



**HAL**  
open science

# Optimisation des séquences IRM et positionnement en carcinologie cervico-faciale de la TEP-IRM

François Bidault

► **To cite this version:**

François Bidault. Optimisation des séquences IRM et positionnement en carcinologie cervico-faciale de la TEP-IRM. Cancer. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASL060 . tel-03265144

**HAL Id: tel-03265144**

**<https://theses.hal.science/tel-03265144>**

Submitted on 19 Jun 2021

**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.

# Optimisation des séquences IRM et positionnement en carcinologie cervico-faciale de la TEP-IRM

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

N°582 : oncologie : biologie - médecine - santé (CBMS)

Spécialité de doctorat: recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale  
Multimodale Paris Saclay, 91401, Orsay, France.

Référent : Faculté de médecine

**Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 18 décembre 2020,  
par**

**François BIDAULT**

### Composition du Jury

**Marie-France BELLIN**

MD, PHD, Professeur Université Paris-Saclay MD, Présidente

**Arthur VAROQUAUX**

MD, PHD, Professeur Université Aix-Marseille Rapporteur & Examineur

**Erwan DE MONES DEL PUJOL**

MD, PHD, Professeur Université Bordeaux Rapporteur & Examineur

**Stéphane TEMAM**

MD, PHD, Gustave Roussy Examineur


**Sophie ESPINOZA**

MD, PHD, CHNO des Quinze Vingts Examinatrice

**Nathalie LASSAU**

MD, PHD, Professeur Université Paris-Saclay Directrice de thèse





# OPTIMISATION DES SEQUENCES IRM ET POSITIONNEMENT EN CARCINOLOGIE CERVICO- FACIALE DE LA TEP-IRM

1. TABLE DES MATIERES	
1. <i>Table des matières</i> .....	4
2. <i>TABLE DES FIGURES</i> .....	6
3. <i>LISTE DES TABLEAUX</i> .....	8
4. <i>LISTE DES ABREVIATIONS</i> .....	9
5. <i>RESUME</i> .....	10
6. <i>SUMMARY</i> .....	12
7. <i>REMERCIEMENTS</i> .....	14
8. <i>INTRODUCTION</i> .....	15
A. Préambule.....	15
B. Le cancer ORL .....	15
C. Le rôle de l'imagerie en routine clinique pour la cancérologie ORL .....	15
D. Les enjeux cliniques et les possibilités de l'imagerie.....	16
E. L'imagerie peut-elle prédire l'histologie ? .....	16
F. L'imagerie peut-elle remplacer les curages ganglionnaires ORL? .....	18
G. Réponse au traitement. L'imagerie peut-elle être utilisée comme biomarqueur pronostique ou prédictif de la réponse au traitement autrement que par la mesure des dimensions du cancer ?.....	19
H. Intérêt de la TEP-IRM et objectifs du travail de thèse.....	20
i. Intérêt .....	20
ii. Objectifs du travail de thèse.....	21
9. <i>INSTRUMENTATION DE L'IMAGERIE DE PERFUSION / PERMEABILITE : FONCTION D'ENTREE ARTERIELLE</i> .....	22
A. Préambule.....	22
B. Matériel et méthodes .....	23
C. Résultats .....	26
D. Discussion .....	30
10. <i>INSTRUMENTATION DE L'IMAGERIE DE PERFUSION / PERMEABILITE : CARTOGRAPHIE DES VALEURS DE T1</i> .....	32
A. Contexte .....	32
B. Cartographie des valeurs de T1, premier travail.....	32
i. Préambule .....	32
ii. Matériel et méthodes .....	32
iii. Résultats .....	35
iv. Discussion .....	40
C. Cartographie des valeurs de T1, deuxième travail .....	41

i.	Préambule .....	41
ii.	Matériel et méthodes .....	41
iii.	Résultats .....	48
iv.	Discussion .....	60
<b>11.</b>	<b><i>INSTRUMENTATION DE L'IMAGERIE PULMONAIRE : SEQUENCE ZTE....</i></b>	<b>62</b>
A.	Préambule.....	62
B.	Matériel et méthodes .....	62
C.	Résultats.....	65
D.	Discussion .....	72
<b>12.</b>	<b><i>INSTRUMENTATION POUR LES ANALYSES DE RADIOMIQUE.....</i></b>	<b>75</b>
A.	Préambule.....	75
B.	Matériel et méthodes .....	76
C.	Résultats .....	79
D.	Discussion .....	91
<b>13.</b>	<b><i>Instrumentation pour l'imagerie TEP dynamique.....</i></b>	<b>94</b>
A.	Préambule.....	94
B.	Technique .....	94
C.	Résultats.....	94
D.	Discussion .....	94
<b>14.</b>	<b><i>Mise en place de protocoles cliniques TEP-IRM en cancérologie ORL et perspectives.....</i></b>	<b>95</b>
A.	Protocoles HNNS-PETMR (ID-RCB No:2018-A00517-48) .....	95
B.	Protocole HNR-PETMR (ID-RCB No: 2018-A00182-53).....	98
<b>15.</b>	<b><i>CONCLUSION.....</i></b>	<b>100</b>
<b>16.</b>	<b><i>BIBLIOGRAPHIE.....</i></b>	<b>102</b>

## 2. TABLE DES FIGURES

Figure 1a et 1b. Dispositif expérimental d'étude du phénomène d'entrée de coupe.....	24
Figure 2. Dispositif expérimental pour l'étude de la correction du phénomène d'entrée de coupe avec des concentrations de chélate de Gadolinium variées.....	25
Figure 3. Mesure du phénomène d'entrée de coupe.....	26
Figure 4. Mesure du phénomène d'entrée de coupe et de sa correction (vitesse de flux 10 cm.s-1).....	27
Figure 5. Mesure du phénomène d'entrée de coupe et de sa correction (vitesse de flux 20 cm.s-1).....	27
Figure 6. Mesure du phénomène d'entrée de coupe et de sa correction (vitesse de flux 40 cm.s-1).....	28
Figure 7. Mesure du phénomène d'entrée de coupe et de sa correction (avec chélate de Gadolinium).....	29
Figure 8. Exemples de graphiques de la courbe AIF sans et avec bande de pré-saturation.....	30
Figure 9. Dispositif expérimental de cartographie T1.....	33
Figure 10. Mesure de cartographie T1 sur fantôme.....	33
Figure 11. Cartographie T1 à 1,5 Tesla.....	36
Figure 12. Cartographie T1 à 1,5 Tesla avec correction de B1.....	37
Figure 13. Cartographie T1 à 3 Tesla.....	38
Figure 14. Cartographie T1 à 3 Tesla avec correction de B1 Aimant 3T avec correction B1.....	39
Figure 15. Cartographie T1 chez un patient.....	40
Figure 16. Fantôme modèle 130 (High Precision Devices, Boulder, CO, USA).....	43
Figure 17. Positionnement des ROI de mesure du T1 des tissus pour un patient.....	47
Figure 18 a,b,c. Précision des mesures de temps de relaxation T1. Régression linéaire et graphique de Bland-Altman.....	51
Figure 19 a,b,c,d. Précision des mesures de temps de relaxation T2. Régression linéaire et graphique de Bland-Altman.....	55
Figure 20 a,b,c. Précision des mesures de temps de relaxation densité de protons. Régression linéaire et graphique de Bland-Altman.....	58
Figure 21. Flow chart des patients (ZTE).....	65
Figure 22. Taux de détection des nodules en ZTE par catégories de tailles de nodules.....	68
Figure 23. Vrai positif ZTE. Nodule pulmonaire.....	68
Figure 24. Faux négatif ZTE. Nodule non rapporté avec ZTE.....	69
Figure 25. Faux positif ZTE. Vaisseau artériel pulmonaire.....	69
Figure 26. Faux positif ZTE. Nodule pulmonaire dédoublé.....	70
Figure 27. Mesure de la taille des nodules ZTE corrélée à la mesure TDM.....	71
Figure 28. Graphique de Bland Altman. ZTE comparée à la TDM.....	72
Figure 29 a, b. Dispositif expérimental de radiomique. Fantôme homogène et hétérogène.....	77
Figure 30. Influence de l'étape de rééchantillonnage des niveaux de gris en radiomique.....	82
Figure 31. Valeurs des indices de texture sur fantômes à 1,5 T et 3 T. Exemple de la valeur moyenne.....	83
Figure 32 a,b. Valeurs des indices de texture sur fantôme homogène en fonction de la force du champ magnétique et de la taille des pixels.....	85

Figure 33 a,b. Valeurs des indices de texture sur fantôme hétérogène en fonction de la force du champ magnétique et de la taille des pixels. ....	86
Figure 34. Différence de valeur des indices de texture in vivo en fonction de la force du champ magnétique.....	91



### 3. LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Fantôme « Phantom model 130 », valeurs de T1.....	43
Tableau 2. Fantôme « Phantom model 130 », valeurs de T2.....	44
Tableau 3. Fantôme « Phantom model 130 », valeurs de densité de protons.....	44
Tableau 4. Erreurs de mesures des temps de relaxation in vitro.....	27
Tableau 5. Données démographiques.....	59
Tableau 6. Temps de relaxation tissulaires.....	60
Tableau 7. Paramètres de la séquence ZTE.....	63
Tableau 8. Données démographiques.....	66
Tableau 9. Caractéristique des nodules pulmonaires.....	67
Tableau 10. Tailles des pixels.....	78
Tableau 11. Différence de valeurs des paramètres de radiomiques à 3T et 1,5T.....	84
Tableau 12. Capacité des indices de texture à différencier les fantômes.....	88

#### 4. LISTE DES ABREVIATIONS

ADC : coefficient apparent de diffusion

ETL : longueur de train d'écho (acronyme utilisé pour décrire la séquence MAGiC dans ce travail)

FSE : Fast Spin Echo

FDG : traceur TEP 2-désoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose

FOV : field of view, taille du champ d'exploration IRM

IC95% : intervalle de confiance à 95 %

IRM : imagerie par résonance magnétique

LoA : limit of agreement ou limite de concordance dans un graphique de Bland et Altman

MAGiC : nom commercial d'une séquence IRM synthétique basée sur une acquisition 2D Fast Spin Echo (FSE) multi-Dynamic, multi-Echo

ORL : otorhinolaryngologie

PD: densité de protons

ROI : région d'intérêt

SNR : rapport signal sur bruit

SPGR : Spoiled Gradient Recalled, type de séquence IRM utilisant l'écho de gradient

SSFSE-IR : séquence IRM Single Shot Fast Spin Echo Inversion-Recovery

SUV : standard uptake value

T : Tesla

TDM : tomодensitométrie X ou « scanner »

TEP : tomographie par émission de positons

TEP-IRM : tomographie par émission de positon couplée à l'imagerie par résonance magnétique

TEP-TDM : tomographie par émission de positon couplée à l'imagerie tomодensitométrie

TE : temps d'écho, entre l'impulsion et le recueil de l'écho

TR : temps de répétition, entre deux impulsions d'une séquence IRM

VADS : voies aérodigestives supérieures

VFA : séquence IRM à angle de bascule variable, RecoveryVariable Flip-Angle

VOI : volume d'intérêt (pour effectuer un mesure en trois dimensions)

## 5. RESUME

### Contexte

Le bilan d'imagerie des cancers des voies aérodigestives supérieures utilise l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP). La TEP-IRM réunit ces deux imageries et permet d'envisager l'exploration multiparamétrique des cancers ORL. La mise en place d'un protocole d'imagerie TEP-IRM pose des questions d'instrumentation.

### Objectifs

Les objectifs étaient de : quantifier et corriger le phénomène d'entrée de coupe artérielle sur les séquences IRM de perfusion /perméabilité ; mesurer la précision des cartographies de valeurs des temps de relaxation T1 et mesurer le temps de relaxation T1 du cancer ORL ; calculer le taux de détection des nodules pulmonaires par la séquence IRM à temps d'écho zéro (ZTE) et évaluer la précision de la mesure de la taille des nodules pulmonaires ; comparer les valeurs des indices de texture de la radiomique à 3 Tesla et 1,5 Tesla.

### Méthodes

L'étude du phénomène d'entrée de coupe et de sa correction a été effectuée avec un imageur 3 Tesla et un fantôme de flux puis chez l'homme. L'étude de la cartographie T1 a été effectuée avec un imageur 3 Tesla et des fantômes de calibration, la mesure du T1 du cancer ORL a été effectuée chez 10 patients. L'étude de la séquence ZTE a été effectuée par deux lecteurs avec imageur 3 Tesla en comparaison de la tomodensitométrie (gold standard) chez 12 patients. L'étude des indices de texture a été effectuée avec des imageurs 3 Tesla et 1,5 Tesla et des fantômes faits « maison » avec un logiciel de texture en accès libre et chez 10 volontaires sains.

