système d'excitation hydraulique [183] et électromagnétique [184, 185]. Mais dans ses études, la fréquence d'excitation in vivo reste modeste, de 45 à 70 Hz. Manduca et al. [169] montre une mauvaise résolution spatiale de l'algorithme LFE qui induit une région transitionnelle lorsque les ondes se propagent d'un milieu plus mou (de longueur d'onde plus courte) à un milieu plus dur (de longueur d'onde plus longue). La distance de la région transitionnelle est d'une longueur d'onde complète. À l'intérieur de cette zone, la longueur d'onde change progressivement et donc sa valeur est la moyenne des deux milieux (figure 34). En conséquence, plus la fréquence d'excitation est élevée (donc plus la longueur d'onde est courte), plus la région transitionnelle est petite et plus la résolution entre les deux milieux d'élasticité différente est importante.

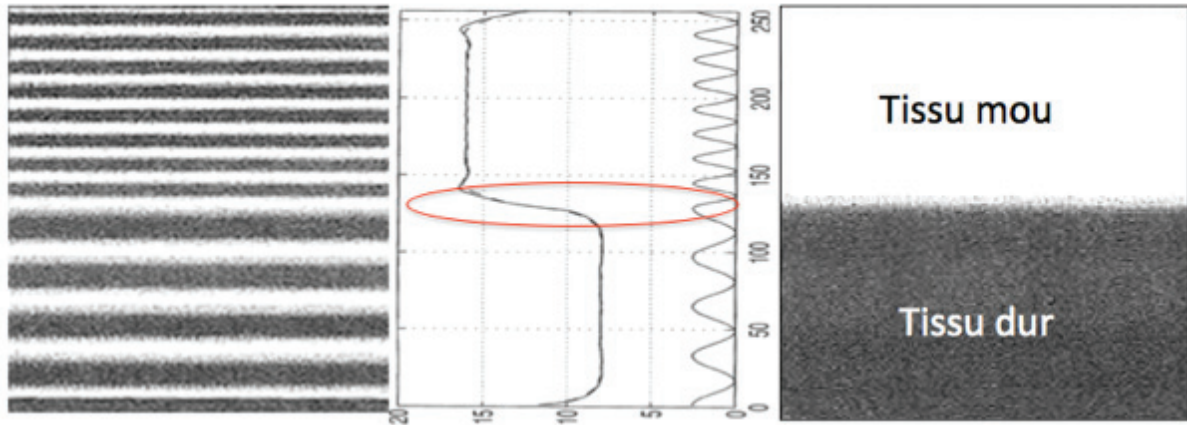


Figure 34: Changement de longueur d'onde dans la région transitionnelle dont la distance est celle d'une longueur d'onde complète (source : [169]).

Nous proposons, dans cette étude, de développer et d'évaluer la faisabilité de l'élastographie IRM de la prostate par voie trans-périnéale haute résolution en utilisant une fréquence d'excitation de 100 Hz et de 200 Hz, de manière à ce que la longueur d'onde soit petite par rapport à l'épaisseur de la zone périphérique de la prostate. Les critères d'évaluation seront premièrement l'amplitude moyenne de l'onde de cisaillement obtenue in vivo dans la zone périphérique et dans la zone de transition normales et deuxièmement la vitesse des ondes de cisaillement obtenue.

2. Matériel et méthode

2.1 Système d'excitation par voie trans-périnéale

Nous avons utilisé le vibreur piézo-électrique, modèle **APA400MML** (APA : *Amplified Piezoelectric Actuators*) (figure 35) de CEDRAT Technologies comme source d'excitation externe. L'intérêt de ce vibreur est d'être :

- magnéto-compatible
- de taille petite (20 x 78 x 11,5 mm)
- de puissance suffisante pour envoyer des ondes de cisaillement jusqu'à la prostate. À la fréquence de résonance maximale (634 Hz), l'amplitude de vibration maximale est de 344 μm .

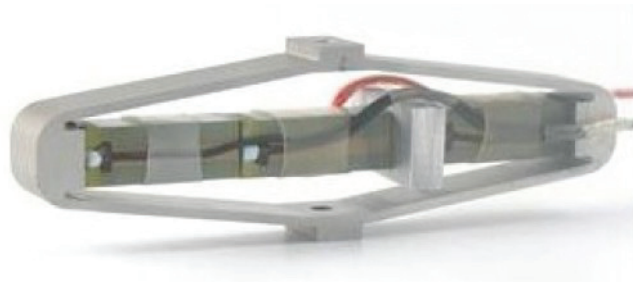


Figure 35: Piezo Amplified Piezoelectric Actuators APA400MML series
(Source d'image: Cedrat Technologies)

Ensuite, nous avons développé un dispositif pour induire des mouvements du vibreur vers la région périnéale. Le vibreur est fixé sur un support d'un côté et collé à un bras en fibre de carbone de l'autre côté. Le bras se termine par une boule ergonomique en matière plastique, de 25 mm de diamètre, en contact avec la région périnéale. L'angle entre le bras du vibreur et le corps du patient peut être réglé pour s'adapter à la région périnéale de chaque patient (figure 36). Toute la matière de ce dispositif est magnéto-compatible pour éviter des artefacts en IRM.

L'amplitude du mouvement du vibreur a été mesurée par un accéléromètre connecté à un oscilloscope. La mesure a été effectuée sur le moteur piézo-électrique et sur la boule de contact pour vérifier l'efficacité du dispositif. À 100 Hz, il existe une dégradation de l'amplitude de vibration du moteur piézo-électrique à la boule de contact (environ 30 μm) mais à 200 Hz, il n'y a pas de différence de l'amplitude de vibration entre les deux (figure 37):

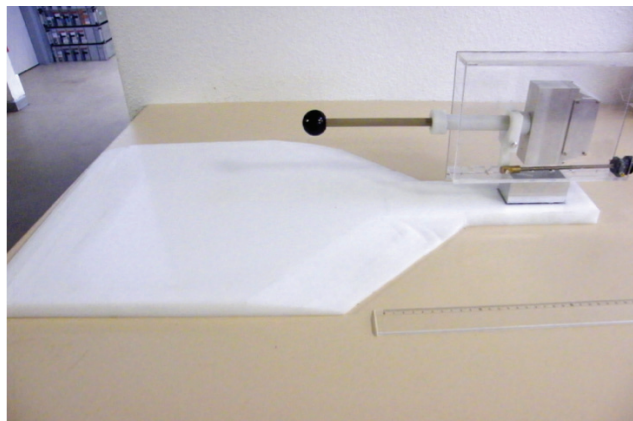


Figure 36: Dispositif pour l'élastographie IRM de la prostate par voie d'excitation trans-périnéale.

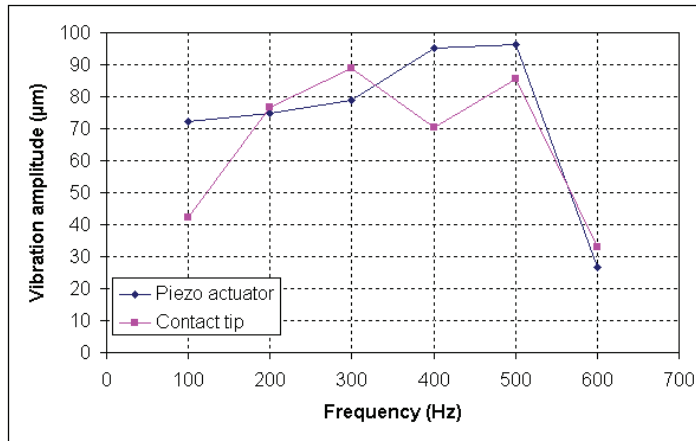


Figure 37: Comparaison de l'amplitude de vibration (μm) entre le moteur piézo-électrique et la boule de contact du dispositif.

2.2. Fantôme

Le fantôme de calibration élastographique utilisé dans notre expérience est fabriqué par la société CIRS, (*Elasticity QA Phantoms*), model 049 (figure 38). Il contient 8 inclusions (4 de 10 mm et 4 de 20 mm de diamètre) en Zerdine d'élasticité connue dans un gel homogène dont l'élasticité est elle aussi connue. La vitesse acoustique dans la matière du fantôme est de 1540 m/s. Dans cette étude, nous évaluons seulement les ondes de cisaillement sur quatre inclusions de 20 mm de diamètre. L'inclusion de lésion type I (le plus molle) est installée à droite et de lésion type IV (le plus dure) à gauche. Le vibreur est en contact direct avec la membrane du fantôme. Ce contact est maintenu pendant l'examen par des sangles attachées au lit de l'IRM.



Figure 38: Fantôme d'élasticité CIRS Model 049 contenant 8 inclusions d'élasticité connu (Source d'image: CIRS)

En supposant l'absence de viscosité, et en supposant que la masse volumique du matériel du fantôme est de 1000 kg/m^3 , l'élasticité des 4 grandes inclusions et du gel

environnant (background) peut être convertie en vitesse des ondes de cisaillement ou en longueur d'onde si on connaît la fréquence selon les équation 9, 10, 13 (tableau 24):

	Module d'Young (kPa)	Vitesse (m/s)	Longueur d'onde (mm)	
			100 Hz	200 Hz
Inclusion 1	8	1,63	16	8
Inclusion 2	14	2,16	22	11
Background (gel)	25	2,89	29	14,5
Inclusion 3	45	3,87	39	19,5
Inclusion 4	80	5,16	52	26

Tableau 24: Vitesses des ondes de cisaillement (m/s) et la longueur d'onde (mm) des composants du fantôme, déduites des modules d'Young fournis par le constructeur.

2.3. Volontaire sain

Un volontaire sain, de bonne santé, est installé en décubitus dorsal dans l'IRM, tête en premier. Le dispositif est placé entre ses jambes (figure 39). La boule de contact du dispositif est réglée en hauteur pour bien appuyer sur sa région périnéale. Le contact entre le dispositif et la région périnéale est renforcé par des sangles. Le volontaire est interrogé régulièrement avant et pendant l'application de l'excitation, afin de s'assurer de son confort et de vérifier le contact de sa région périnéale avec le dispositif. Pour chaque fréquence, l'amplitude de vibration du vibreur sera progressivement augmentée jusqu'au niveau souhaité. Le volontaire a la possibilité d'arrêter l'examen à l'aide d'une sonnette, en cas de gêne.



Figure 39: Installation de dispositif sur le volontaire sain.

2.4. Séquence d'élastographie IRM:

Nous utilisons une séquence d'élastographie IRM d'écho de spin écho-planar, créée et prêtée par l'équipe du Pr. Richard Ehman, de la Mayo Clinic (Rochester, MN, USA). Il s'agit d'une séquence d'écho de spin écho-planar classique à laquelle ont été ajoutés des gradients de sensibilité aux mouvements (*MEG: Motion Encoding Gradient*) de part et d'autre de l'impulsion de rephasage (180°) (figure 40). L'excitation externe est synchronisée avec la séquence d'élastographie IRM.

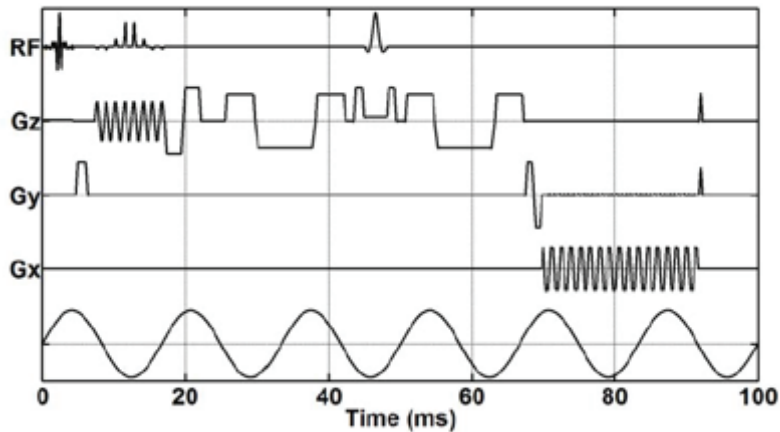


Figure 40: Séquence d'élastographie IRM d'écho de spin écho-planar avec deux MEG de part et d'autre de l'impulsion 180°

2.5 Acquisition IRM:

L'expérience a été effectuée sur l'IRM 1.5 Tesla, General Electric, Signa HDe en utilisant la partie haute de l'antenne du corps 8 canaux d'émission-réception. Les paramètres d'acquisition sont résumés dans le tableau 25. On note au passage, dans ce tableau, que le temps d'écho (TE) a été délibérément choisi pour correspondre au T2 moyen de la prostate (soit environ 100 ms), ce qui permet une sensibilité optimale [197]. De plus, le nombre de cycles de MEGs est inhabituellement élevé (4 à 6) par rapport à ce qui est habituellement pratiqué en MRE du foie (1 cycle). Ceci est possible car la prostate présente un temps de relaxation T2 élevé par rapport à celui du foie, ce qui permet d'utiliser un temps d'écho (TE) plus long, et un plus grand nombre de cycles de MEGs.

D'abord, nous avons commencé l'expérience sur le fantôme d'élasticité CIRS, avec une séquence pondérée en T2 (T2w) pour repérer l'anatomie. Ensuite, la séquence d'élastographie IRM a été appliquée avec les fréquences d'excitation de 100 Hz et de 200 Hz successivement. Le plan de coupes est sélectionné pour traverser toutes les inclusions.

Ensuite, l'expérience a été réalisée sur un volontaire sain avec des coupes axiales perpendiculaires à la paroi antérieure du rectum, couvrant la totalité de la prostate. Comme sur le fantôme, la séquence T2w a été appliquée en premier, puis la séquence d'élastographie IRM avec la fréquence d'excitation de 100 Hz et de 200 Hz. Le temps d'acquisition de la séquence d'ERM est d'une minute 10 secondes pour chaque fréquence.

Paramètre d'acquisition	Fantôme			Volontaire sain		
	T2w	100 Hz	200 Hz	T2w	100 Hz	200 Hz
TR (ms)	5260	3360	3355	5800	3300	3315
TE (ms)	105	105	105	106	105	105
FOV (mm)	160x160	320x320	320 x 320	160 x 160	320 x 320	320 x 320
Matrix	256x256	128x128	128 x 128	256 x 256	128 x 128	128 x 128
Épaisseur (mm)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Phase offset		3	3		3	3
MEG		4	6		4	6

Tableau 25: Paramètres d'acquisition de l'ERM sur le fantôme et sur le volontaire sain.

2.6 Traitement et analyse des images

L'objectif du traitement des images d'onde est de reconstruire une cartographie d'élasticité du milieu étudié. De nombreux groupes convertissent leur mesure ondulatoire en une carte de module d'Young, en une carte de module de cisaillement, de l'amplitude du module complexe, ou de la partie réelle du module de Kelvin-Voigt, etc... Pour éviter cette confusion, nous nous intéresserons uniquement à la vitesse de propagation des ondes de cisaillement, qui est la mesure brute de l'élastographie. Cette vitesse est élevée dans les zones dures, et faibles dans les zones molles.

Les images des ondes ont été traitées par notre logiciel dédié (mreWaveInversion) développé au laboratoire LabTAU, en langage MatLab™, (Natick, MA, USA). Les ondes de compression ont été supprimées par l'application d'un filtre mathématique de l'opérateur rotationnel. Le vecteur rotationnel est constitué de trois composantes (verticale, horizontale et à travers le plan), chacune d'entre elles étant formée à partir de deux composantes du vecteur déplacement (horizonto-axiale (HZ), vertico-axiale (VZ) et vertico-horizontale (VH), respectivement). Nous utilisons ensuite l'algorithme LFE développé par la Mayo Clinic (logiciel MREwave) et l'appliquons à chaque composante du rotationnel. La vitesse de

propagation des ondes de cisaillement a été calculée pour chacune des trois directions : horizonto-axiale (HZ), vertico-axiale (VZ) et vertico-horizontale (VH).

Ensuite, les images de vitesse et de l'amplitude des ondes ont été importées au logiciel OsiriX (OsiriX™ MD, Pixmeo, Geneva, Switzerland) pour dessiner les régions d'intérêt (region of interest, ROI).

Sur le fantôme, les ROIs ont été dessinés sur les inclusions et le gel environnant. Les ROIs sur les inclusions ont de deux diamètres différents (figure 41) :

* les ROI_Inclusion dont le diamètre est de 20 mm (nommé Inclusion 1, Inclusion 2...). Ces ROI recouvrent la totalité du diamètre des grandes inclusions.

* les ROI_QuartLD (un quart-longueur d'onde).

En théorie, pour éviter la région transitionnelle décrite par Manduca dans la mesure, la ROI devrait être éloignée d'au moins une demi-longueur d'onde par rapport au bord de l'inclusion. Dans les inclusions dures, là où la longueur d'ondes est grande, cette zone « à éviter » devient importante. Même à 200 Hz, elle recouvre la quasi-totalité de l'inclusion 3, ne permettant une mesure « propre » que dans une petite région de 0.5 mm de diamètre (dénommée ROI_DemiLD dans le tableau 26). Dans l'inclusion 4, cette zone « à éviter » est encore plus grande, et recouvre intégralement l'inclusion. Les ROI_DemiLD ne peuvent donc être dessinées que sur l'inclusion 1 et 2 (plus molles que le gel environnant) et ne peuvent pas être dessinées dans les inclusions 3 et 4 (plus dures que le gel environnant).

	Longueur d'onde (mm)	Demi-longueur d'onde (mm)	Diamètre ROI_DemiLD (mm)	Diamètre ROI_QuartLD (mm)
Inclusion 1	8	4	12	16
Inclusion 2	11	5.5	9	14.5
Inclusion 3	19.5	9.75	0.5	10.25
Inclusion 4	26	13	<0	7

Tableau 26 : Diamètre des ROI_DemiLD et ROI_QuartLD pour chaque inclusion. Le diamètre des ROI_DemiLD est égal au diamètre de l'inclusion moins une longueur d'onde. Le diamètre des ROI_QuartLD est égal au diamètre de l'inclusion moins un demi-longueur d'onde. Dans l'inclusion 4 et 3, les ROI_DemiLD sont vide ou presque vide, respectivement.

Pour comparer la valeur de la partie centrale de l'inclusion aux données de constructeur sur toutes les inclusions, nous avons choisi de tracer des ROIs éloignés du bord d'un quart-longueur d'onde seulement (dénommés ROI_QuartLD). Le critère de Manduca (au moins une demi longueur d'onde) n'est pas satisfait, mais cette approche permet d'obtenir des mesures

même dans les inclusions les plus dures (tableau 26). La longueur d'onde étant différente dans chaque inclusion, le diamètre de ces ROI_QuartLD est donc variable. Ces ROIs sont grandes dans l'inclusion 1 (la plus molle) car un quart-longueur d'onde y est petit et au contraire, elles sont petites dans l'inclusion 4 (la plus dure) dans laquelle un quart-longueur d'onde est le plus grand. La vitesse des ondes mesurée à l'intérieur des ROIs_QuartLD devrait donc être plus proche des données du constructeur que celle mesurée dans les ROIs_Inclusion.

La valeur moyenne de l'amplitude et de la vitesse des ondes de chaque ROI sont prises en compte pour des analyses statistiques. Les vitesses des ondes dans les inclusions mesurées par l'élastographie IRM ont été comparées à celles données par le constructeur (tableau 27).



Figure 41: Deux types de ROI sur le fantôme: ROI_Inclusion (en jaune), et ROI_QuartLD (en vert). Les ROI_DemiLD (en rouge) sont exclues car elles ne peuvent pas dessinées sur l'inclusion 3 et 4.

Sur le volontaire sain, le tissu de la prostate a été décomposé en quatre zone d'intérêt : zone périphérique droite (ZP/D), zone périphérique gauche (ZP/G), zone de transition (ZT) et zone centrale (ZC) sur l'ensemble de la prostate de la base à l'apex (figure 42). Ensuite, la ZP/D et ZP/G ont été regroupés en ZP seule, et la ZT et ZC ont été regroupés en ZT seule.

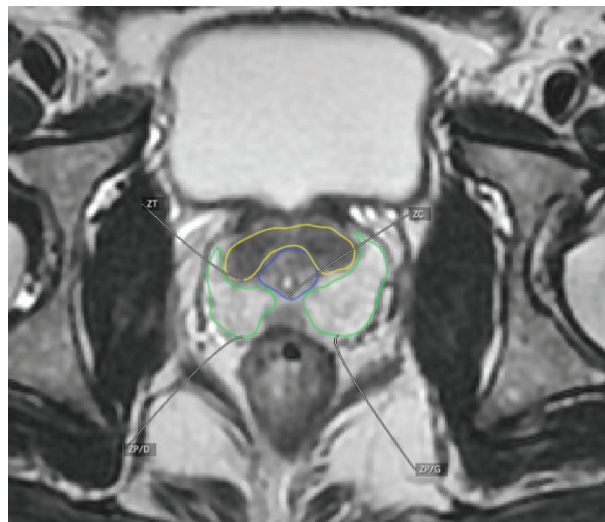


Figure 42: ROI de quatre zones sur la prostate de volontaire sain.

Le test de Student (t-test) a été utilisé pour évaluer la vitesse des ondes entre les inclusions et le gel du fantôme, l'amplitude des ondes entre les différentes parties de la prostate du volontaire et la vitesse des ondes entre les différentes zones de la prostate. La différence est considérée comme significative pour une valeur- p plus petite que 0,05. Les box-plots ont été affichés pour illustrer la différence entre la vitesse mesurée par ERM dans les inclusions et la vitesse donnée par le constructeur (lignes de référence) ainsi que la différence de l'amplitude et de la vitesse des ondes entre les différentes zones de la prostate.

Enfin, la carte d'élasticité de la prostate à 100 Hz et à 200 Hz a été reconstruite avec des échelles de couleur pour illustrer la différence d'élasticité entre la zone périphérique et la zone de transition.

3. Résultats

3.1 Résultats sur le fantôme :

3.1.1 Pour les ROIs_inclusions :

Le tableau 27 montre l'amplitude des ondes du gel et des 4 inclusions aux fréquences d'excitation de 100 Hz et de 200 Hz. On trouve une diminution importante de l'amplitude des ondes à la fréquence de 200 Hz par rapport à celle de 100 Hz.