### Résultats

La méthode IRM de présaturation du flux artériel carotidien corrige efficacement l'altération du signal de la fonction d'entrée artérielle liée au phénomène d'entrée de coupe. Son application permet d'envisager de réaliser des acquisitions IRM de perfusion / perméabilité répondant aux recommandations des sociétés savantes en terme de résolution temporelle (inférieure à 5 secondes) tout en étant adaptée à l'anatomie ORL et à la combinaison des imageries paramétriques. La valeur du temps de relaxation T1 des carcinomes épidermoïdes des VADS est calculée à 1314,5 ms ( $\pm$  246,1). La réalisation d'une cartographie T1 nécessite la calibration des séquences cliniques à l'aide d'un fantôme et de séquences IRM de référence.

- Le taux de détection des nodules pulmonaires par ZTE est de 53% (IC95% [48-58]), et de 85% (IC95% [78-92]) pour les nodules de plus de 9 mm. La corrélation entre la taille des nodules avec la séquence ZTE et la taille au scanner est excellente. Les voies d'amélioration de la séquence se portent sur l'augmentation de la résolution spatiale et l'optimisation du contrôle du mouvement respiratoire.

- Les valeurs des indices de texture en IRM varient avec l'intensité du champ magnétique (3 Tesla versus 1.5Tesla).

## Conclusion

Ces résultats contribuent à l'élaboration d'un protocole d'acquisition d'image TEP-IRM en cancérologie ORL. Deux études cliniques loi Jardé 3 sont en cours et utilisent ces résultats. Ces études permettront d'évaluer les performances de l'appareil TEP-IRM et de la combinaison des imageries paramétriques IRM et TEP en cancérologie ORL, ceci avec un haut niveau de preuve histologique.

## 6. SUMMARY

### Background

The imaging workup for cancers of the upper aerodigestive tract uses magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) imaging. PET-MRI combines these two modalities and makes it possible to consider multiparametric exploration of Head and Neck (ENT) cancers. The implementation of a PET-MRI imaging protocol raises instrumentation questions.

### Objectives

The objectives were to: quantify and correct arterial flow-related enhancement on dynamic contrast-enhanced MRI; measure the precision of the T1 relaxation times maps and measure the T1 relaxation time of ENT cancer; calculate the lung nodules detection rate by the MRI zero echo time sequence (ZTE) and evaluate the accuracy of lung nodules size measurement; compare radiomic features values for different magnetic field strength (3 Tesla versus 1.5 Tesla).

### Methods

The study of the arterial flow-related enhancement and its correction was carried out with a 3 Tesla imager and a flow apparatus then in humans. The T1 mapping study was performed with a 3 Tesla imager and calibration phantoms, the T1 measurement of ENT cancer was performed in 10 patients. The study of the ZTE sequence was performed by two readers with a 3 Tesla imager in comparison with the computed tomography (CTscan, gold standard) in 12 patients. The study of texture indices was performed with 3 Tesla and 1.5 Tesla imagers and "homemade phantoms", with an open access texture software and then in 10 healthy volunteers.

### Results

The MRI saturation method of the carotid arterial flow effectively corrects the alteration of the signal of the arterial input function related to the flow-related enhancement. Its application makes it possible to consider performing MRI perfusion / permeability acquisitions that meet the recommendations of learned societies in terms of temporal resolution (less than 5 seconds) while being adapted to ENT anatomy and to the combination of parametric imaging. The value of the relaxation time T1 of squamous cell carcinoma of the VADS is calculated at 1314.5 ms ( $\pm 246.1$ ). Performing T1 mapping requires calibration of clinical MRI sequences using a phantom and reference MRI sequences.

- The detection rate of pulmonary nodules by ZTE is 53% (CI95% [48-58]), and 85% (CI95% [78-92]) for nodules of size more than 9 mm. The correlation between the size of the nodules with the ZTE sequence and the size on the CTscan is excellent. Areas for improvement of the sequence may focus on increasing spatial resolution and optimizing control of respiratory movement.
- The values of the texture indices in MRI vary with the intensity of the magnetic field (3 Tesla versus 1.5 Tesla).

### Conclusion

These results contribute to the development of a protocol for acquiring PET-MRI images in ENT oncology. Two clinical studies are in progress using these results. These studies will make it possible to evaluate the performance of the PET-MRI and of the combination of parametric MRI and PET imaging in ENT cancer, with a high level of histological evidence.

## 7. REMERCIEMENTS

### **A Nathalie Lassau**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ta confiance, pour ta patience, pour ton soutien renouvelé depuis le master 2, pour ta force de motivation et tes encouragements.

### **A Marie-France Bellin**

Merci d'avoir accepté de présider le jury et d'examiner cette thèse.

### **A Arthur Varoquaux et Erwan De Mones Del Pujol**

Merci d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse.

### **A Sophie Espinoza et Stéphane Teman**

Merci d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse.

### **A Bernard Asselain, Andreas Volk, Samy Ammari, Hongchen Wang, Sébastien Diffetocq, Margot Playe, Khalil Rachid.**

Merci de votre aide méthodologique, de vos précieux conseils, de vos initiatives, de la qualité de vos travaux de recherche ayant contribué à cette thèse.

### **A Stéphanie Pitre-Champagnat, Vincent Lebon**

Merci de votre aide méthodologique, des co-encadrements de masters effectués durant la période de thèse, de votre investissement pour les équipes de recherche.

### **Aux équipes de BIOMAPS et du SHFJ**

Merci pour les échanges scientifiques, merci pour l'accueil des patients et la réalisation des TEP-IRM.

### **Aux collègues de Gustave Roussy, du service d'imagerie diagnostique**

Merci de votre professionnalisme et de votre soutien. Merci particulièrement à Corinne Balleyguier, pour ta bienveillance hiérarchique à l'égard de ce travail. Merci à Samy Ammari et Gabriel Garcia pour avoir lus les examens ZTE et assuré la continuité des protocoles TEP-IRM.

### **Aux collègues de Gustave Roussy, du comité de pathologie cervico-faciale**

Merci pour votre expertise professionnelle que j'admire et de votre soutien.

### **Aux membres de l'école doctorale de cancérologie**

Merci pour l'accueil au sein de l'école doctorale. Merci à Léa Poisot pour le suivi et l'organisation de la soutenance de thèse.

### **A ma famille, à mes amis**

A Anne, Armand et Valentine en particulier. A mes parents et à ma belle-famille. A Rémy, aux amis. Merci pour votre présence et pour votre soutien irremplaçable.

## 8. INTRODUCTION

### A. Préambule

La tomographie par émission de positons couplée à l'imagerie par résonance magnétique (TEP-IRM) est un appareil hybride capable de réaliser simultanément une tomographie par émission de positons (TEP) et une imagerie par résonance magnétique (IRM).

La partie introduction, remaniée et actualisée pour le manuscrit final, a fait l'objet d'un chapitre de livre [1]. Elle présente en premier la pathologie cancéreuse ORL et l'utilisation en routine clinique de l'imagerie médicale. La suite de l'introduction est guidée par des questions cliniques de cancérologie ORL permettant d'aborder les techniques d'imagerie dites avancées. En chemin l'introduction précise les difficultés d'instrumentation des techniques d'imageries avancées IRM qui sont l'objet des chapitres suivants du travail de thèse. La résolution de ces difficultés d'instrumentation est la partie centrale du travail de thèse et contribue au développement d'un protocole d'acquisition des images TEP-IRM et à la possibilité de mise en place d'essais cliniques dont les inclusions sont en cours à l'heure de la rédaction.

### B. Le cancer ORL

En 2018, 834 860 nouveaux cas de cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été rapportés de par le monde, conduisant à 431131 décès [2]. Le carcinome épidermoïde est l'histologie majoritaire parmi ces cancers (90%). Le pronostic de ces cancers dépend de l'état de santé du patient, de la taille de la maladie et de sa dissémination, notamment ganglionnaire cervicale. Pour exemple une adénopathie cervicale métastatique homolatérale à la tumeur des VADS est associée à une survie à 5 ans de 50%. Plus de quatre adénopathies métastatiques homolatérales ou bien au moins une adénopathie controlatérale conduisent à une survie à cinq ans de moins de 20% [3]. La présence d'adénopathies cervicales métastatiques est un facteur pronostic péjoratif indépendant [4].

### C. Le rôle de l'imagerie en routine clinique pour la cancérologie ORL

Les sociétés savantes, dont la société française d'ORL, donnent des recommandations en pratique clinique, pour le bilan pré thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS et pour leur suivi après les traitements [5, 6]. L'imagerie médicale recommandée repose sur la tomodensitométrie X (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et, en cas de maladie avancée, sur la tomographie par émission de positons (TEP) associée au traceur 2-désoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose (FDG). L'imagerie par échographie est plus utilisée pour l'exploration des adénopathies cervicales dont la cause n'est pas encore connue et pour la pathologie cancéreuse thyroïdienne [7, 8]. Pour les cancers des VADS l'imagerie vient compléter l'examen clinique et endoscopique. L'imagerie informe



sur les extensions en profondeur de la tumeur, l'atteinte osseuse, la dissémination ganglionnaire cervicale, la dissémination à distance (thoracique en premier lieu). Pour le suivi des cancers à haut risque de récurrence l'imagerie aide à dépister les lésions cancéreuses accessibles à un traitement dit de rattrapage. Pour le suivi des cancers non à haut risque l'imagerie est réalisée systématiquement à trois mois de la fin du traitement, puis en cas de suspicion clinique de récurrence.

#### D. Les enjeux cliniques et les possibilités de l'imagerie

Le développement de l'imagerie diagnostique pour la cancérologie ORL est animé par le questionnement médical et la mise à disposition d'options technologiques sur les appareils d'imagerie. Les grandes questions cliniques pour l'imagerie en cancérologie ORL sont: la caractérisation histologique, la visualisation de l'envahissement tumoral local et ganglionnaire, l'évaluation de réponse tumorale au traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie, la différenciation entre aspects post-thérapeutiques simples et résidu tumoral, le dépistage de la récurrence. Les techniques d'imagerie avancées sont : les machines hybrides couplant plusieurs modalités d'imagerie comme la TEP-scanner et la TEP-IRM, avec leur différents traceurs ; les séquences IRM avancées donnant accès au calcul de paramètres, comme les séquences de perfusion/perméabilité (DCE en anglais) et les séquences de diffusion (DWI en anglais) ; l'élastographie par ultrasons ou par IRM ; le scanner double énergie (DECT en anglais). La suite du texte d'introduction utilise la rencontre entre les questions cliniques en cancérologie ORL et les innovations technologiques d'imageries pour présenter ces dernières, en insistant plus sur celles concernées par les chapitres de la thèse.

#### E. L'imagerie peut-elle prédire l'histologie ?

Si la caractérisation tumorale est une quête de l'imagerie médicale, la prudence est de considérer que l'imagerie ne remplace pas l'histologie. Toutefois le faisceau d'arguments apporté par l'imagerie peut contribuer au diagnostic et à l'organisation de la prise en charge du patient. C'est l'imagerie IRM de la parotide, avec les séquences avancées de diffusion et de perfusion/perméabilité, qui est la plus proche de la pratique clinique en routine, améliorant la performance diagnostique des tumeurs malignes, avec des algorithmes décisionnels reconnus en pratique clinique [9, 10].

L'IRM pondérée en diffusion correspond à des séquences dont le but est de rendre compte des mouvements des molécules d'eau dans le milieu interstitiel (extracellulaire et extravasculaire) par le calcul d'un paramètre : le coefficient apparent de diffusion (ADC, unité :  $\text{mm}^2/\text{s}$ ). La première grande utilisation de cette technique a été l'accident vasculaire cérébral, la séquence de diffusion objectivant précocement les zones du cerveau souffrant d'ischémie. L'utilisation en cancérologie repose sur l'hypothèse que la cellularité tumorale et différents autres facteurs contraignent le milieu interstitiel diminuant la capacité de diffusion de l'eau. Le

coefficient apparent de diffusion est en conséquence souvent bas dans la tumeur maligne, et peut se modifier à la hausse après les traitements. L'instrumentation de la diffusion est différente si l'on veut voir globalement le phénomène ou le diviser en plusieurs composantes (part vasculaire, part interstitielle). L'instrumentation de la diffusion est l'objet d'études concernant sa reproductibilité d'une machine à l'autre, d'un site à l'autre, d'une technique d'acquisition à l'autre ; la meilleure façon de la réaliser en ORL étant selon les auteurs d'utiliser des machines identiques et (au moins) 6 valeurs de gradients IRM (gradient = variation de champs magnétique) pour produire les données [11]. L'imagerie de diffusion présente de façon certaine un intérêt dans un protocole d'acquisition d'images TEP-IRM et nous l'avons implémentée avec plusieurs valeurs de gradients sur un site unique. Toutefois nous ne nous étendons pas plus sur la technique car elle ne fait pas l'objet d'un chapitre d'instrumentation de la thèse.