	Inclusion 1	Inclusion 2	Gel	Inclusion 3	Inclusion 4
100 Hz	16,2±1,9	18,8±1,7	16,8±0,6	11,6±2,1	8,7±1,4
200 Hz	4,4±0,2	9,4±1,3	5,7±0,3	6,9±1,1	2,9±0,3

Tableau 27: Amplitude des ondes (μm) à 100 Hz et à 200 Hz d'excitation

Le tableau 28 montre la vitesse des ondes à 100 Hz et à 200 Hz (moyennée dans les trois directions) des ROI_Inclusion (20 mm de diamètre).

À 100 Hz, la différence de la vitesse entre le background et les inclusions 1 et 2 est très significative ($p < 0,0001$). Par contre, il n'y a pas de différence de la vitesse des ondes entre le gel et l'inclusion 3 ($p = 0,06$), ni avec l'inclusion 4 ($p = 0,2$).

À 200 Hz, la différence de la vitesse entre le gel et toutes les inclusions est très significative ($p < 0,0001$).

	Inclusion 1	Inclusion 2	Gel	Inclusion 3	Inclusion 4
100 Hz	1,78±0,15	1,97±0,17	2,55±0,08	2,44±0,16	2,67±0,29
200 Hz	1,9±0,05	2,08±0,05	2,62±0,04	2,73±0,07	3,17±0,17
Données constructeur	1,63	2,16	2,89	3,87	5,16

Tableau 28: Vitesse des ondes (m/s) à 100 Hz et à 200 Hz pour les ROI_Inclusion

Toutefois, par rapport aux valeurs déterminées par le constructeur, la vitesse des ondes mesurée par ERM est surestimée pour l'inclusion 1, sous-estimée pour l'inclusion 2, pour le gel, et surtout pour l'inclusion 3 et l'inclusion 4. (Figure 43).

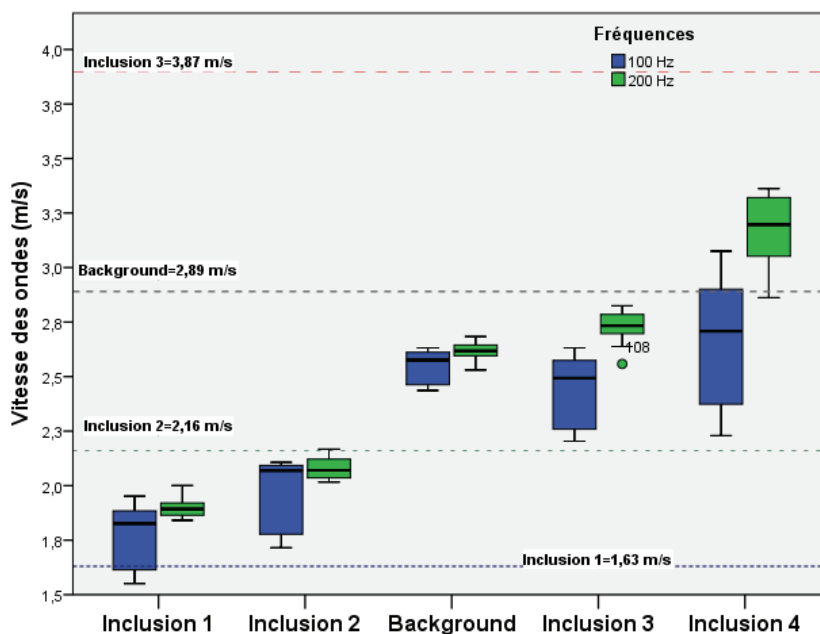


Figure 43: Vitesse des ondes mesurée sur le fantôme par rapport à celles de constructeur (ligne de référence) à 100 Hz et 200 Hz

La vitesse des ondes est plus proche des données de constructeur à 200 Hz qu'à 100 Hz pour le gel et pour les inclusions 2, 3 et 4.

3.1.2 Pour les ROIs_ QuartLD

Le tableau 29 montre la vitesse des ondes à 100 Hz et à 200 Hz pour les ROI_QuartLD :

	QuartLD 1	QuartLD 2	QuartLD 3	QuartLD 4
100 Hz	1,69±0,1	1,95±0,17	2,6±0,21	Non mesurable
200 Hz	1,8±0,05	2,02±0,05	2,92±0,06	3,64±0,18
Données de constructeur	1,63	2,16	3,87	5,16

Tableau 29: Vitesse des ondes (m/s) des ROI_QuartLD à 100 Hz et à 200 Hz.

À 100 Hz, il n'y a pas de différence significative ($p > 0,05$) de la vitesse des ondes entre des ROI_QuartLD et des ROI_Inclusion pour les inclusions 1 et 2 mais cette différence est significative pour l'inclusion 3 ($p = 0,016$)

À 200 Hz, la différence de vitesse des ondes entre les ROI_Inclusion et les ROI_QuartLD est très significative pour toutes les inclusions ($p < 0,0001$ pour les inclusions 1, 3, 4 et $p = 0,007$ pour l'inclusion 2).

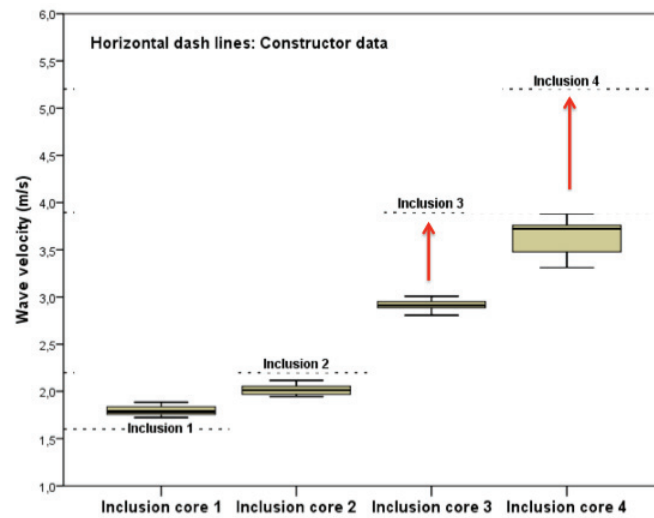


Figure 44: Vitesse des ondes des ROI_QuartLD et des ROI_Inclusion à 200 Hz, comparée aux données de constructeur.

La figure 44 montre qu'à 200 Hz, la vitesse des ondes mesurée dans les ROIs_QuartLD dans les deux inclusions molles (1 et 2) est proche des valeurs fournies par le constructeur. Par contre, cette valeur est sous-estimée dans les inclusions dures (3 et 4). Cette sous-estimation est liée à la faible résolution spatiale de la technique, la vitesse mesurée étant une valeur intermédiaire entre celle du gel environnant et celle de l'inclusion.

La figure 45 montre que la vitesse estimée varie graduellement entre le gel (plus mou) et l'inclusion 4 (plus dure) alors que la transition devrait être abrupte. Cette variation graduelle est à attribuer à la faible résolution spatiale de l'algorithme LFE. La figure 46 représente le contour des ROIs de la région transitionnelle. La ROI_QuartLD (en rouge) a été dessinée à distance d'un quart-longueur d'onde du bord de l'inclusion (en jaune). La région transitionnelle de l'inclusion a été dessinée en vert (entre le bord de l'inclusion en jaune et le bord de ROI_QuartLD en rouge) et celle du gel dessinée en bleu. En effet, la vitesse des ondes dans la région transitionnelle de l'inclusion a été progressivement changée lorsque les ondes se propagent du gel vers l'inclusion. Ce changement est conforme à celui décrit par Manduca et al. (figure 34) [169]. Plus la longueur d'onde est courte, plus la région transitionnelle est petite et plus la vitesse (ou l'élasticité) estimée est correcte.

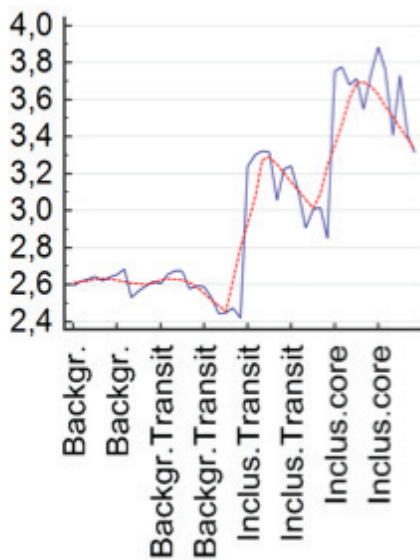


Figure 45: Changement de la vitesse (m/s) lorsque les ondes se propagent d'un milieu plus mou (background) vers un milieu plus dur (inclusion).

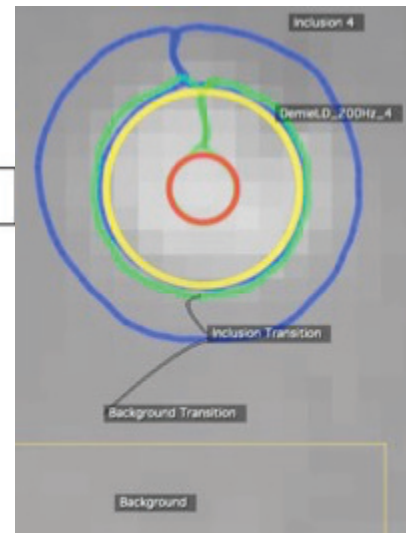


Figure 46: Des ROI_QuartLD dessinées en rouge, ROI de la région transitionnelle de l'inclusion en vert et du background en bleu.

3.2. Résultats sur le volontaire sain

Tableau 30 montre l'amplitude des ondes dans la prostate d'un volontaire sain à 100 Hz et à 200 Hz. On trouve dans ce tableau une diminution importante de l'amplitude des ondes à 200 Hz par rapport à 100 Hz.

	ZP/D	ZP/G	ZT	ZC
100 Hz	22±14	20±12	22±15	8±4
200 Hz	3,3±2,1	3,3±2,1	4,7±4,2	1,5±0,2

Tableau 30: Amplitude des ondes (μm) dans les différentes zones de la prostate à 100 Hz et à 200 Hz.

On trouve aussi dans ce tableau un grand écart type de l'amplitude des ondes. Le tableau 31 montre l'amplitude des ondes dans les différentes parties de la prostate. On trouve une diminution importante de l'amplitude des ondes dans l'apex (proche de la source) vers la

base (loin de la source) à cause de l'atténuation des ondes de cisaillement dans la glande dont la viscosité est probablement élevée. La différence de l'amplitude des ondes entre les parties base, moyenne et apex est très significative ($p < 0,0001$).

	Base	Moyenne	Apex
100 Hz	7,7±2,5	18,6±5,24	36,3±9,2
200 Hz	1,5±0,17	2,5±0,72	7,2±2,9

Tableau 31: Amplitude des ondes (μm) dans les différentes parties de la prostate à 100 Hz et à 200 Hz.

Le tableau 32 montre la vitesse des ondes à 100 Hz et à 200 Hz dans les différentes zones de la prostate. La vitesse des ondes est significativement plus élevée à 200 Hz qu'à 100 Hz ($p < 0,0001$). Il n'y a pas de différence de vitesse des ondes entre la ZP/D et la ZP/G ($p > 0,05$) ni à 100 Hz, ni à 200 Hz (répartition homogène droite/gauche).

	ZP/D	ZP/G	ZT	ZC
100 Hz	1,49±0,21	1,47±0,17	1,61±0,23	1,82±0,28
200 Hz	2,14±0,37	2,11±0,39	2,26±0,39	2,49±0,28

Tableau 32 : vitesse des ondes (m/s) dans les différentes zones de la prostate à 100 Hz et à 200 Hz

À 100 Hz, il y a une différence significative de la vitesse des ondes dans la ZP/D et la ZT ($p < 0,05$), dans la ZP/G et la ZT ($p < 0,01$), dans la ZP/D (ou ZP/G) et la ZC ($< 0,0001$) et enfin dans la ZT et la ZC ($p < 0,05$).

À 200 Hz, par contre, il n'y a pas de différence significative entre la vitesse des ondes de la ZP/D (ou ZP/G) et la ZT ($p > 0,05$), entre la vitesse de la ZT et la ZC ($p > 0,05$) mais la différence est significative entre la vitesse de la ZP/D (ou ZP/G) et la vitesse de la ZC ($p < 0,01$).

Si on regroupe la ZP/D et la ZP/G en ZP seule, la ZT et la ZC en ZT seule, la différence de la vitesse entre ZP et ZT est très significative à 100 Hz ($p < 0,0001$) mais aussi à 200 Hz ($p < 0,01$) (figure 47).

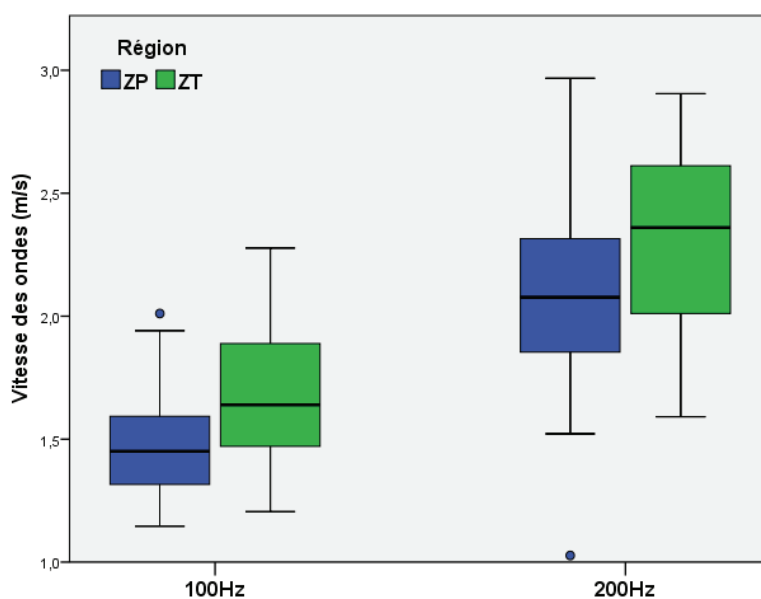


Figure 47: Comparaison de vitesse des ondes entre ZP et ZT à 100 Hz et à 200 Hz.

La figure 48 montre l'image d'élasticité de la prostate à 100 Hz (à droite) et l'image en T2w correspondante (à gauche), respectivement. On trouve ici un bon contraste en élastographie entre la zone de transition et la zone périphérique de la prostate. Sur l'échelle des couleurs, la zone de transition est significativement plus dure que la zone périphérique.

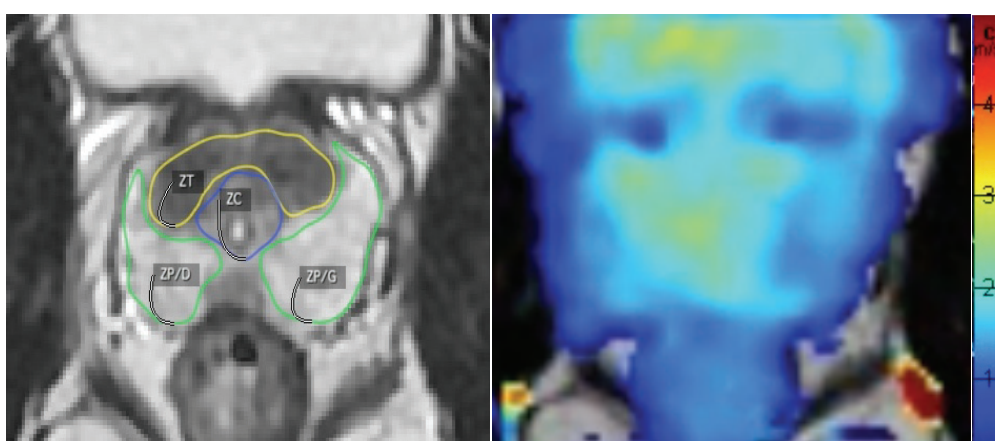


Figure 48: Image d'élasticité de la prostate à 100 Hz

4. Discussion

L'élastographie IRM de la prostate rencontre encore des difficultés en application clinique liée d'une part à la petite taille et à la location profonde de la glande mais d'autre part à sa viscosité. La première étude sur l'application clinique de l'élastographie IRM de la prostate remonte à 2004 [180] mais par la suite, peu d'études ont été publiées sur cette application [181-182]. Sahebjavaher et al. ont appliqué cette technique pour évaluer l'élasticité de la prostate sur les volontaires sains et les patients mais dans ces études, la fréquence d'excitation reste modeste (45 à 70 Hz) [183, 184, 185]. Notre étude montre que, par l'analyse sur le fantôme, avec la fréquence d'excitation actuelle, l'élastographie IRM n'atteint pas encore la vraie valeur de l'élasticité du tissu. En raison du changement progressive de la vitesse des ondes dans la région transitionnelle qui est déterminée par la distance d'une longueur d'onde, plus la fréquence d'excitation est basse, plus la distance de cette région est grande, et plus la perte de contraste entre deux tissus d'élasticité différente est importante. En conséquence, l'excitation par une haute fréquence joue un rôle crucial pour bien évaluer les propriétés mécaniques du tissu. Dans notre étude, l'application à la fréquence d'excitation de 200 Hz avec la mesure de la partie centrale de l'inclusion (ROI_QuartLD) permet de s'approcher de vraie valeur de la vitesse des ondes dans l'inclusion par rapport à la mesure dans la totalité de l'inclusion (ROI_inclusion).

Une carte de déplacement (amplitude et la vitesse des ondes) à la fréquence d'excitation de 100 Hz et à 200 Hz sur la prostate de volontaire sain a été obtenue dans notre étude. Ces fréquences d'excitation sont jusqu'à 3 fois plus élevées que celles de la littérature (45 et 70 Hz). L'approche trans-périnéale nous fournit des amplitudes des ondes satisfaisantes dans la prostate à 100 Hz, surtout dans les parties apex et moyenne de la glande. Cela donne une discrimination très significative entre la ZP/D (ou ZP/G) et la ZT. En théorie, si la fréquence d'excitation augmente à 200 Hz, la discrimination entre la ZP et la ZT sera meilleure qu'à 100 Hz. Mais dans notre expérience, la différence de la vitesse des ondes entre la ZP/D (ou la ZP/G) et la ZT n'est pas significative à 200 Hz. Celle-ci est très probablement liée aux faibles amplitudes des ondes à 200 Hz, surtout dans la base de la prostate (autour de 1,5 μm). En raison de viscosité de la glande, l'amplitude des ondes a été gravement diminuée à 200 Hz par rapport à 100 Hz, et de l'apex vers la base de la prostate et en conséquence, les vitesses des ondes étaient mal-évaluées. Mais si on regroupe la zone de transition et la zone centrale (dont le repère anatomique n'est pas toujours clair à déterminer) en zone de transition seule, la différence de la vitesse entre la zone périphérique et la zone de transition est significativement remarquable à 200 Hz ($p < 0,01$).

Malgré cette différence significative de la vitesse des ondes entre la ZP et ZT à 100 Hz (moins à 200 Hz), la vraie valeur de la vitesse des ondes de cisaillement est encore loin d'être

atteinte en raison de l'effet transitionnelle entre les deux zones ZP et ZT d'élasticité différente. En effet, si la vitesse des ondes est de 1,5 m/s à 100 Hz, la distance de la région transitionnelle où la vitesse est sous-estimée est de 7,5 mm (un demi-longueur d'onde à 100 Hz). Cette distance peut être égale à une moitié de l'épaisseur de la zone périphérique chez les volontaires sains.

Notre étude a des limites. La première limite est liée à la puissance du vibreur piézoélectrique. Dans l'expérience sur le volontaire sain, nous avons utilisé la puissance maximale du vibreur, mais l'amplitude des ondes dans la prostate à 200 Hz est encore trop faible, surtout dans la partie base éloignée de la source. Celui-ci induit probablement une perte de contraste de la vitesse des ondes entre les différentes zones de la prostate. Dans l'avenir, nous devons utiliser le vibreur plus puissant en espérant que l'amplitude des ondes sera suffisante pour atteindre la partie la plus éloignée de la prostate en haute fréquence d'excitation. La deuxième limite est liée au nombre de volontaires évalué. Nous avons appliqué cette technique sur deux volontaires. À ce jour, seules les données du 1^{ère} volontaire ont été traitées. Dans l'avenir, nous devons évaluer cette technique sur un plus grand nombre de volontaires. Si les résultats étaient concluants, on pourrait appliquer sur un grand nombre de patients en espérant un diagnostic plus précoce des cancers de la prostate qui entrainerait une amélioration des décisions thérapeutiques grâce à une meilleure évaluation de la position et du volume des cancers.

D'autres solutions sont envisagées et pourront être testées. On peut utiliser plusieurs vibreurs, disposés à des endroits différents, pour délivrer des ondes de cisaillement aux différentes parties de la prostate, en particulier à la base où l'amplitude des ondes est aujourd'hui encore trop faible.

V. Conclusions:

L'objectif de cette thèse est de développer et d'évaluer les paramètres quantitatifs de l'IRM pour trouver un modèle multiparamétrique qui satisfasse deux conditions : il doit (i) discriminer les cancers de la prostate de score de Gleason ≥ 7 parmi les lésions suspectes en IRM multiparamétrique, et (ii) être robuste d'une machine à l'autre. Notre première étude sur le T2 quantitatif montre que les valeurs de T2 sont similaires pour tous les types de tissu de la prostate sur deux IRM de constructeur différent avec des protocoles d'acquisition non-standardisés. Nous avons aussi observé que la valeur de T2 est un prédicteur des cancers de GS ≥ 7 à 3 T. Malheureusement, sa performance est relativement faible, donc le T2 ne peut pas être un paramètre indépendant pour faire un tel diagnostic. Plusieurs études dans la littérature montrent que l'ADC présente la meilleure performance de discrimination des cancers de GS ≥ 7 parmi les paramètres quantitatifs de l'IRM. Mais sa grande variation inter-patient et inter-machine rend la standardisation du diagnostic difficile. De plus, l'ADC est fortement corrélé avec le T2 donc leur combinaison pour un modèle multiparamétrique n'améliore pas la performance discriminante des cancers de score de Gleason ≥ 7 . Ce problème nous a forcé à chercher d'autres modèles multiparamétriques quantitatifs.