Les séquences IRM de perfusion/perméabilité correspondent à une répétition rapide de l'imagerie avant, pendant et à la suite de l'injection intraveineuse du produit de contraste (chélate de Gadolinium) afin de recueillir une courbe d'intensité de signal en fonction du temps de la tumeur, voire également des vaisseaux afférents à la tumeur (le signal se rehausse à l'arrivée du produit de contraste en pondération T1). Les informations obtenues peuvent être qualitatives : observation de la courbe de rehaussement. Elles peuvent être semi quantitatives voire quantitatives selon les caractéristiques de la séquence IRM et le traitement informatique qui suit. La cadence de répétition de l'imagerie, la durée de l'acquisition, l'étude préalable du T1 des tissus (T1 = temps de relaxation IRM), l'usage d'une fonction d'entrée vasculaire (recueil de la courbe signal / temps sur un vaisseau afférent à la tumeur), le modèle informatique utilisé, permettent de calculer différents paramètres reflétant la quantité de vaisseaux, la perméabilité de leur paroi, l'importance du milieu interstitiel. Par exemple une technique à cadence modérée (toutes les 30 secondes) poursuivie au-delà de 120 secondes permet d'afficher la forme de la courbe signal/temps de la tumeur et de pratiquer une caractérisation qualitative des tumeurs pour la parotide [9]. Une technique à cadence élevée permet de calculer des paramètres physiologiques issus de la modélisation compartimentale (tels que la constante de transfert entre le compartiment vasculaire et le compartiment extracellulaire  $K_{trans}$ , en  $\text{min}^{-1}$ , ou la fraction de volume extracellulaire extravasculaire  $ve$ , en %) [12]. Comme pour la diffusion, l'IRM de perfusion/perméabilité est pratiquée différemment selon les équipes et les sites, ce qui suscite une critique sur la reproductibilité et amène à formuler des recommandations de bonnes pratiques [13, 14]. Les techniques avancées d'IRM sont testées comme challengers des biomarqueurs biologiques. Par exemple des auteurs observent une corrélation entre des valeurs semiquantitatives de l'IRM de perfusion/perméabilité (l'aire sous la courbe de rehaussement, le rehaussement relatif maximum) et la classification T du cancer indifférencié du nasopharynx [15]. D'autres auteurs observent une corrélation entre un paramètre issu de l'IRM de perméabilité ( $k_{ep} = K_{trans}/ve$ ) et l'expression du vascular endothelial growth factor (VEGF) en immunohistochimie au niveau des métastases

ganglionnaires [16]. Des difficultés d'instrumentation sont à noter pour les techniques d'IRM dites de perfusion/perméabilité : i) plus la cadence de répétition de l'imagerie est élevée (par exemple  $\leq 5$  secondes), plus le volume anatomique exploré est petit ; ii) plus le volume d'exploration est petit plus le phénomène d'entrée de coupe est gênant pour l'utilisation d'une fonction d'entrée vasculaire, problème que nous abordons dans cette thèse; iii) l'étude préalable du T1 des tissus n'est pas toujours réalisable en pratique clinique ou n'est pas utilisable par tous les logiciels de traitement informatique, dans ce cas des valeurs a priori du T1 du sang et de la tumeur sont utilisées. Le phénomène d'entrée de coupe et la mesure du T1 des tumeurs sont l'objet de développements méthodologiques dans ce travail de thèse.

#### F. L'imagerie peut-elle remplacer les curages ganglionnaires ORL?

Si la réponse est probablement non cette question permet d'informer sur l'avancée des techniques d'imagerie. La sémiologie de l'envahissement ganglionnaire est largement décrite dans la littérature. La cytoponction guidée par échographie, l'échographie seule, le scanner et l'IRM morphologiques ont déjà fait l'objet d'une méta analyse donnant leur sensibilité et leur spécificité pour le diagnostic d'envahissement tumoral [17]. Dans cette méta analyse les sensibilités respectives des techniques sont de 0,8 ; 0,81 ; 0,81 ; 0,81. Les spécificités respectives des techniques sont de 0,98 ; 0,86 ; 0,76 ; 0,63. Les techniques de mesure d'élasticité par échographie (ARFI pour acoustic radiation force impulse imaging, SWE pour shear wave elastography), disponibles sur certains échographes, permettent encore d'augmenter la spécificité et la précision diagnostique de l'échographie [18, 19]. Les techniques utilisant l'échographie ont donc les meilleures performances, cependant l'exhaustivité de l'exploration reste une difficulté pour cette imagerie. Par exemple les ganglions rétropharyngés sont d'accès difficile. C'est pourquoi l'échographie est plus présente dans les recommandations d'exploration d'une adénopathie cervicale prévalente que dans le bilan d'extension et de surveillance des cancers des VADS. L'auteur de la méta analyse rapporte dans une autre publication une amélioration des performances de l'IRM en utilisant la diffusion (sensibilité 84,6 %, spécificité 90,2 % pour une valeur seuil d'ADC ganglionnaire déterminée (sensibilité et spécificité variant inversement en fonction du seuil choisi) [20]. Toutefois les résultats de l'IRM de diffusion varient dans les études, conduisant à un seuil de séparation bénin/malin par le calcul du coefficient apparent de diffusion difficile à établir [21, 22]. On peut noter que plus l'ADC est bas, plus les études concordent sur la malignité, plus l'ADC est haut plus les études concordent sur la bénignité du ganglion.

La TEP-TDM au FDG est disponible en routine clinique depuis plus de 15 ans et est intégrée aux recommandations de la société française d'ORL [5]. La TEP-TDM présente des performances élevées pour le diagnostic d'adénopathies cervicales, avec des méta analyses déjà réalisées, notamment pour le carcinome du

nasopharynx, avec une sensibilité et une spécificité de 0.90 (95% IC, 0.87–0.93) et 0.92 (95% IC, 0.89–0.95) [23].

Au total les innovations en imagerie ne peuvent pas se prévaloir d'une valeur prédictive négative de 100%, les explorations chirurgicales ganglionnaires ne sont donc pas remplacées. Mais si les techniques d'imageries n'apportent un seuil parfait bénin /malin quant au statut ganglionnaire, elles contribuent largement à la définition des indications de traitement et à l'organisation des soins.

G. Réponse au traitement. L'imagerie peut-elle être utilisée comme biomarqueur pronostique ou prédictif de la réponse au traitement autrement que par la mesure des dimensions du cancer ?

En cancérologie l'évaluation de la réponse au traitement par imagerie morphologique est bien codifiée et repose principalement sur la mesure de la taille des tumeurs. Les principales recommandations d'évaluation sont OMS, RECIST1.1 et iRECIST [24-26]. Ces recommandations participent à l'élaboration des nombreux critères de jugements des essais cliniques (ex : taux de réponse, survie sans progression). La mesure de la taille tumorale a donc une pertinence en cancérologie ORL, même si la spécialité donne également de l'importance aux constatations fonctionnelles comme la mobilité laryngée [27]. On peut noter les quelques difficultés de l'évaluation de la réponse aux traitements par l'imagerie morphologique, spécifiques aux VADS. Le caractère contourné des tumeurs le long des replis muqueux peut rendre la mesure difficile. L'absence de restitution de l'anatomie ganglionnaire normale parfois observée après radio(chimio)thérapie peut gêner la différenciation entre réponse complète et réponse partielle au traitement. Les traitements par immunothérapie peuvent induire une augmentation de taille transitoire trompeuse pour l'évaluation. De ce fait il paraît pertinent d'interroger l'imagerie sur sa capacité à fournir des paramètres fonctionnels complémentaires à l'information morphologique en cas de difficulté d'analyse de la taille tumorale.

Les techniques IRM de perfusion/perméabilité et de diffusion ont été étudiées. Les valeurs de paramètres fonctionnels avant traitement et leur évolution précoce ont été corrélées au devenir des patients traités par radiothérapie (+/-chimiothérapie). Les études comportent en général une trentaine de patients analysables. Les techniques d'acquisition et de traitement d'images, le délai de l'imagerie de contrôle (pendant ou à l'issue du traitement), le suivi clinique, sont variables selon les études. La valeur d'ADC prétraitement ou sa modification avec le traitement sont corrélées à la réponse tumorale par certains auteurs [28, 29]. La valeur de Ktrans avant traitement, ainsi que d'autres paramètres issus de la perméabilité, sont aussi trouvés corrélés à la réponse [30-32]. Certaines études vont jusqu'à réaliser une analyse de la distribution de l'histogramme des valeurs paramétriques dans une région d'intérêt (l'obliquité ou skewness de la valeur Ktrans serait prédictive de la réponse au traitement) [33]. Il n'a pas encore été écrit de recommandations d'interprétation

de ces paramètres pour la routine clinique, sans doute pour cause de la diversité des techniques d'acquisition et de traitement d'images déjà évoquée.

La TEP-TDM au FDG est reconnue pour sa bonne valeur prédictive négative de reliquat tumoral à distance du traitement (3-6 mois) avec la présence d'une méta-analyse dans la littérature (valeur prédictive négative de 98%) [34]. L'utilisation plus précoce de la TEP-TDM au FDG en ORL, par exemple pour l'évaluation de la réponse après un cycle de chimiothérapie néo adjuvante, montre une survie sans progression différente selon le sens de modification du standard uptake value (SUV) [35]. Le FDG est un traceur pertinent par le carcinome épidermoïde des VADS compte tenu de l'avidité de ce dernier pour le glucose. D'autres traceurs sont avancés pour les histologies différentes de tumeurs ORL [36, 37].

## H. Intérêt de la TEP-IRM et objectifs du travail de thèse

### i. Intérêt

Nous avons vu que la TDM, la TEP et l'IRM sont importantes pour le bilan d'imagerie en cancérologie ORL. Si le scanner est surtout utilisé pour l'information morphologique, la TEP et l'IRM proposent des informations paramétriques additionnelles. Ces deux techniques peuvent être pratiquées séparément. Les réunir dans une machine hybride présente deux avantages. Le premier avantage est de n'avoir qu'un seul rendez-vous, ceci peut être aidant pour le patient et diminuer les coûts associés (transports). Toutefois le nombre de machines reste faible en France (5) et l'exploration des cancers des VADS par TEP-IRM pose de façon évidente la question de l'exploration de la corticale osseuse et du parenchyme pulmonaire, mieux analysés en TDM. Pour le poumon la difficulté vient du peu de signal lié à la présence d'air et du mouvement respiratoire. Le deuxième avantage de la TEP-IRM est de pratiquer l'acquisition des imageries paramétriques des deux modalités au même temps et dans la même position, ceci peut aider à mieux comparer les techniques et à définir les paramètres pertinents. Si les performances de la TEP-TDM au FDG et de l'IRM ont fait l'objet d'études voire de méta-analyses dans la littérature, la façon de combiner les paramètres issus de la TEP et de l'IRM est prometteuse mais toujours en débat. Les performances des appareils hybrides TEP-IRM ont été partiellement explorées pour le cancer des VADS. Des études pertinentes ont été conduites avec la nécessité de compromis, par exemple sur le gold standard histologique, sur l'exhaustivité du protocole d'IRM ou sur la combinaison de l'IRM et de la TEP-TDM [38-40]. Un protocole combiné TEP et IRM, outre les séquences d'IRM avancées, peut également envisager la pratique de l'injection en salle du FDG et la réalisation d'une TEP dynamique [41]. La TEP-FDG dynamique permettrait de mieux faire la distinction entre tumeur et tissu inflammatoire et donc d'accroître la spécificité de la TEP pour les suspicions de récurrence [42]. La radiomique (extraction plus ou moins automatisée d'un grand nombre de paramètres quantitatifs en imagerie sans hypothèse a priori) est un sujet suscitant un fort enthousiasme dans la littérature pour les différentes modalités d'imagerie ces dernières années et a été appliquée en cancérologie ORL, notamment en TDM [43]. Appliquer la radiomique

aux acquisitions de TEP-IRM est donc un sujet à forte probabilité de survenue. L'appareil TEP-IRM utilisé pour cette thèse et les appareils TEP-IRM du marché ont des aimants de 3 Tesla. L'application de la radiomique sur les séquences IRM produites par ces machines amène à la question de savoir si les calculs résultants sont transposables aux autres machines IRM, notamment de champs magnétiques différents (par exemple 1,5 Tesla).

ii. Objectifs du travail de thèse

Souhaitant construire un protocole d'acquisition de TEP-IRM au FDG utilisable pour des essais cliniques, unicentriques dans un premier temps, il nous est apparu prioritaire de traiter les quatre sujets d'instrumentation suivants évoqués dans l'introduction:

1. le phénomène d'entrée de coupe et sa correction en imagerie de perfusion/perméabilité ;
2. la mesure de la valeur du temps de relaxation T1 des tissus tumoraux ;
3. l'imagerie pulmonaire en IRM ;
4. la comparaison des résultats de la radiomique appliquées à 3 Tesla et 1,5 Tesla.

La perspective de ce travail de thèse, après avoir réglé ces questions instrumentales, est d'établir un protocole d'acquisition TEP-IRM utilisant les techniques avancées d'IRM et de TEP au FDG, y compris la TEP dynamique, afin de réaliser des essais cliniques évaluant la performance de la TEP-IRM en carcinologie ORL avec un niveau de preuve histologique élevé.

## 9. INSTRUMENTATION DE L'IMAGERIE DE PERFUSION / PERMEABILITE : FONCTION D'ENTREE ARTERIELLE.

### A. Préambule

Cette partie de la thèse a fait l'objet d'un poster et d'une présentation orale au congrès européen de radiologie (ECR) en 2017 [44]. Le phénomène d'entrée de coupe est un hypersignal du sang supérieur à la normale, dans les artères et/ou les veines. Il est notamment observé en pondération T1. Il est expliqué par le flux sanguin qui apporte des noyaux d'atomes d'hydrogène de l'extérieur vers l'intérieur de la région explorée. Ces noyaux présentent une aimantation longitudinale supérieure car ils n'ont pas encore été concernés par les impulsions d'ondes radiofréquence de la séquence IRM. Cette aimantation supérieure se traduit par un signal recueilli supérieur à ce qu'il devrait être. Ceci a deux conséquences en imagerie de perfusion/perméabilité. La première peut être de fausser la valeur de T1 du sang. La deuxième est l'altération de la courbe signal / temps de la fonction d'entrée vasculaire artérielle qui est utilisée dans les modèles mathématiques [12]: le signal étant anormalement haut, le rehaussement liée à l'injection vasculaire du produit de contraste (chélate de Gadolinium) est mal perçu. L'ensemble conduit à un biais de mesure pour le calcul des paramètres de perfusion / perméabilité. Les séquences IRM de perfusion / perméabilité souhaitées pour l'imagerie ORL sont particulièrement exposées à ce problème pour deux raisons. La première car le plan axial utilisé est perpendiculaire aux artères carotides, ce qui rend le phénomène d'entrée de coupe important. Le plan axial est toutefois intéressant en clinique pour utiliser la symétrie de l'anatomie ORL pour le diagnostic, et permet d'avoir avec certitude un vaisseau artériel présent à chaque niveau de coupe pour mesurer une fonction d'entrée vasculaire. La deuxième raison est que réaliser une séquence de perfusion / perméabilité avec une résolution temporelle élevée ( $\leq 5$  secondes) ne peut se faire qu'en imageant un volume anatomique limité qui ne permet pas d'observer une décroissance voire une annulation du phénomène d'entrée de coupe. Des auteurs ont proposé de réduire le phénomène d'entrée de coupe en utilisant une présaturation IRM du flux sanguin situé en amont de la région anatomique imagée pour des séquences anatomiques non dynamiques [45]. Les objectifs de thèse ont été ici de :

- 1 - Mesurer l'effet d'entrée de coupe in vitro sans agent de contraste pour les deux séquences IRM dynamiques candidates pour la perfusion/perméabilité dans un protocole d'acquisition de TEP-IRM ;
- 2 - Développer une méthode d'acquisition basée sur l'application de bandes de présaturation in vitro pour corriger l'effet d'entrée de coupe sur les séquences IRM dynamiques ;
- 3 - Appliquer la méthode à un fluide sans et avec produit de contraste (chélate de Gadolinium) ;
- 4 - Appliquer la méthode in vivo.

## B. Matériel et méthodes

L'imageur était l'appareil hybride TEP-IRM SIGNA 3Tesla (General Electric, Milwaukee, WI, USA), utilisé avec l'antenne tête et cou.

Le dispositif expérimental pour les deux premiers objectifs était composé d'une pompe CardioFlow 5000MR (Shelley Medical Imaging Technologies, Toronto, Canada) et d'un circuit fermé contenant un mélange glycérol/eau mimant la viscosité du sang. Le tout permettant de simuler les écoulements sanguins physiologiques [46] (figure 1). Il est à noter que l'unité centrale CardioFlow5000MR était placée à l'extérieur de la salle PET-MR (l'appareil étant adapté pour un aimant de 1,5 Tesla, l'aimant de la TEP-IRM étant lui d'une puissance de 3 Tesla). Le circuit fermé transportant le fluide passait par les guides d'ondes de la cage de Faraday de la pièce. Les vitesses d'écoulement étaient choisies en référence à la vitesse moyenne de circulation du sang dans la carotide calculée à partir de la littérature ( $20 \text{ cm.s}^{-1}$ ) [47]. La vitesse maximum moyenne carotidienne sur la durée d'un cycle cardiaque s'établit à environ  $40 \text{ cm.s}^{-1}$  et pour un flux Newtonien dans un tube rigide circulaire la vitesse maximum divisée par la vitesse moyenne de l'écoulement est égal à 2. Le choix d'un flux continu (non pulsatile) était fait considérant que le flux carotidien est pulsatile avec une phase d'une seconde, inférieure à celle de la phase de la séquence IRM (3 secondes) et car l'essai de génération d'un écoulement pulsatile entraînait d'importants battements du dispositif générant des artefacts de répétitions dans le sens de codage en phase altérant significativement les possibilités de mesures. La pompe a donc été réglée pour mimer des flux sanguin ayant des vitesses de 0-5-10-20-30-40  $\text{cm.s}^{-1}$ , encadrant la vitesse moyenne estimée. Deux séquences d'écho de gradient ont été pratiquées : séquence multi-phases Fast-SPGR (accélération ASSET) et séquence multi-phases LAVA (accélération ARC) avec des paramètres choisis pour la pratique de l'imagerie ORL, permettant une phase d'une durée inférieure à 5 secondes. Les principaux paramètres de la séquence Fast-SPGR étaient: FOV 26 cm, épaisseur 5 mm, nombre de coupes 6, TR 6,4 ms, TE minfull, angle de bascule  $30^\circ$ , matrice  $160 \times 160$ , bande passante 166,7 Hz / px, durée de phase 4 s. Les principaux paramètres de la séquence LAVA étaient: FOV 26 cm, épaisseur 5 mm, nombre de coupes 6, TR 5,4 ms, TE 1,5 s, angle de bascule  $30^\circ$ , matrice  $160 \times 160$ , bande passante 125 Hz / px, durée de phase 3 s. Des bandes de saturation d'épaisseurs différentes (0-1-2-3-4-6 cm) ont successivement été appliquées sur le flux immédiatement en amont de la région imagée. Zéro cm correspondant à l'absence de bande de saturation.



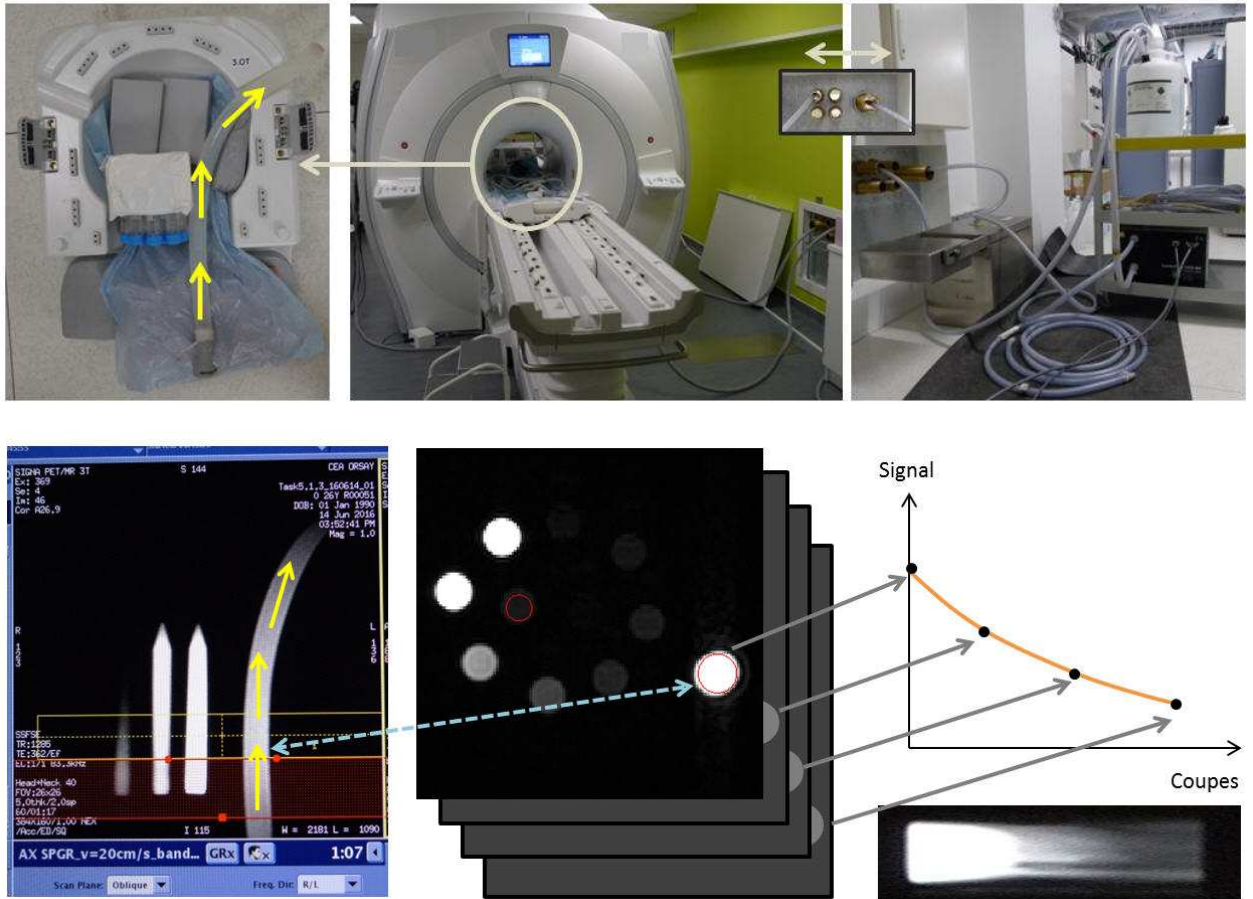
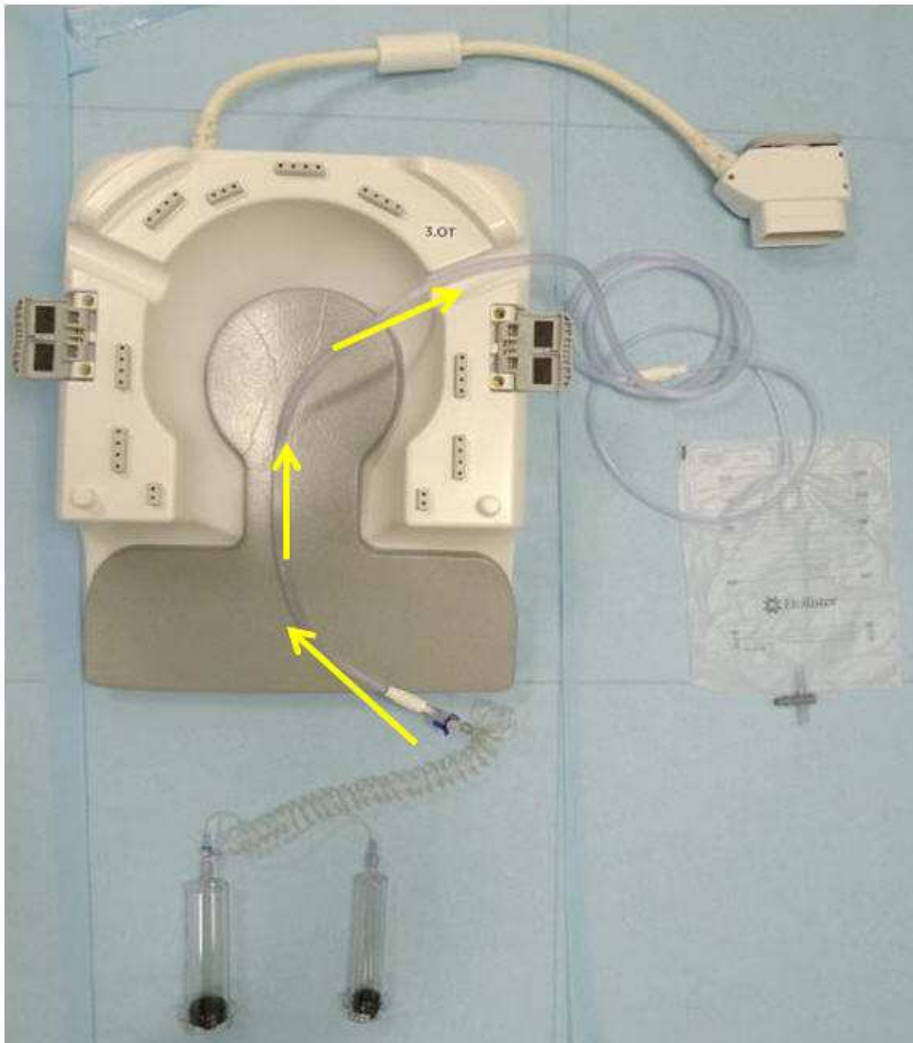


Figure 1a et 1b. Dispositif d'étude du phénomène d'entrée de coupe. Figure 1a en haut, de gauche à droite : antenne ORL (partie postérieure ici), tubes de calibration et circuit fermé avec indication de sens du déplacement du fluide (flèches jaunes) ; TEP-IRM ; guides d'ondes ; pompe Cardioflow500MR et réservoir de fluide. Figure 1B en bas : Acquisition et mesure du signal. De gauche à droite : repérage coronal du dispositif expérimental et positionnement des coupes IRM (boîte jaune) et de la bande de saturation (boîte rouge), indication du sens du flux (flèches jaunes) ; image de la coupe numéro 2 de l'acquisition et ROI (tuyau d'écoulement et tube statique de même contenu) ; courbe schématique signal de la ROI/ numéro de coupe en cas de phénomène d'entrée de coupe ; représentation du phénomène d'entrée de coupe par une image coronale centrée sur le tuyau d'écoulement présentée parallèle à l'axe des abscisses.