Notre deuxième étude sur les paramètres quantitatifs de l'IRM montre que le modèle multiparamétrique utilisant le 10^{ème} centile de l'ADC associé au *Time-to-Peak* après l'injection de produit de contraste est très prometteur pour discriminer des cancers de GS ≥ 7 dans la ZP. Ces résultats sont robustes et les performances sont similaires sur deux jeux de données obtenues sur des machines d'IRM de constructeur différent. Donc, le modèle multiparamétrique du 10^{ème} centile de l'ADC associé au *Time-to-Peak* satisfait les deux conditions énoncées dans l'objectif de cette thèse. Néanmoins, la sensibilité de ce modèle reste 95%, soit encore 5% des cancers agressifs pourtant considérés comme suspects en IRM par les radiologues, qui ne sont pas détectés par le modèle. En plus, le nombre de cancers agressifs non suspecté par le radiologue est plus important que celui classé incorrectement par le modèle. Il est donc important d'ajouter une nouvelle modalité qui fait émerger des lésions non détectables par IRM mp conventionnelle (T2w, Dw, DCE).

Classiquement, le toucher rectal est un examen fondamental pour détecter le cancer de la prostate par sa dureté. L'élastographie fournit les informations sur la propriété mécanique du tissu (palpation par imagerie). Nous supposons que le paramètre quantitatif d'élasticité de la prostate en IRM pourrait apporter des informations supplémentaires indépendantes aux autres propriétés du tissu. Cependant, l'élastographie IRM de la prostate est encore en cours de développement, et un des principaux challenges est d'obtenir des ondes d'amplitude

suffisante dans la totalité de la glande, de préférence à haute fréquence et par voie extracorporelle. Notre troisième étude montre que les images d'élasticité de la prostate en entier ont été obtenues à 100 Hz et à 200 Hz par voie extracorporelle. Le contraste entre la zone périphérique et la zone de transition est bien visible à ces fréquences d'excitation. A terme, la mesure d'élasticité fournira un nouveau paramètre quantitatif, qui pourra être intégré à l'examen multi-modalité quantitatif que nous avons développé.

VI. Bibliographies

1. Magnetic Resonance Imaging for the Detection, Localization and Characterization of Prostate Cancer: Recommendations from a European Consensus Meeting; Louise Dickinson, Hashim U. Ahmed, Jelle O. Barentsz et al. *European Urology*. Apr 2011, 59(4): 477-494;
2. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Synthèse Etude collaborative: Réseau Francim, Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut de veille sanitaire (InVS), Institut national du cancer (INCa).
3. Global cancer statistics AhmedinJemal, Freddie Bray, Melissa M. Center, et al. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61: 69-90
4. Pronostic value of the Gleason score in prostate cancer. L. Egevad, T. Granfors, L. Karlberg et al. *BJU international* Apr 2002; 89(6): 538-542
5. Gleason grading and pronostic factors in carcinoma of the prostate Peter A. Humphrey; *Mod. Pathol.* Mar 2004; 17(3): 292-306.
6. Prognostic factors in prostate cancer; A Buhmeida, S Pyrhönen, M Laato et al. *Diagn Pathol*; 2006; 1: 4;
7. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. D. F. Gleason; *Human Pathology* Mar 1992; 23(3): 273-279
8. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Jonathan I. Epstein, William C. Allsbrook, Mahul B. Amin et al. ISUP Grading Committee; *Am. J. Surg. Pathol*; Sep 2005; 29(9): 1228-1242
9. Multifeature prostate cancer Diagnosis and Gleason Grading of Histological Images; Ali Tabesh, Mikhail Teverovskiy, Ho-Yuen Pang, et al. *IEEE Trans Med Imaging*; Oct 2007; 26(10): 1366-1378
10. <http://middlesexhospital.org/our-services/hospital-services/cancer-center/cancer-programs-and-services/comprehensive-prostate-program/stage-and-grade>
11. <https://cancerstaging.org/references/tools/quickreferences/Documents/ProstateSmall.pdf>
12. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. *JUrol* 2008 Apr; 179(4): 1354-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289596>

13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in Oncology. Prostate Cancer, version I.2014. NCCN.org [Access date March 2014]
14. Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco J Urol 2005 Jun; 173(6): 1938-42. Erratum in: J Urol 2006 Jun; 175(6): 2369.
15. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Heidenreich A1, Bastian PJ, Bellmunt et al. J, Eur Urol 2014 Jan; 65(1): 124-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24207135>
16. Guidelines prostate cancer 2014. http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf
17. ESUR prostate MR guidelines 2012; Jelle O. Barentsz, Jonathan Richenberg, Richard Clements et al; Eur Radiol; Apr 2012; 22(4): 746-757
18. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomised Study of Screening for Prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90 (23): 1817-1823
19. Comparison of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in Early Detection of Prostate Cancer; Ivan Karner Josip Galić; Collegium antropologicum; 2003 27(Suppl 1): 61-6
20. Early detection of prostate cancer in 2007; part 1: PSA and PSA kinetic; Fritz H. Schröder, H. Ballentine Carter, Tineke Wolters et al. Eur. Urol. Mar 2008; 53(3): 468-477.
21. Gleason 6 Prostate Cancer: Translating Biology Into Population Health. Eggener SE, Badani K, Barocas DA, et al. J Urol. 2015
22. Should men with Serum Prostate –Specific Antigen ≤ 4 ng/ ml and normal Digital Rectal Examination Undergo a Prostate Biopsy? Pietro Pepe, Paolo Panella, Letterio D&rsquo et al; Oncology 2006; Oncology (2): 81-89;
23. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $= 4.0$ ng per milliliter. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. N Engl J Med 2004 May 27; 350(22): 2239-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>
24. Prostate Biopsy Grading Errors: A Sampling Problem? C. R. King, J. P. Long; Int. J. Cancer Dec 20, 2000; 90(6): 326-330.

25. Prostate biopsy: who, how and when. An update. Bob Djavan, Shirin Milani, Mesut Remzi; *The Canadian Journal of Urology* Feb 2005; 12(Suppl 1): 44-48; discussion 99-100
26. When to biopsy and when to stop biopsying; Bob Djavan, Mesut Remzi, Michael Marberger; *Urol. Clin. North Am.* May 2003; 30(2): 253-262, viii
27. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radicalprostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. M. Noguchi, T. A. Stamey, J. E. McNeal et al; *J Urol* 2001; 166(1): 104-109; discussion 109-110
28. Saturation biopsies for prostate cancer: current uses and future prospects. Delongchamps NB, Haas GP. *Nat Rev Urol* Dec 2009; 6(12): 645-652.
29. Saturation biopsy of the prostate: why saturation does not saturate. Giannarini G, Autorino R, di Lorenzo G. *Eur Urol* 2009; 56:619-621.
30. Reassessing the diagnostic yield of saturation biopsy of the prostate. Ashley RA, Inman BA, Routh JC et al. *Eur Urol* 2008; 53:976-981.
31. Researchers look to MRI and biomarkers to help improve detection of aggressive prostate cancers. Rita Rubin; *JAMA* Feb 17, 2015;313(7):654-656.
32. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:1471-1480.
33. Challenges in Clinical Prostate Cancer: Role of Imaging; Gary J. Kelloff, Peter Choyke, Donald S. Coffey; *AJR. American journal of roentgenology.* Jun 2009; 192(6): 1455-1470;
34. MRI of the Prostate: Clinical Relevance and Emerging Applications; Yousef Mazaheri, Amita Shukla-Dave, Ada Muellner et al. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* Février 1, 2011; 33(2): 258-274;
35. Role of MRI in prostate cancer detection; Amita Shukla-Dave, Hedvig Hricak; *NMR in biomedicine.* Jan 2014; 27(1): 16-24.
36. Prostate Cancer: Value of Multiparametric MR Imaging at 3 T for detection- Histopathologic Correlation; Baris Turkbey, Peter A. Pinto, Haresh Mani et al. *Radiology.* Apr 2010; 255(1): 89-99.
37. Prostate Cancer: Multiparametric MR Imaging for Detection, Localization, and Staging. Caroline M. A. Hoeks, Jelle O. Barentsz, Thomas Hambroek et al. *Radiology.* Oct 2011; 261(1): 46-66.
38. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2 weighted, dynamic contrast-enhanced and

- diffusion-weighted imaging; Nicolas Barry Delongchamps, Mathieu Rouanne, Thierry Flam et al. *BJU international*; 107(9): 1411-1418.
39. Prostate cancer localization with dynamic contrast enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic Imaging. Jurgen J. Fütterer, Stijn W. T. P. J. Heijmink, Tom W. J. Scheenen et al. *Radiology* Nov 2006; 241(2): 449-458.
 40. Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2 weighted and dynamic contrast enhanced imaging. Chan Kyo Kim, Byung Kwan Park, Bohyun Kim. *J Comput Assist Tomogr.* 2006 Jan-Feb; 30(1): 7-11.
 41. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer; Masoom A. Haider, Theodorus H. van der Kwast, Jeff Tanguay et al. *AJR. American journal of roentgenology.* Aug 2007; 189(2): 323-328.
 42. Multiparametric MRI for Prostate cancer Localization in Correlation to whole mounts histopathology. Sofie Isebaert, Laura Van den Bergh, Karin Haustermans et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* Jun 2013; 37(6): 1392-1401.
 43. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. Liang Wang, Yousef Mazaheri, Jingbo Zhang et al. *Radiology* Jan 2008; 246(1): 168-176.
 44. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. Flavie Bratan, Emilie Niaf, Christelle Melodelima et al. *European Radiology.* Jul 2013; 23(7): 2019-2029.
 45. Multiparametric MRI for prostate cancer: seeing is believing. Warlick CA. *Cancer.* 2014;120(18):2806-9.
 46. Prostate Cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy--Prospective Multicenter Study. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. *Radiology.* 2013;268(2):461-9.
 47. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, et al. *World J Urol.* 2014;32(4):847-58.
 48. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. *Eur Urol.* 2015.

49. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. *Eur Urol*. 2015;67(4):627-36.
50. Practical medical applications of quantitative MR relaxometry. Hai-Ling Margaret Cheng, Nikola Stikov, Nilesh R. Ghugre et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Oct 2012; 36(4): 805-824.
51. Prostate cancer Localization Using Multiparametric MR Imaging: Comparison of Prostate Imaging reporting and Data System (PI-RADS) and Likert Scales. Andrew B. Rosenkrantz, Sooah Kim, Ruth P. Lim et al. *Radiology*. Nov 2013; 269(2): 482-492.
52. Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: Comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. Tiphaine Vaché, Flavie Bratan, Florence Mège-Lechevallier et al. *Radiology*. Aug 2014; 272(2): 446-455.
53. PI-RADS Classification: Structured Reporting for MRI of the prostate. M. Röthke, D. Blondin, H.-P. Schlemmer et al. *Rofo*. Mar 2013; 185(3): 253-261.
54. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. Timur H. Kuru, Matthias C. Roethke, Philip Rieker et al. *BJU international*. Dec 2013; 112(8): 1080-1087.
55. Scoring system Used for the Interpretation and Reporting of multiparametric MRI for Prostate Cancer Detection, Localization and Characterization: Could Standardization Lead to Improved Utilization of Imaging within the Diagnostic Pathway? Louise Dickinson, Hashim U. Ahmed, Clare Allen et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Jan 2013; 37(1): 48-58.
56. Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. M. C. Roethke, T. H. Kuru, S. Schultze et al. *European Radiology*. Feb 2014; 24(2): 344-352.
57. Prostate cancer: computer-aided diagnosis with multiparametric 3 T MR Imaging-effect on observer performance. Thomas Hambrock, Pieter C. Vos, Christina A. Hulsbergen-van de Kaa et al. *Radiology*. Feb 2013; 266(2): 521-530.
58. Computed-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI. Emilie Niaf, Olivier Rouvière, Florence Mège-Lechevallier et al. *Physics in Medicine and Biology*. Jun 21, 2012; 57(12): 3833-3851.
59. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance; <http://rsna.org/QIBA.aspx>

60. Quantitative magnetic resonance imaging of magnetization transfer and T2 relaxation in human white matter pathology. Ives Levesque. 2009.
http://digitool.library.mcgill.ca/R/?func=dbin-jump-full&object_id=66751&local_base=GEN01-MCG02
61. Quantitative MRI of the Spinal Cord. Julien Cohen-Adad, Claudia Wheeler-Kingshott. Academic Press. March 2014; ISBN: 978-0-12-396973-6
62. Magnetization transfer imaging provides a quantitative measure of chondrogenic differentiation and tissue development. Weiguo Li, Liu Hong, Liping Hu et al. Tissue Engineering. Part C, Methods. Dec 2010; 16(6): 1407-1415.
63. Quantitative MR imaging: physical principles and sequence design in abdominal imaging. Bhavya Shah, Stephan W. Anderson, Jonathan Scalera et al. Radiographics. 2011 May-Jun; 31(3): 867-880.
64. Proton MR T2 Maps correlate with the Citrate Concentration in the Prostate. G. P. Liney, M. Lowry, L. W. Turnbull et al. NMR in biomedicine. Apr 1996; 9(2): 59-64.
65. In vivo Quantification of citrate concentration and water relaxation time of the pathologic prostate gland using ¹H MRS and MRI. G. P. Liney, L. W. Turnbull, M. Lowry et al. Magnetic Resonance Imaging. 1997; 15(10): 1177-1186.
66. Comparison of Quantitative T2 Mapping and Diffusion-Weighted Imaging in the Normal and Pathologic Prostate. P. Gibbs, D. J. Tozer, G. P. Liney et al. Magnetic Resonance in Medicine. Dec 2001; 46(6): 1054-1058.
67. Prostate cancer discrimination in the peripheral zone with a reduced field-of-view T2-mapping MRI sequence. Fernando I. Yamauchi, Tobias Penzkofer, Andriy Fedorov et al. Magnetic Resonance Imaging. Jun 2015; 33(5): 525-530.
68. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. Peter Gibbs, Gary P. Liney, Martin D. Pickles et al. Investigative Radiology. Sep 2009; 44(9): 572-576.
69. Characterization of prostate cancer using T2 mapping at 3T: A multi-scanner study. A. Hoang Dinh, R. Souchon, C. Melodelima et al. Diagnostic and Interventional Imaging. Apr 2015; 96(4): 365-372.
70. Carr-Purcell-Meiboom-Gill imaging of prostate cancer: quantitative T2 values for cancer discrimination. Joseph R. Roebuck, Steven J. Haker, Dimitris Mitsouras et al. Magnetic Resonance Imaging. May 2009; 27(4): 497-502.
71. Intermixed Normal Tissue within Prostate Cancer: Effect on MR Imaging Measurements of Apparent Diffusion Coefficient and T2—Sparse versus Dense

- Cancers. Deanna L. Langer, Theodorus H. van der Kwast, Andrew J. Evans et al. *Radiology*. Dec 2008; 249(3): 900-908.
72. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. Deanna L. Langer, Theodorus H. van der Kwast, Andrew J. Evans et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Aug 2009; 30(2): 327-334.
 73. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features.] Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, et al. *Radiology*. 2010;255(2):485-94.
 74. Clinical prostate T2 quantification using magnetization-prepared spiral imaging. Warren D. Foltz, Supriya Chopra, Peter Chung et al. *Magnetic Resonance in Medicine*. Oct 2010; 64(4): 1155-1161.
 75. Accelerated T2 mapping for characterization of prostate cancer. Wei Liu, Baris Turkbey, Julien S en egas et al. *Magnetic Resonance in Medicine*. May 2011; 65(5): 1400-1406.
 76. Fast T2 relaxometry with an accelerated multi-echo spin-echo sequence. Julien S en egas, Wei Liu, Hannes Dahnke et al. *NMR in biomedicine*; 23(8): 958-967.
 77. T2 relaxometry with indirect echo compensation from highly undersampled data. Chuan Huang, Ali Bilgin, Tomoe Barr et al. *Magnetic Resonance in Medicine*. Octobre 1, 2013;70(4): 1026-1037.
 78. Transverse relaxometry with stimulated echo compensation. R. Marc Lebel, Alan H. Wilman. *Magnetic Resonance in Medicine*. Oct 2010; 64(4): 1005-1014.
 79. Transverse relaxometry with reduced echo train lengths via stimulated echo compensation. Md Nasir Uddin, R. Marc Lebel, Alan H. Wilman. *Magnetic Resonance in Medicine*. Nov 2013; 70(5): 1340-1346.
 80. Applications of stimulated echo correction to multicomponent T2 analysis. Thomas Prasloski, Burkhard M adler, Qing-San Xiang et al. *Magnetic Resonance in Medicine*. Jun 2012; 67(6): 1803-1814.
 81. Closed-form solution for T2 mapping with nonideal refocusing of slice selective CPMG sequences. Andreas Petrovic, Eva Scheurer, Rudolf Stollberger. *Magnetic Resonance in Medicine*. Feb 2015; 73(2): 818-827.
 82. Rapid and accurate T2 mapping from multi-spin-echo data using Bloch-simulation-based reconstruction. Noam Ben-Eliezer, Daniel K. Sodickson, Kai Tobias Block. *Magnetic Resonance in Medicine*. F evrier 1, 2015; 73(2): 809-817.

83. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. E. O. Stejskal, J. E. Tanner. *The Journal of Chemical Physics*. 1965/01/01; 42(1): 288-292.
84. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Roland Bammer. *European Journal of Radiology*. Mar 2003; 45(3): 169-184.
85. An exploration into diffusion tensor imaging in the bovineocular lens. Paul J. Donaldson. *Frontiers in Physiology*. 2013; 4:33.
86. Confrontation anatomo-radiologique entre IRM prostatique et pièces de prostatectomie. S. Brunelle, M. Marcy, A. Ruocco. *JFR* 2009.
87. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. Chan Kyo Kim, Byung Kwan Park, Bohyun Kim. *AJR. American journal of roentgenology*. Jun 2010; 194(6): 1461-1469.
88. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ et al. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):W316-22.
89. Apparent diffusion coefficient: Prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region. Jeoung Hyun Kim, Jeong Kon Kim, Bum-Woo Park et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Nov 2008; 28(5): 1173-1179.
90. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. Tsutomu Tamada, Teruki Sone, Yoshimasa Jo et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Sep 2008; 28(3): 720-726.
91. Assessment of aggressiveness of prostate cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. Sadhna Verma, Arumugam Rajesh, Humberto Morales et al. *AJR. American journal of roentgenology*. Feb 2011.
92. Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? Yasushi Itou, Katsuyuki Nakanishi, Yoshifumi Narumi et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Jan 2011; 33(1): 167-172.
93. Apparent diffusion coefficient value as a biomarker reflecting morphological and biological features of prostate cancer. Hyeyeol Bae, Soichiro Yoshida, Yoh Matsuoka et al. *International Urology and Nephrology*. Mar 2014; 46(3): 555-561.

94. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. Bashar Zelhof, Martin Pickles, Gary Liney et al. *BJU international*. Apr 2009; 103(7): 883-888.
95. Relationship between Apparent Diffusion Coefficients at 3.0-T MR Imaging and Gleason Grade in Peripheral Zone Prostate Cancer. Thomas Hambroek, Diederik M. Somford, Henkjan J. Huisman et al. *Radiology*. Mai 1, 2011; 259(2): 453-461.
96. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? Baris Turkbey, Vijay P. Shah, Yuxi Pang et al. *Radiology*. Feb 2011; 258(2): 488-495.
97. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. N. M. deSouza, S. F. Riches, N. J. Vanas et al. *Clinical Radiology*. Jul 2008; 63(7): 774-782.
98. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer. Tsutomu Tamada, Teruki Sone, Yoshimasa Jo et al. *NMR in biomedicine*. Jan 2014; 27(1): 25-38.
99. Interpatient variation in normal peripheral zone apparent diffusion coefficient: effect on the prediction of prostate cancer aggressiveness. Geert J. S. Litjens, Thomas Hambroek, Christina Hulsbergen-van de Kaa et al. *Radiology*. Oct 2012; 265(1): 260-266.
100. Demonstration of nonlinearity bias in the measurement of the apparent diffusion coefficient in multicenter trials. Dariya I. Malyarenko, David Newitt, Lisa J Wilmes et al. *Magn Reson Med*. May 2, 2015; 10.1002/mrm.25754
101. Apparent diffusion coefficient for prostate cancer imaging: impact of B values. Yahui Peng, Yulei Jiang, Tatjana Antic et al. *AJR. American journal of roentgenology*. Mar 2014; 202(3): W247-253.
102. Diagnostic value of ADC in patients with prostate cancer: influence of the choice of b values. Gregor Thörmer, Josephin Otto, Martin Reiss-Zimmermann et al. *European Radiology*. Aug 2012; 22(8): 1820-1828.
103. Intravoxel incoherent motion MR imaging for prostate cancer: an evaluation of perfusion fraction and diffusion coefficient derived from different b-value combinations. Pang Y, Turkbey B, Bernardo M, et al. *Magn Reson Med*. 2013;69(2):553-62.
104. Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: value of fast and slow diffusion components. Giles SL, Morgan VA, Riches SF et al. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):586-91.
105. DWI of Prostate Cancer: Optimal b-Value in Clinical Practice. Guglielmo Manenti, Marco Nezzo, Fabrizio Chegai et al. *Prostate Cancer*. 2014; 868269.