Le dispositif expérimental du troisième objectif (avec agent de contraste) était différent (figure 2). Le volume du circuit fermé du premier dispositif étant important un dispositif plus compact était utilisé ici. Le système d'injection MR (MEDRAD, Pittsburgh, PA ,USA) générant un flux continu (26 cm / s) de solution de chélate de Gadolinium à usage clinique (Gd-DOTA) dans un circuit ouvert rechargeable. Nous avons mesuré in vitro sur le même imageur TEP-IRM SIGNA 3Tesla (General Electric, Milwauky, WI, USA), avec la même antenne, le signal des concentrations d'agent de contraste (0, 2, 5, 10 mM) avec et sans flux et avec et sans bande de saturation (4 cm d'épaisseur).

Pour les objectifs 1 à 3: toutes les acquisitions pour chaque vitesse d'écoulement et chaque épaisseur de bande de saturation FRE duraient plus d'une minute et ont été répétées 5 fois afin de fournir une mesure fiable et un écart type (mentionnés sur les figures et dans les chiffres de résultat). La région d'intérêt (ROI) était de forme ronde et couvrait la plus grande zone possible dans l'image transversale du fantôme tubulaire.



*Figure 2. Dispositif expérimental pour l'étude de la correction du phénomène d'entrée de coupe avec des concentrations de chélate de Gadolinium variées. Antenne, set de seringues pour un injecteur automatique MEDRAD (Pittsburgh, PA, USA) non représenté, tuyau guidant le flux (système de contention final et tubes de calibration non représentés).*

Pour l'objectif 4 l'application d'une bande de saturation était proposée aux patients (nombre = 6) en routine clinique lorsqu'une séquence IRM dynamique était indiquée pour la caractérisation d'une tumeur parotidienne et que le consentement éclairé a été obtenu après que la nature de la procédure ait été pleinement expliquée. Aucune ou une bande de saturation de 4 cm ont été appliquées pendant la séquence Fast-SPGR et/ou LAVA. Chaque patient n'a reçu qu'une seule injection intraveineuse d'agent de

contraste et n'a eu qu'une seule séquence IRM dynamique, et toutes les courbes signal / temps de rehaussement parotidien pouvaient être interprétées normalement. Les fonctions d'entrée artérielles ont été collectées sous forme de courbes signal / temps.

### C. Résultats

Sans bande de saturation, le phénomène d'entrée de coupe est présent. Le phénomène d'entrée de coupe augmente lorsque la vitesse d'écoulement augmente. Le phénomène d'entrée de coupe est plus important sur la première coupe que sur les suivantes (figure 3).

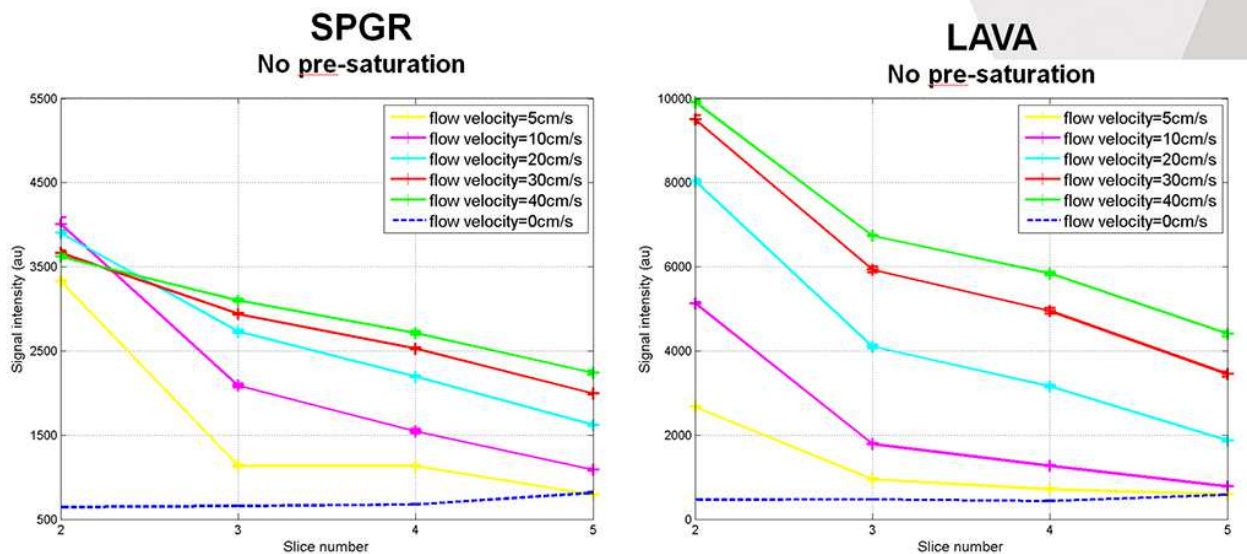


Figure 3. Graphiques de l'intensité moyenne du signal de la ROI centrée sur le tuyau du circuit fermé, sur les coupes IRM 2 à 4 (« slice ») le long du tuyau, pour différentes vitesses d'écoulement (« flow velocity »), sans bande de pré-saturation. Résultats pour les séquences Fast-SPRG et LAVA.

Plus l'épaisseur de la bande de saturation était grande, plus la correction du phénomène d'entrée de coupe était importante, en particulier pour les vitesses d'écoulement élevées. Les bandes de saturation de 4 cm et 6 cm d'épaisseur donnaient les meilleurs résultats (figures 4-6).

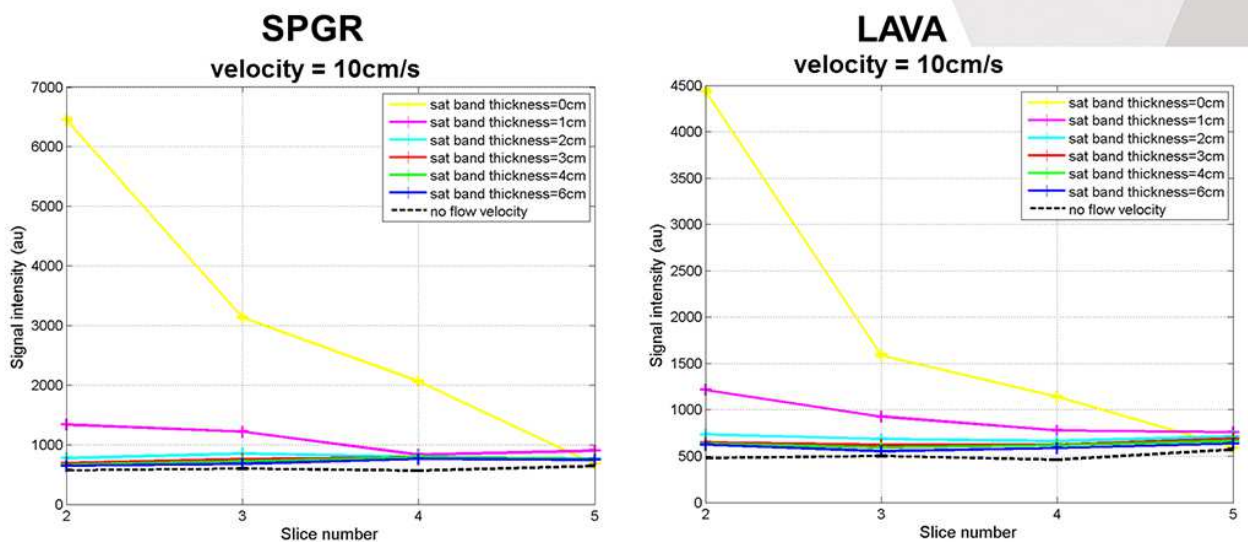


Figure 4. Graphiques de l'intensité moyenne du signal de la ROI centrée sur le tuyau du circuit fermé, sur les coupes IRM 2 à 4 (« slice ») le long du fantôme pour différentes épaisseurs de bande de pré-saturation, à une vitesse de flux de 10 cm.s<sup>-1</sup>. Résultats pour les séquences Fast-SPRG et LAVA. Référence sans flux en pointillés.

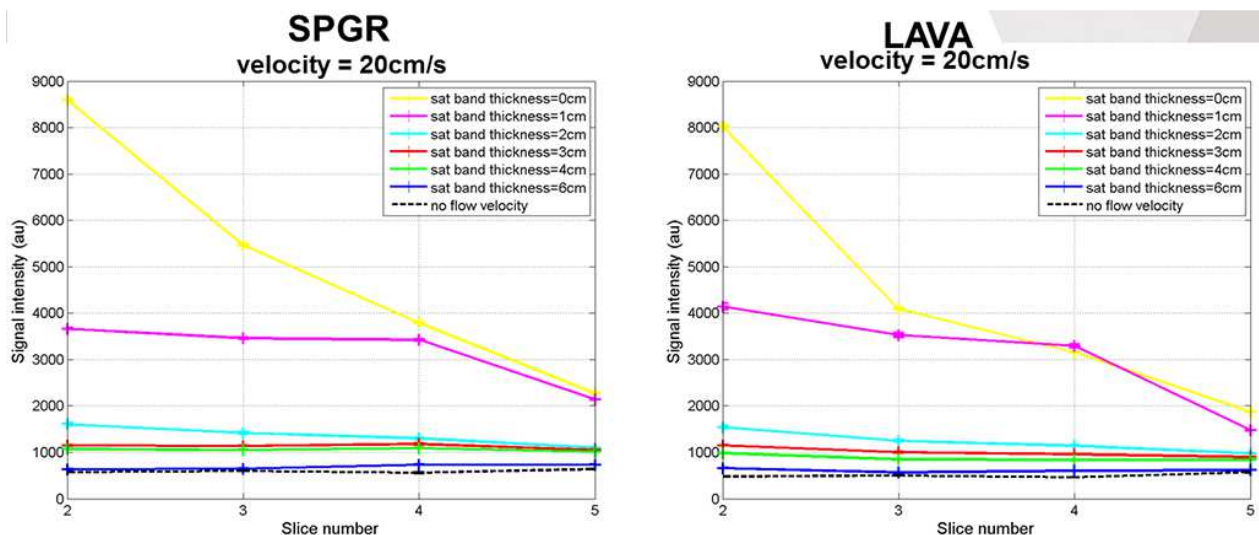


Figure 5. Graphiques de l'intensité moyenne du signal de la ROI centrée sur le tuyau du circuit fermé, sur les coupes IRM 2 à 4 (« slice ») le long du fantôme pour différentes épaisseurs de bande de pré-saturation, à une vitesse de flux de 20 cm.s<sup>-1</sup>. Résultats pour les séquences Fast-SPRG et LAVA. Référence sans flux en pointillés.

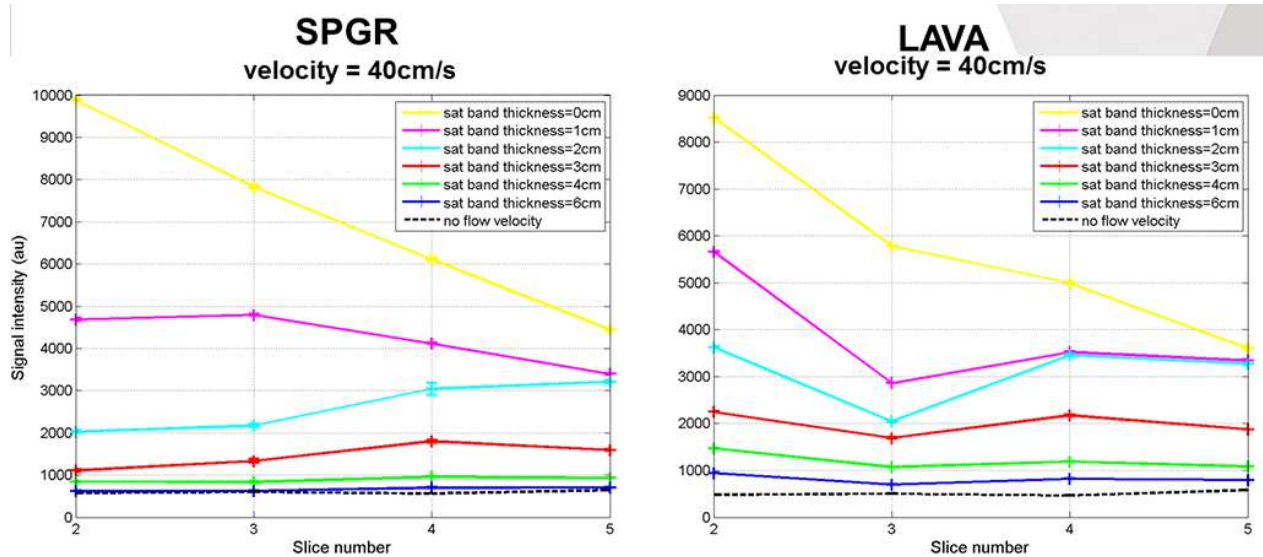


Figure 6. Graphiques de l'intensité moyenne du signal de la ROI centrée sur le tuyau du circuit fermé, sur les coupes IRM 2 à 4 (« slice ») le long du fantôme pour différentes épaisseurs de bande de pré-saturation, à une vitesse de flux de 40 cm.s<sup>-1</sup>. Résultats pour les séquences Fast-SPRG et LAVA. Référence sans flux en pointillés.