106. High and ultra-high b-value diffusion-weighted imaging in prostate cancer: a quantitative analysis. Axel Wetter, Felix Nensa, Christine Lipponer et al. *Acta Radiol.* Aug 28, 2014; DOI: 10.1177/0284185114547900.
107. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². Chan Kyo Kim, Byung Kwan Park, Bohyun Kim. *AJR. American journal of roentgenology.* Jan 2010; 194(1): W33-37.
108. Diffusion-weighted imaging of the prostate: Comparison of b1000 and b2000 image sets for index lesion detection. Andrew B. Rosenkrantz, Nicole Hindman, Ruth P. Lim et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* Sep 2013; 38(3): 694-700.
109. Ultra-high b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer with 3-T MRI. Yoshiko Ueno, Kazuhiro Kitajima, Kazuro Sugimura et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* Jul 2013; 38(1): 154-160.
110. High b value (2,000 s/mm²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3 Tesla: comparison with 1,000 s/mm² for tumor conspicuity and discrimination of aggressiveness. Tsutomu Tamada, Naoki Kanomata, Teruki Sone et al. *PloS One.* 2014; 9(5): e96619.
111. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm²) and standard high b-value (1000 s/mm²). Kazuhiro Kitajima, Satoru Takahashi, Yoshiko Ueno et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* Jul 2012; 36(1): 198-205.
112. Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true Gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostate cancer? Kazuhiro Kitajima, Satoru Takahashi, Yoshiko Ueno et al. *European Journal of Radiology.* Aug 2013; 82(8): 1219-1226.
113. Comparison of apparent diffusion coefficient calculation between two-point and multipoint B value analyses in prostate cancer and benign prostate tissue at 3 T: preliminary experience. Sung Yoon Park, Chan Kyo Kim, Byung Kwan Park et al. *AJR. American journal of roentgenology.* Sep 2014; 203(3): W287-294.
114. Functional MR imaging of prostate cancer. Young Jun Choi, Jeong Kon Kim, Namkug Kim et al. *Radiographics.* 2007 Jan-Feb; 27(1): 63-75; discussion 75-77.

115. Estimating Kinetic Parameters from DCE T1-weighted MRI: Standardized Quantities & Symbols. Kyung Sung, PhD 07/30/2010 MRSRL/RSL Journal Club. Stanford University
http://mrsrl.stanford.edu/www/studygroup/presentations/DCE_MRI.pdf
116. Practical Dynamic Contrast Enhanced MRI in Small Animal Models of Cancer: Data Acquisition, Data Analysis, and Interpretation. Stephanie L. Barnes, Jennifer G. Whisenant, Mary E. Loveless et al. *Pharmaceutics*. 2012-09-19; 4(3): 442-478.
117. Overview of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Prostate Cancer Diagnosis and Management. Sadhna Verma, Baris Turkbey, Naira Muradyan et al. *AJR. American journal of roentgenology*. Jun 2012; 198(6): 1277-1288.
118. Molecular imaging of tumor blood vessels in prostate cancer. Derya Tilki, Michael Seitz, Bernhard B. Singer et al. *Anticancer Research*. May 2009; 29(5): 1823-1829.
119. <http://mvpprograms.com/help/mvpstats/distributions/SkewnessKurtosis>
120. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. M. K. Brawer, R. E. Deering, M. Brown et al. *Cancer*. Feb 1, 1994; 73(3): 678-687.
121. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Peter L. Choyke, Andrew J. Dwyer, Michael V. Knopp. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. May 2003; 17(5): 509-520.
122. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. Iclal Ocak, Marcelino Bernardo, Greg Metzger et al. *American journal of roentgenology*. Oct 2007; 189(4): 849.
123. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. Tobias Franiel, Bernd Hamm, Hedvig Hricak. *European Radiology*. Mar 2011; 21(3): 616-626.
124. Practical considerations in T1 mapping of prostate for dynamic contrast enhancement pharmacokinetic analyses. Fiona M. Fennessy, Andriy Fedorov, Sandeep N. Gupta et al. *Magnetic Resonance Imaging*. Nov 2012; 30(9): 1224-1233.
125. Quantitative pharmacokinetic analysis of prostate cancer DCE-MRI at 3T: Comparison of two arterial input functions on cancer detection with digitized whole mount histopathological validation. Fiona M. Fennessy, Andriy Fedorov, Tobias Penzkofer et al. *Magnetic Resonance Imaging*. Feb 14, 2015; 10.1016/j.mri.2015.02.008.

126. Arterial input functions determined from MR signal magnitude and phase for quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in the human pelvis. Greg O. Cron, Claire Footitt, Thomas E. Yankeelov et al. *Magnetic Resonance in Medicine*. Aug 2011; 66(2): 498-504.
127. Investigation and optimization of parameter accuracy in dynamic contrast-enhanced MRI. Hai-Ling Margaret Cheng. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Sep 2008; 28(3): 736-743.
128. In vivo quantification of contrast agent concentration using the induced magnetic field for time-resolved arterial input function measurement with MRI. Ludovic de Rochefort, Thanh Nguyen, Ryan Brown et al. *Medical Physics*. Dec 2008; 35(12): 5328-5339.
129. A comparison of two methods for estimating DCE-MRI parameters via individual and cohort based AIFs in prostate cancer: a step towards practical implementation. Andriy Fedorov, Jacob Fluckiger, Gregory D. Ayers et al. *Magnetic Resonance Imaging*. May 2014; 32(4): 321-329.
130. Models and methods for analyzing DCE-MRI: a review. Fahmi Khalifa, Ahmed Soliman, Ayman El-Baz et al. *Medical Physics*. 2014/12/01; 41(12): 124301.
131. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. P. S. Tofts, G. Brix, D. L. Buckley et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Sep 1999; 10(3): 223-232.
132. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis. Susan M. Galbraith, Martin A. Lodge, N. Jane Taylor et al. *NMR in biomedicine*. Apr 2002; 15(2): 132-142.
133. Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies. Caleb Roberts, Basma Issa, Andrew Stone et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Apr 2006; 23(4): 554-563.
134. Prostate Cancer Detection on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Computer-Aided Diagnosis Versus Single Perfusion Parameter Maps. Yu Sub Sung, Heon-Ju Kwon, Bum-Woo Park et al. *AJR. American journal of roentgenology*. Nov 2011; 197(5): 1122-1129.
135. Prostate cancer: comparison of dynamic contrast-enhanced MRI techniques for localization of peripheral zone tumor. Andrew B. Rosenkrantz, Amy Sabach, James S. Babb et al. *AJR. American journal of roentgenology*. Sep 2013;201(3): W471-478.

136. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. Sofie Isebaert, Frederik De Keyzer, Karin Haustermans et al. *European Journal of Radiology*. Mar 2012;81(3): e217-222.
137. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Marc R. Engelbrecht, Henkjan J. Huisman, Robert J. F. Laheij et al. *Radiology*. Oct 2003;229(1): 248-254.
138. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: Usefulness for prostate cancer detection and localization. Jeong Kon Kim, Seong Sook Hong, Young Jun Choi et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. Nov 2005; 22(5): 639-646.
139. T2-weighted hypointense lesions within prostate gland: differential diagnosis using wash-in rate parameter on the basis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging--histopathology correlations. Anna Lia Valentini, Benedetta Gui, Alessandro Cina et al. *European Journal of Radiology*. Nov 2012; 81(11): 3090-3095.
140. Washout gradient in dynamic contrast-enhanced MRI is associated with tumor aggressiveness of prostate cancer. Yu-Jen Chen, Woei-Chyn Chu, Yeong-Shiau Pu et al. *Journal of magnetic resonance imaging MRI*. Oct 2012; 36(4): 912-919.
141. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. Eline K. Vos, Geert J. S. Litjens, Thiele Kobus et al. *European Urology*. Sep 2013; 64(3): 448-455.
142. Prostate cancer computer-assisted diagnosis software using dynamic contrast-enhanced MRI. Philippe Puech, Nacim Betrouni, Romain Viard et al. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007; 2007: 5567-5570.
143. Computer-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI. Emilie Niaf, Olivier Rouvière, Florence Mège-Lechevallier et al. *Physics in Medicine and Biology*. Jun 21, 2012; 57(12): 3833-3851.
144. Combination of signal intensity measurements of lesions in the peripheral zone of prostate with MRI and serum PSA level for differentiating benign disease from prostate cancer. K. Engelhard, H. P. Hollenbach, M. Deimling et al. *European Radiology*. 2000; 12(2): 1947-1953.
145. Quantitative Analysis of multiparametric Prostate MR Images: Differentiation between Prostate Cancer and Normal Tissue and Correlation with Gleason score-

- A computer- aided Diagnosis Development Study. Yahui Peng, Yulei Jiang, Cheng Yang et al. *Radiology*. Jun 2013; 267(3): 787-796.
146. Combined prostate diffusion tensor imaging and dynamic contrast enhanced MRI at 3T- quantitative correlation with biopsy. Piotr Kozłowski, Silvia D. Chang, Ran Meng et al. *Magnetic Resonance Imaging*. Jun 2010; 28(5): 621-628.
 147. Validation of quantitative analysis of multiparametric prostate MR images for prostate cancer detection and aggressiveness assessment: a cross-imager study. Peng Y, Jiang Y, Antic T et al. *Radiology*. 2014;271(2):461-71.
 148. Multivariate modelling of prostate cancer combining magnetic resonance derived T2, diffusion, dynamic contrast-enhanced and spectroscopic parameters. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, et al. *Eur Radiol*. 2015;25(5):1247-56.
 149. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Discriminating Low-Grade From High-Grade Prostate Cancer. Vos EK, Kobus T, Litjens GJ, et al. *Invest Radiol*. 2015.
 150. Clinical utility of the normalized apparent diffusion coefficient for preoperative evaluation of the aggressiveness of prostate cancer. Ryo Itatani, Tomohiro Namimoto, Akira Yoshimura et al. *Japanese Journal of Radiology*. Dec 2014; 32(12): 685-691.
 151. The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer. Nowak J, Malzahn U, Baur AD, et al. *Acta Radiol*. 2014.
 152. How accurate is multiparametric MR imaging in evaluation of prostate cancer volume? Flavie Bratan, Christelle Melodelima, Rémi Souchon et al. *Radiology*. Apr 2015; 275(1): 144-154.
 153. Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. Samaratunga H, Montironi R, True L, et al. (ISUP) *International Society of Urological Pathology Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(1):6-15.
 154. Gleason 6 Prostate Cancer: Translating Biology Into Population Health. Eggener SE, Badani K, Barocas DA, et al. *J Urol*. 2015. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.126.
 155. Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. Kobus T, Vos PC, Hambroek T, et al. *Radiology*. 2012;265(2):457-67.

156. Prostate MRI: Can we do without DCE sequences in 2013? Puech P, Sufana-Iancu A, Renard B et al. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013;94(12):1299-311.
157. Spatial two-tissue compartment model for DCE-MRI. Julia C. Sommer and Volker J. Schmid. arXiv:1209.0901v1 [stat.ME] 5 Sep 2012 (<http://arxiv.org/pdf/1209.0901.pdf>).
158. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part I. Perfusion characteristics in the female pelvis by using multiple computer-aided diagnosis perfusion analysis solutions. Tobias Heye, Matthew S. Davenport, Jeffrey J. Horvath et al. *Radiology*. Mar 2013; 266(3): 801-811.
159. Differentiation of transitional zone prostate cancer from benign hyperplasia nodules: evaluation of discriminant criteria at multiparametric MRI. Chesnais AL, Niaf E, Bratan F, et al. *Clin Radiol*. 2013;68(6):e323-30.
160. Transition Zone Prostate Cancer: Detection and Localization with 3-T Multiparametric MR Imaging. Hoeks CM, Hambrock T, Yakar D, et al. *Radiology*. 2013;266(1):207-17.
161. Étude des Propriétés Viscoélastiques des Tissus Mous par Elastographie IRM. Une Approche Multi-Echelle; Benjamin Robert; Université Paris VII-Denis Diderot, UFR Sciences; Thèse pour obtention du Diplôme de Docteur de l'Université Paris VII, Spécialité Matière Condensée et Interfaces.
162. Review of MR elastography applications and recent developments; Kevin J. Glaser, Armando Manduca, Richard L. Ehman; *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*; Oct 2012; 36(4): 757-774;
163. A simple method for MR elastography: a gradient-echo type multi-echo sequence. Tomokazu Numano, Kazuyuki Mizuhara, Junichi Hata et al. *Magnetic Resonance Imaging*, Jan 2015; 33 (1): 31-37.
164. MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spin-echo and echo-planar imaging. Laurent Huwart, Najat Salameh, Leon ter Beek et al. *European Radiology*. Nov 2008; 18(11) : 2535-2541.
165. Balanced alternating steady-state elastography. O. Bieri, S. Maderwald, M. E. Ladd, K. Scheffler ; *Magnetic Resonance in Medicine*, Feb 2006 ; 55(2) :233-241.
166. Phase preparation in steady-state free precession MR elastography. Jens Rump, Carsten Warmuth, Jürgen Braun, Ingolf Sack. *Magnetic Resonance Imaging*, Feb 2008; 26(2):228-235 ;

167. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman et al; Science (New York, N.Y.) Sep 29, 1995; 269(5232): 1854-1857;
168. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity; A. Manduca, T. E. Oliphant, M. A. Dresner et al; Medical Image Analysis, Dec 2001; 5(4): 237-254;
169. Image processing for magnetic-resonance elastography. Armando Manduca, Raja Muthupillai, P. J. Rossman et al; Silverchair,1996; (2710):616-623
170. Shear modulus decomposition algorithm in magnetic resonance elastography; Oh In Kwon, Chunjae Park, Eung Je Woo et al. IEEE transactions on medical imaging. Oct 2009; 28(10): 1526-1533;
171. A new system for the acquisition of ultrasonic multicompression strain images of the human prostate in vivo. Lorenz A, H. J. Sommerfeld, M. Garcia-Schurmann et al. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 1999; 46(5): 1147-1154.
172. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. Jérémy Bercoff, Mickaël Tanter, Mathias Fink. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2004; (51): 396-409.
173. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. J Urol 2005; 174:115-117.
174. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. Salomon G, Kollerman J, Thederan I, et al. Eur Urol 2008; 54:1354-1362.
175. Prostate cancer detection with real-time elastography using a bi-plane transducer: comparison with step section radical prostatectomy pathology. Yunkai Zhu, Yaqing Chen, Tingyue Qi et al. World Journal of Urology, Apr 2014; 32(2): 329-333.
176. Shear wave elastography for detection of prostate cancer: a preliminary study. Sungmin Woo, Sang Youn Kim, Jeong Yeon Cho et al. Korean Journal of Radiology. 2014 May-Jun; 15 (3): 346-355;
177. Transrectal quantitative shear wave elastography in the detection and characterisation of prostate cancer. Sarfraz Ahmad, Rui Cao, Tomy Varghese et al. Surgical Endoscopy, Sep 2013; 27(9): 3280-3287.
178. Prostate Cancer: Diagnostic Performance of Real-time Shear-Wave Elastography. Jean-Michel Correas, Anne-Marie Tissier, Ahmed Khairoune et al. Radiology, novembre 19, 2014; 275(1): 280-289;

179. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. J. -M. Correias, A.-M. Tissier, A. Khairoune et al. *Diagnostic and Interventional Imaging*. May 2013; 94(5): 551-560;
180. MR elastography of the prostate: initial in-vivo application. J. Kemper, R. Sinkus, J. Lorenzen et al. *RöFo* 2004; 176(8): 1094-1099;
181. In vivo MR elastography of the prostate gland using a transurethral actuator. Rajiv Chopra, Arvin Arani, Yuexi Huang et al. *Magnetic Resonance in Medicine*, Sep 2009; 62(3): 665-671.
182. The feasibility of endorectal MR elastography for prostate cancer localization. Arvin Arani, Donald Plewes, Axel Krieger et al. *Magnetic Resonance in Medicine*, Dec 2011; 66(6): 1649-1657;
183. Transperineal prostate MR elastography: initial in vivo results. Ramin S. Sahebjavaher, Ali Baghani, Mohammad Honarvar et al. *Magnetic Resonance in Medicine*, Feb 2013; 69(2): 411-420;
184. Prostate MR elastography with transperineal electromagnetic actuation and a fast fractionally encoded steady-state gradient echo sequence. Ramin Sebastian Sahebjavaher, Samuel Frew, Artem Bylinskii et al. *NMR in biomedicine*, Jul 2014; 27(7): 784-794.
185. MR elastography of prostate cancer: quantitative comparison with histopathology and repeatability of methods. Ramin S. Sahebjavaher, Guy Nir, Mohammad Honarvar et al. *NMR in biomedicine*, Jan 2015; 28(1): 124-139.
186. Novel approaches to improve prostate cancer diagnosis and management in early-stage disease. Michael Marberger, Jelle Barentsz, Mark Emberton et al. *BJU international*, Mar 2012; 109 Suppl 2: 1-7;
187. Benign prostatic hyperplasia: evaluation of T1, T2, and microvascular characteristics with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. Lucy E. Kershaw, Charles E. Hutchinson, David L. Buckley; *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, Mar 2009; 29(3): 641-648;
188. ESUR prostate MR guidelines 2012. Jelle O. Barentsz, Jonathan Richenberg, Richard Clements et al. *European Radiology*, Apr 2012; 22(4): 746-757.
189. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. Aytekin Oto, Cheng Yang, Arda Kayhan et al. *AJR. American journal of roentgenology*. Dec 2011; 197 (6): 1382-1390.
190. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-

- core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. Thomas Hambroek, Caroline Hoeks, Christina Hulsbergen-van de Kaa et al. *European Urology*, Jan 2012; 61(1) : 177-184.
191. Hybrid multidimensional T2 and diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection. Shiyang Wang, Yahui Peng, Milica Medved et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, Apr 2014; 39(4): 781-788.
 192. Reducing the influence of b-value selection on diffusion-weighted imaging of the prostate: evaluation of a revised mono-exponential model within a clinical setting. Yousef Mazaheri, Hebert Alberto Vargas, Oguz Akin et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, Mar 2012; 35(3): 660-668.
 193. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. Oguz Akin, Evis Sala, Chaya S. Moskowitz et al. *Radiology*, Jun 2006; 239(3): 784-792.
 194. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Aytekin Oto, Arda Kayhan, Yulei Jiang et al. *Radiology*, Dec 2010; 257(3) : 715-723.
 195. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. Laurent Lemaitre, Philippe Puech, Edouard Poncelet et al. *European Radiology*, Feb 2009; 19(2): 470-480.
 196. Texture features on T2-weighted magnetic resonance imaging: new potential biomarkers for prostate cancer aggressiveness. A. Vignati, S. Mazzetti, V. Giannini et al. *Physics in Medicine and Biology*. Apr 7, 2015; 60(7): 2685-2701.
 197. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography. Jens Rump, Dieter Klatt, Jürgen Braun et al. *Magnetic Resonance in Medicine*, Feb 2007; 57(2): 388-395.
 198. Tomography from diffuse waves: Passive shear wave imaging using low frame rate scanners ; S. Catheline, R. Souchon, M. Rupin, J. Brum, **A. H. Dinh**, J.-Y. Chapelon. *Applied Physics Letters*, juillet 1, 2013 ; 103 : 014101
 199. Brain palpation from physiological vibrations using magnetic resonance imaging" A. Zorgani, R. Souchon, A. Hoang-Dinh et al. *Proceeding of the National Academy of Sciences (PNAS)*, Tracking #: 2015-09895R.

Liste des publications

- 1). Characterization of prostate cancer using T2 mapping at 3 T: A multi-scanner study; **A. HOANG DINH**, R. SOUCHON, C. Melodelima, F. Bratan, F.Mège-Lechevallier, M. Colombel, O.Rouvière. Diagnostic and Interventional Imaging, Apr 2015; 96(4): 365-372.
- 2). How accurate is multiparametric MR Imaging in evaluation of Prostate Cancer Volume; Flavie Bratan, Christelle Melodelima, Rémi Souchon, **Au Hoang Dinh**, Florence Mège-Lechevallier, Sébastien Crouzet, Marc Colombel, Albert Gelet, Olivier Rouvière. Radiology, Apr 2015; 275(1): 144-154.
- 3). Tomography from diffuse waves: Passive shear wave imaging using low frame rate scanners; S. Catheline, R. Souchon, M. Rupin, J. Brum, **A. H. Dinh**, J.-Y. Chapelon. Applied Physics Letters, juillet 1, 2013; 103: 014101.
- 4). Quantitative Analysis of prostate multi-parametric MRI for detection of aggressive prostate cancers in the peripheral zone: a multi-scanner study; **Hoang Dinh Au**, Melodelima Christelle, Souchon Rémi, Jérôme Lehaire, Bratan Flavie, Mège-Lechevallier Florence, Ruffion Alain, Crouzet Sébastien, Colombel Marc, Rouvière Olivier. RADIOLOGY; Manuscript Submitted RAD-15-1406;
- 5). Brain palpation from physiological vibrations using magnetic resonance imaging. A. Zorgani, R. Souchon, **A. Hoang-Dinh** et al. Proceeding of the National Academy of Sciences Tracking (PNAS) #: 2015-09895R

Liste des conférences internationales

- 1). Intérêt de la mesure du T2 en IRM prostatique multiparamétrique à 3T; **Au HoangDinh**, Rémi Souchon, Flavie Bratan, Florence Mège-Lechevallier, Christelle Melodelima et Olivier Rouvière. JFR 2012.
- 2). A new device for measuring prostate elasticity in vivo combining acoustic radiation force and magnetic resonance imaging: simulation results; Helmuth Latorre-Ossa, Françoise Chavrier, Simon Chatelin, Jean-Luc Gennisson, **Au HoangDinh**, Stefan Catheline, Olivier Rouvière, Rémi Souchon. ITEC 2013.
- 3). Prostate cancer elastography with a supersonic imaging Aixplorer scanner. R. Souchon, **A. HoangDinh**, Florence Mège-Lechevallier, Helmuth Latorre-Ossa, Ali Zorgani, Stefan Catheline, Marc Colombel, Sebastien Crouzet, Olivier Rouviere. ITEC 2014.
- 4). MR elastography of prostate at high frequency excitation by trans-perineal approach; **Au HoangDinh**, Stéfan Catheline, Olivier Rouvière, Samir Louis, Jean-Michel Ménager, Ali Zorgani, Jean-Yves Chapelon, Rémi Souchon. ITEC 2015.