En présence d'un agent de contraste à 2,5 mM et sans pré-saturation, là aussi le flux (et donc le phénomène d'entrée de coupe) était associé à une augmentation significative du signal par rapport à la référence statique (ANOVA à un facteur, p <0,01). Avec saturation d'amont du flux l'intensité du signal était comparable à la référence (figure 7). La dispersion des résultats étaient plus importante pour la séquence LAVA avec une concentration de 10 mM.

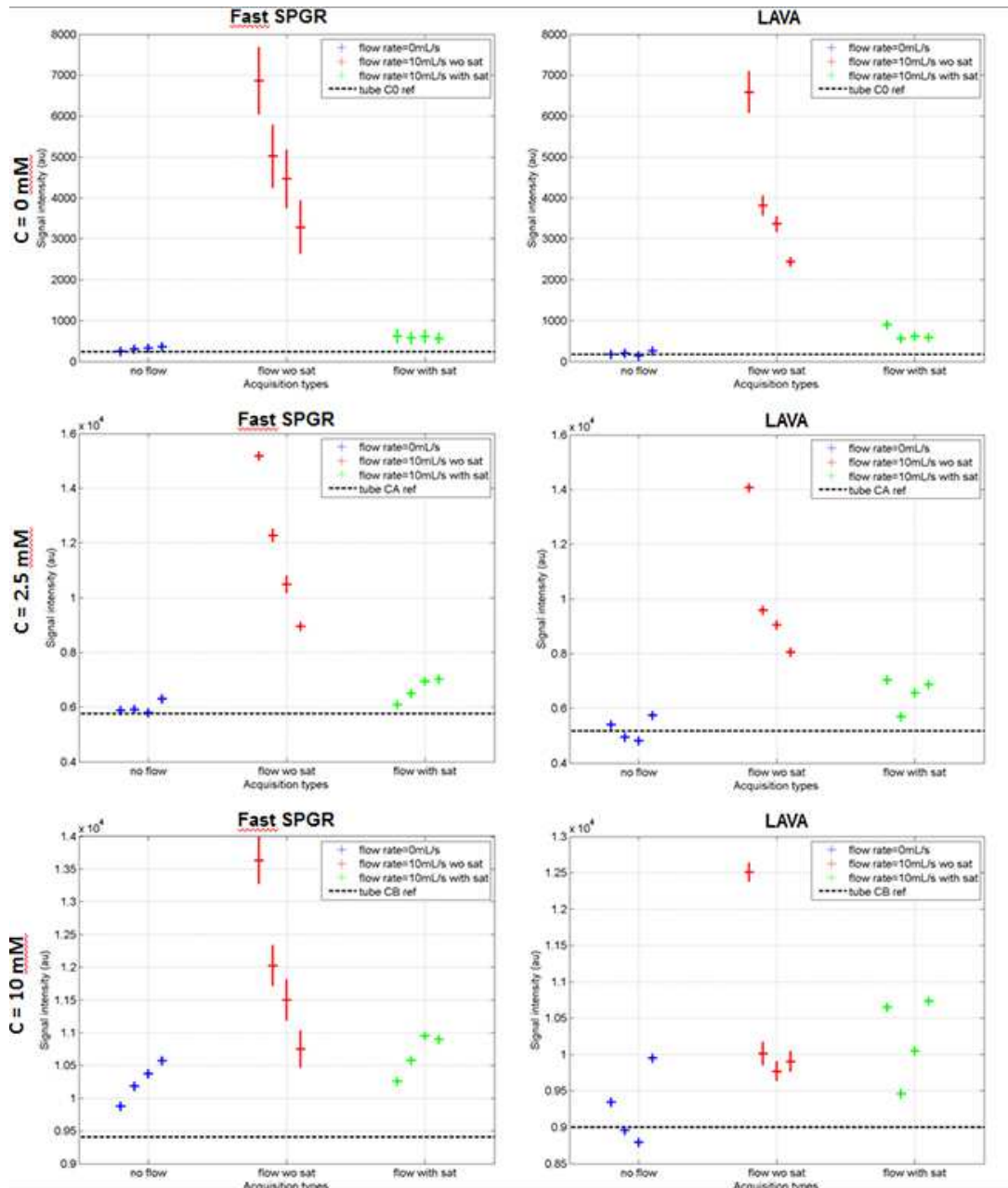


Figure 7. Graphiques de l'intensité moyenne du signal sur les coupes IRM 2 à 4 le long du fantôme pour différentes concentrations d'agent de contraste (0 mM première ligne, 2,5 mM deuxième ligne, 10 mM troisième ligne), sans débit (bleu), avec une vitesse de  $26 \text{ cm.s}^{-1}$  (rouge), avec une vitesse de  $26 \text{ cm.s}^{-1}$  et une bande de pré-saturation de 4 cm d'épaisseur (vert). Résultats pour les séquences Fast-SPGR et LAVA.

In vivo la forme des fonctions d'entrée artérielles des séquences Fast-SPGR et LAVA avec saturation correspondaient mieux à celles de la littérature [48], que sans pré-saturation (Figure 8).

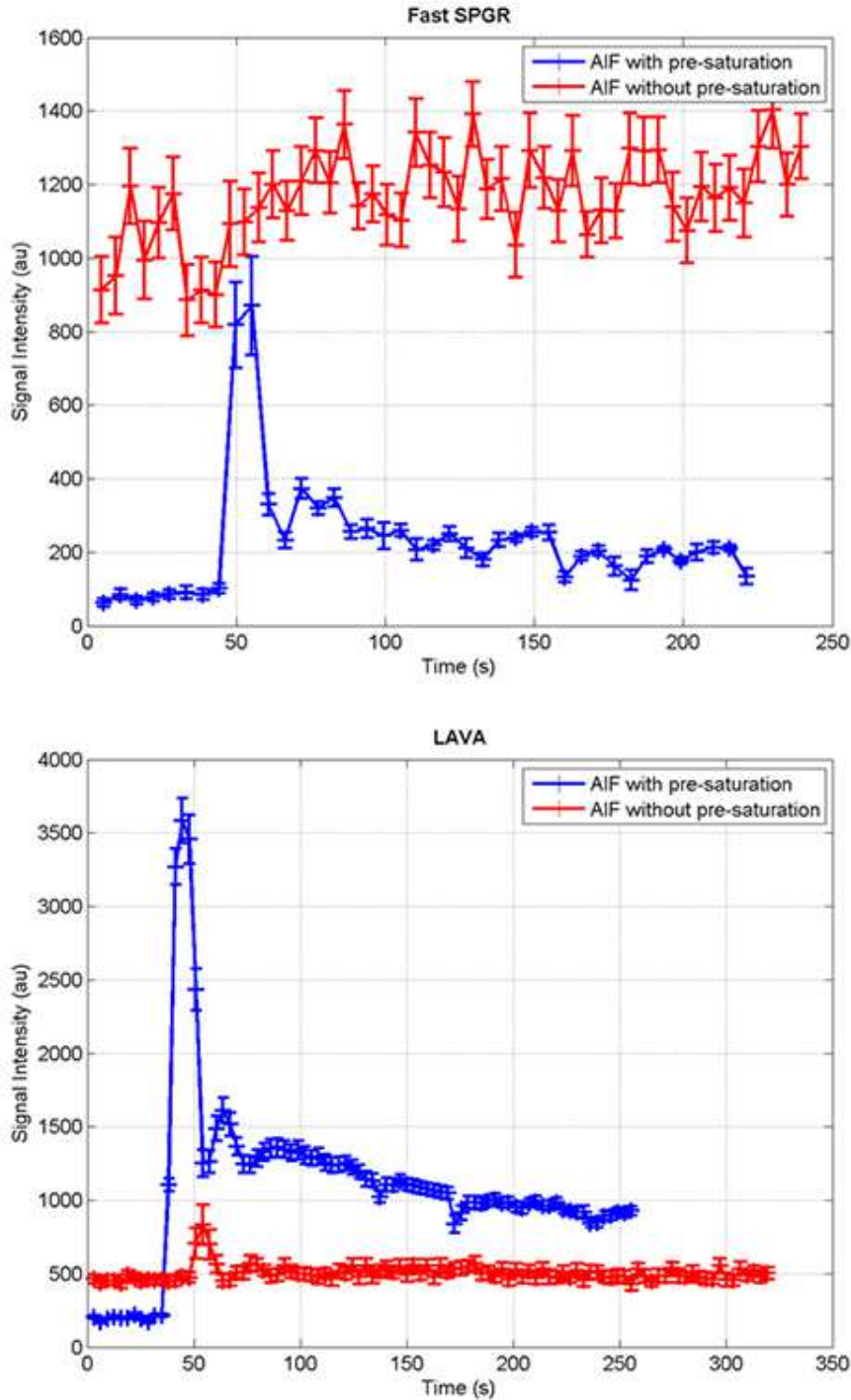


Figure 8. Exemple de graphiques intensité du signal / temps de la courbe AIF moyenne pour différents patients: sans bande de pré-saturation (rouge) et avec une bande de saturation de 4 cm (bleu). Résultats pour les séquences Fast-SPGR et LAVA. Barres verticales = déviation standard de la ROI.

#### D. Discussion

Le phénomène d'entrée de coupe augmente avec la vitesse de l'écoulement. La méthode de saturation corrige efficacement le phénomène d'entrée de coupe in vitro pour les séquences Fast-SPGR et LAVA. La méthode de saturation corrige

efficacement l'altération du signal avec agent de contraste. Nous avons remarqué que les résultats étaient plus dispersés pour la concentration de 10 mM. La méthode de saturation fournit une meilleure forme de fonction d'entrée artérielle dans la carotide des patients de notre étude. L'épaisseur de la bande de saturation doit être suffisamment grande pour corriger efficacement le phénomène d'entrée de coupe (les résultats sont meilleurs avec des épaisseurs de 4 et 6 cm dans notre étude). Ainsi nous avons pensé que la méthode de saturation, déjà proposée pour les séquences IRM conventionnelles, pouvait être appliquée aux séquences dynamique IRM T1 pour la perfusion / perméabilité dans notre protocole d'acquisition de TEP-IRM. L'acquisition d'images dynamiques IRM dans un autre plan (exemple plan coronal ou sagittal) pourrait être une autre façon de corriger le phénomène d'entrée de coupe. Toutefois nous préférons obtenir une correction efficace dans le plan axial pour l'imagerie de la tête et du cou, afin d'utiliser la symétrie de l'anatomie et de faciliter la comparaison avec les autres séquences. Nous pensons qu'une fonction d'entrée artérielle contenant un phénomène d'entrée de coupe important non corrigé devrait probablement être remplacée par une fonction d'entrée artérielle dite de la population, ce que proposent certains logiciels d'étude de la perméabilité.



## 10. INSTRUMENTATION DE L'IMAGERIE DE PERFUSION / PERMEABILITE : CARTOGRAPHIE DES VALEURS DE T1.

### A. Contexte

L'imagerie de perfusion / perméabilité requière la connaissance a priori ou la mesure des temps de relaxation T1 du sang et des tissus explorés [12, 49]. Les protocoles d'IRM de mesure des temps de relaxation par inversion récupération sont la référence mais sont assez longs (durée supérieure à 5 minutes) et peu compatibles avec la routine clinique. Les protocoles de mesure des temps de relaxation avec des techniques d'angles de bascules variables sont plus courts mais possiblement moins justes. De nouvelles méthodes sont entrées dans la pratique clinique qui permettent l'acquisition simultanée des cartes T1, T2 et densité de protons (PD) dans des temps d'examen de quelques minutes [50]. Néanmoins, une revue récente de Bojorquez et al. [51] et des travaux sur la reproductibilité [52] mettent en évidence la variabilité des valeurs absolues des paramètres fournis par différents protocoles IRM de perfusion/perméabilité. Les problèmes identifiés sont en particulier les protocoles IRM rapides qui sont nécessairement basés sur des compromis entre précision des mesures et optimisation du temps d'acquisition. Afin de rendre les protocoles IRM plus robustes, la validation sur des fantômes de référence doit être effectuée pour chaque scanner, afin d'établir des courbes d'étalonnage spécifiques [53]. Nous avons étudié la justesse des acquisitions IRM de mesure des temps de relaxation par deux travaux successifs. Le premier travail, mené sur un fantôme fait maison a été l'objet d'un poster au congrès européen de radiologie en 2018 [54]. Le deuxième travail mené sur un fantôme commercial de référence est en cours de mise en forme pour publication. Les deux travaux sont rapportés successivement dans ce chapitre.

### B. Cartographie des valeurs de T1, premier travail

#### i. Préambule

Ici, l'objectif était de déterminer une méthode de cartographie des temps de relaxation T1 in vitro précise et cliniquement réalisable dans un temps limité. Ceci afin de l'appliquer pour l'exploration des carcinomes épidermoïdes des VADS par séquence de perfusion / perméabilité et pour connaître la valeur a priori du T1 des carcinomes ORL.

#### ii. Matériel et méthodes

Les imageurs IRM 3 Tesla Discovery MR750w, (General Electric, Milwaukee, WI, USA) et 1.5 Tesla OPTIMA (General Electric, Milwaukee, WI, USA) étaient utilisés avec leurs antennes tête et cou respectives.

Le fantôme comportait douze concentrations de chélate de gadolinium, réalisées par dilutions manuelles à l'aide de micropipettes. L'agent de contraste à base de gadolinium (Gd-DOTA) était dilué dans de l'eau distillée pour obtenir les valeurs T1 fréquentes, de 50 ms à 3000 ms à 3 Tesla et de 50 ms à 2000 ms à 1,5 Tesla. Chaque

seringue de dilution était ensuite fixée dans un support rempli de solution de  $\text{CuSO}_4$  (fantôme A Eurospin II- T05)(figure 9 et figure 10).

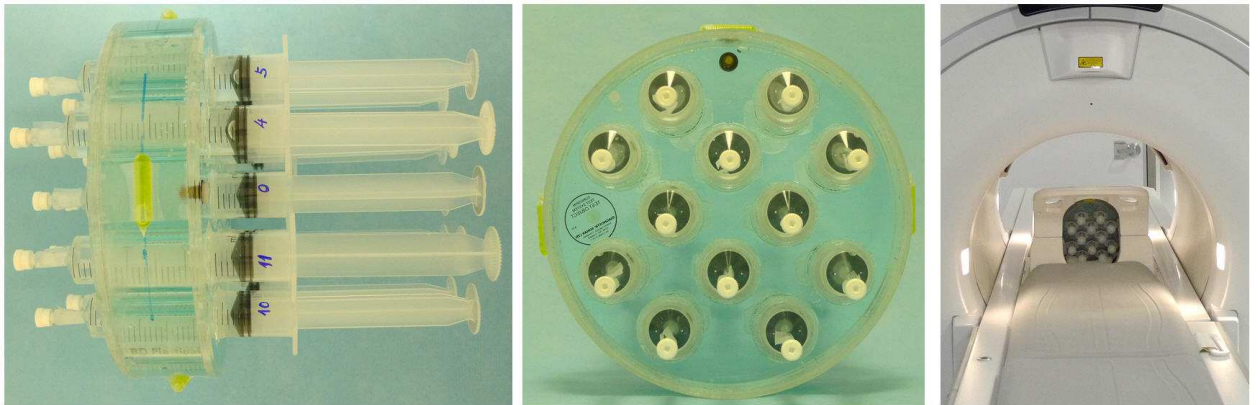


Figure 9. De gauche à droite. Fantôme de profil, de face, en position d'acquisition d'images dans l'IRM.

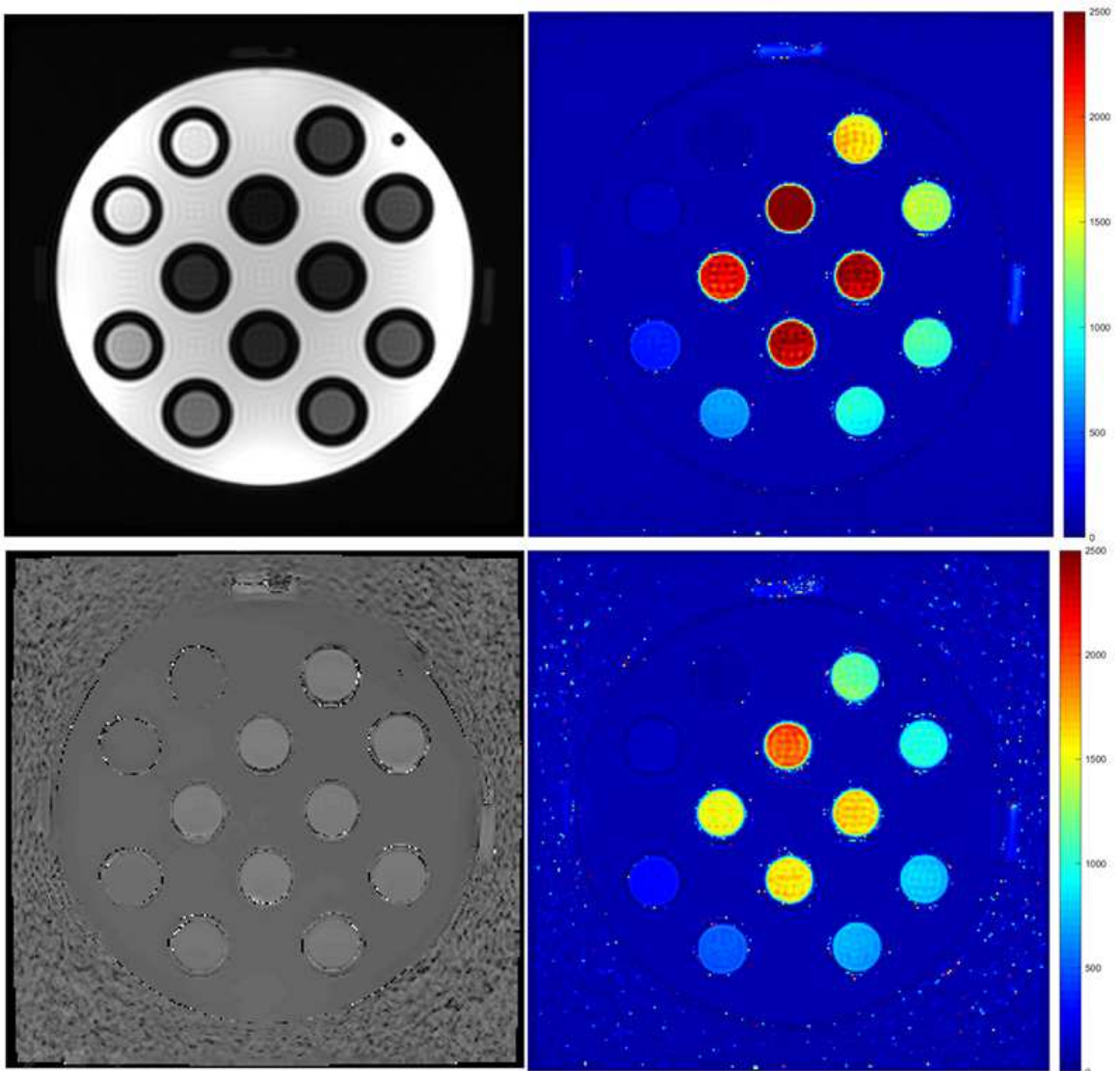


Figure 10. Mesure  $T_1$  sur fantôme cylindrique : image montrant les tubes de concentration variable en  $\text{Gd-DOTA}$  acquise par séquence LAVA à une excitation avec

*pour l'illustration l'angle de bascule de 9 ° (en haut à gauche). Image de cartographie B1 (en bas à gauche). Cartographie T1 dérivée d'une séquence LAVA à angles de bascules variables, une excitation et 3 angles de bascules (en haut à droite, échelle en millisecondes). Image de cartographie T1 dérivée de la séquence LAVA à une excitation et 3 angles de bascules corrigée avec la cartographie B1 (en bas à droite, échelle en millisecondes).*

L'IRM a été réalisée respectivement à 3 Tesla et 1,5 Tesla en utilisant les techniques suivantes: la séquence de référence pour la mesure des temps de relaxation Single Shot Fast Spin Echo Inversion-Recovery (SSFSE-IR), une séquence Variable Flip-Angle comportant 5 angles de bascules (VFA5), une séquence Variable Flip-Angle comportant 3 angles de bascules choisis de façon optimisée sur les données de la littérature [55](VFA3) et une séquence IRM synthétique basée sur 2D Fast Spin Echo (FSE) Multi-Dynamic, Multi-Echo nommée MAGiC ("Magnetic Resonance Image Compilation") par le constructeur à 3 Tesla [56]. La géométrie spatiale des séquences IRM était choisie pour être compatible avec une exploration ORL. La SSFSE-IR utilisée comme acquisition de référence, avait les paramètres suivants: TE 22,62 ms à 3T et TE 24,19 ms à 1,5T, TR 5000ms, champs de vue (FOV) 24 x24 cm, matrice 256 x 256, épaisseur de coupe 5 mm, bande passante (BW) 651 Hz / pixel, temps d'inversion (TI) 50, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500 ms. Les méthodes VFA étaient basées sur l'écho de gradient 3D (SPGR et LAVA) sans accélération d'imagerie parallèle, avec cinq angles de bascules à pas fixes (VFA5: 5 ° -25 ° par 5 °) et trois angles optimisés [55](VFA3: 2 °, 9 °, 19 ° pour SPGR et 2 °, 9 °, 15 ° pour LAVA). Ces séquences VFA étaient réalisées avec un nombre d'excitations de 4 (NEX4) puis de 1 (NEX1). Les autres paramètres des séquences VFA étaient les suivants à 3 Tesla: TR 5,56 ; TE 1,296 ms pour SPGR ; TR 4,73 ; TE 1,108 ms pour LAVA ; champ de vue 24 x 24 cm ; matrice 256 x 256 ; bande passante (BW) 651 Hz / pixel. A 1,5 Tesla : TR 3,982 ; TE 1,284 ms pour SPGR et TR 4,681 ; TE 1,108 ms pour LAVA ; et les autres paramètres étaient les mêmes qu'à 3 Tesla. La cartographie du champ radiofréquence B1 a été mesurée avec la méthode à double angle (DAM) pour optimiser la correction des valeurs T1 obtenues par les séquences VFA [57], avec le même champ de vue et la même résolution que les acquisitions T1, en utilisant deux angles de bascule de 60 ° et 120 °. La séquence MAGiC d'une durée de 5 min était réalisée avec le même champ de vue et la même résolution que les autres acquisitions, pour générer les multi-contrastes et des cartes T1, T2, densité de protons. Les régions d'intérêts en deux dimensions (ROI) étaient de forme ronde et placées sur la section des tubes (seringues du fantôme) des différentes dilutions de chélate de Gadolinium.

Tous les calculs et analyses cartographiques ont été effectués à l'aide du logiciel Matlab. Les valeurs T1 de la SSFSE-IR ont été obtenues par un ajustement en utilisant la minimisation non linéaire de Nelder-Mead et les valeurs T1 de la VFA ont été ajustées linéairement [58]. La cartographie T1 de MAGiC a été réalisée avec le logiciel dédié intégré à la console d'acquisition du constructeur, SyMRI IMAGE. Le

coefficient de corrélation (R) de chaque méthode T1 a été calculé en comparant à l'acquisition de référence SSFSE-IR.

La méthode T1 rapide optimisée (LAVA-VFA3-NEX1) avec pré-saturation (pour limiter le phénomène d'entrée de coupe, cf chapitre précédent) et correction B1 a été appliquée pour un patient pour chaque champ magnétique pour mesurer le T1 du carcinome. Les acquisitions ont été réalisées avec les mêmes paramètres in vivo que pour l'étude sur fantôme. La région d'intérêt a été choisie manuellement sur le carcinome épidermoïde et le T1 moyen a été calculé.

### iii. Résultats

La mesure B1 permet de corriger la polarisation des angles de bascule de la méthode VFA causée par l'inhomogénéité du champ radiofréquence d'émission (figures 11 à 14, voir spécifiquement figure 12 et figure 14). Aux deux champs magnétiques (1,5 T et 3 T), la mesure du temps de relaxation T1 avec 5 angles de bascules à pas fixe a montré une corrélation imparfaite ( $R < 0,8$ ) avec la référence SSFSE-IR ; alors que la mesure de T1 avec les angles optimisés (SPGR-VFA3 et LAVA-VFA3) a montré une meilleure corrélation avec un R proche de 1 (figure 11, figure 13). La précision T1 n'était pas beaucoup influencée par le nombre d'excitations (NEX) (figures 12, figure 14). La cartographie MAGiC T1 avait des résultats bien corrélés à la séquence de référence SSFSE-IR ( $R = 0,98$ ) (figure 14).

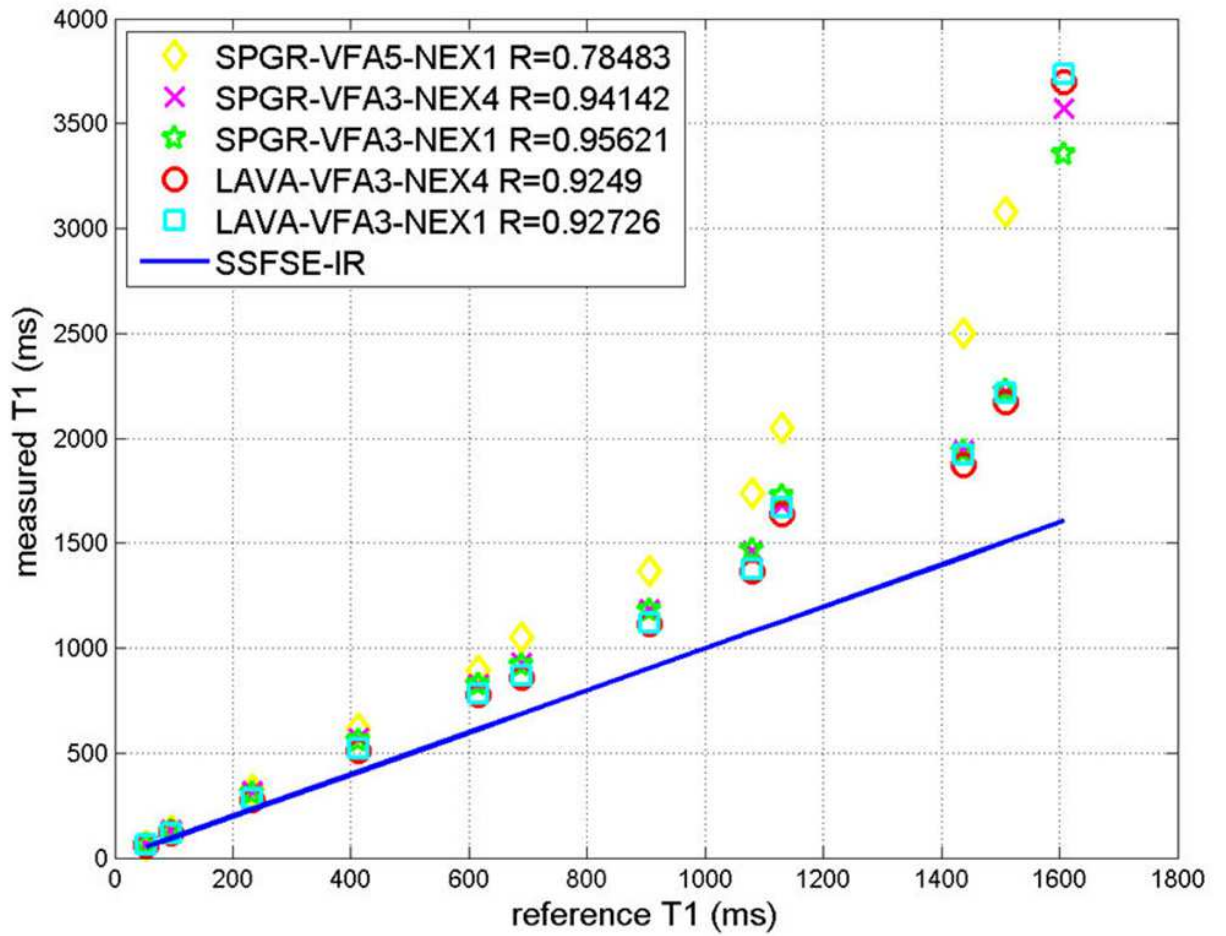


Figure 11. Aimant 1,5 T sans correction B1. Résultats présentés avec la valeur calculée du coefficient de corrélation R. Séquence SPGR à cinq angles bascules et une excitation (SPGR-VFA5-NEX1), séquences SPGR à trois angles de bascules et 4 excitations (SPGR-VFA3-NEX4), SPGR à trois angles de bascules et 1 excitation (SPGR-VFA3-NEX1), séquence LAVA à trois angles de bascules et 4 excitations (LAVA-VFA3-NEX4) et séquence LAVA à trois angles de bascules et 1 excitation (LAVA-VFA3-NEX1). Corrélation calculée par rapport à la séquence gold standard inversion / récupération (SSFSE-IR).

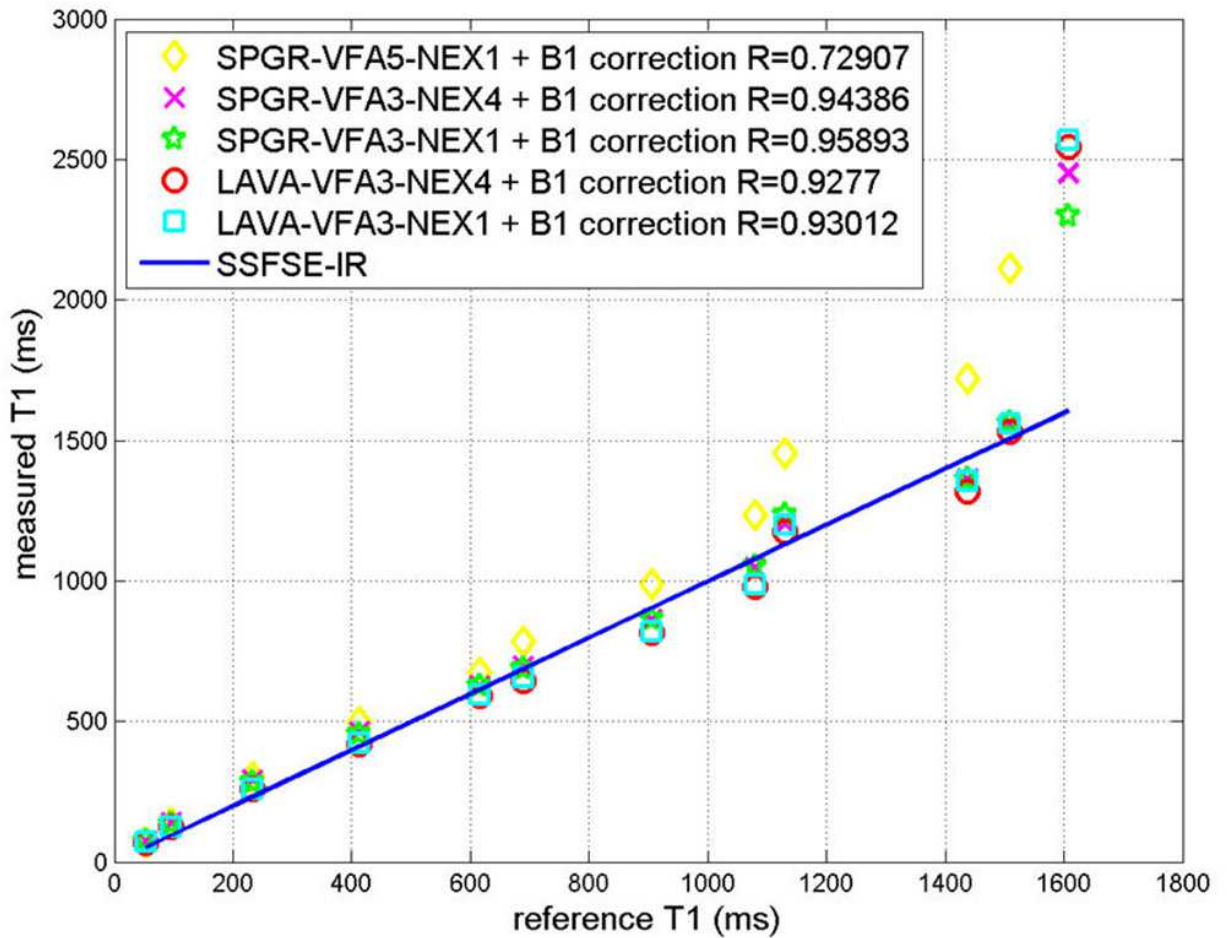


Figure 12. Aimant 1,5 T avec correction B1. Résultats présentés avec la valeur calculée du coefficient de corrélation  $R$ . Séquences SPGR à cinq angles de bascules et 1 excitation (SPGR-VFA5-NEX1), SPGR à trois angles de bascules et 4 excitations (SPGR-VFA3-NEX4), SPGR à trois angles de bascules et 1 excitation (SPGR-VFA3-NEX1), LAVA à trois angles de bascules et 4 excitations (LAVA-VFA3-NEX4) et séquence LAVA à trois angles de bascules et 1 excitation (LAVA-VFA3-NEX1). Corrélation par rapport à la séquence gold standard inversion / récupération (SSFFSE-IR).

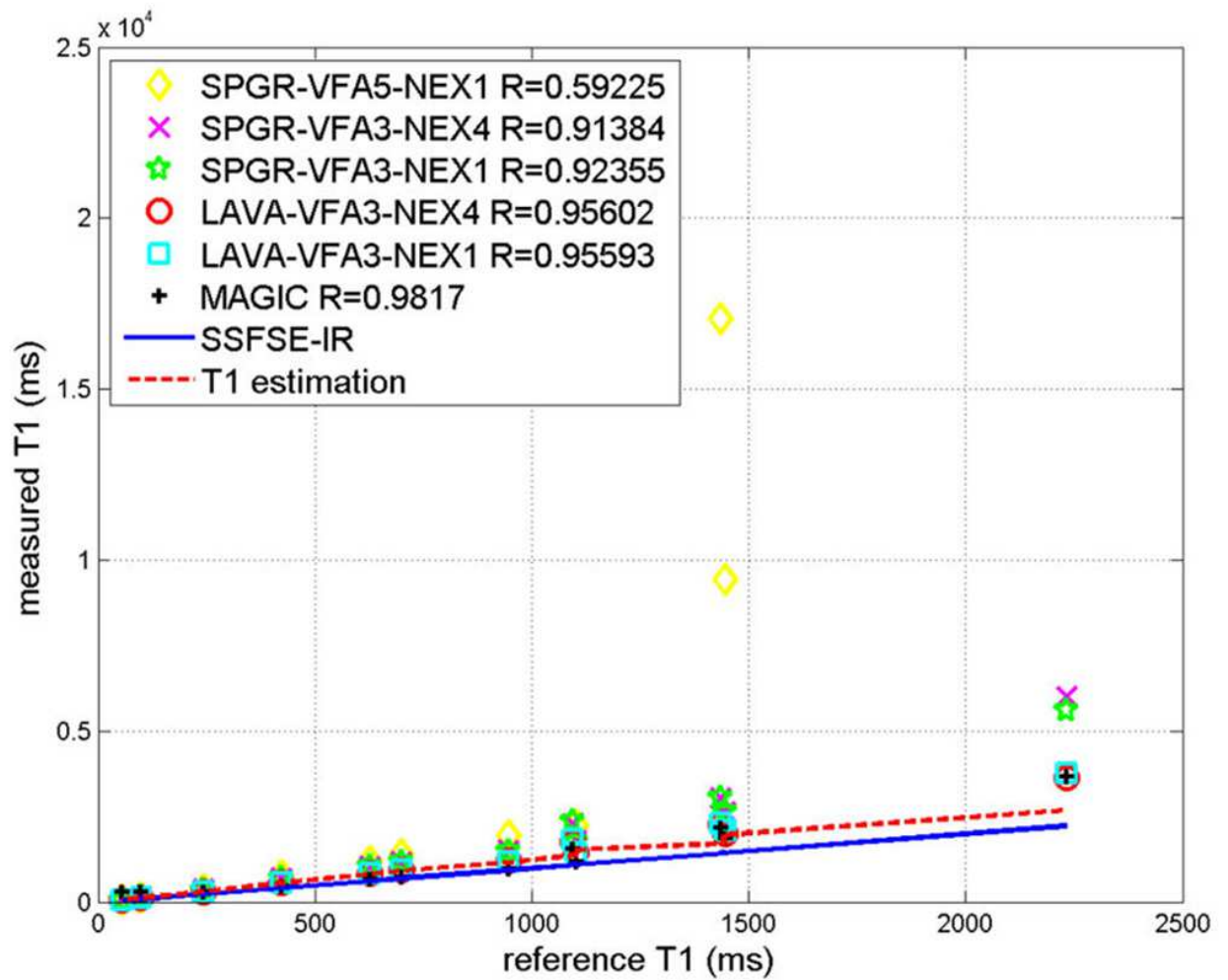


Figure 13. Aimant 3T sans correction B1. Résultats présentés avec la valeur calculée du coefficient de corrélation R. Séquences SPGR à cinq angles de bascules et 1 excitation (SPGR-VFA5-NEX1), SPGR à trois angles bascules et 4 excitations (SPGR-VFA3-NEX4), SPGR à trois angles de bascules et 1 excitation (SPGR-VFA3-NEX1), LAVA à trois angles de bascules et 4 excitations (LAVA-VFA3-NEX4) et LAVA à trois angles de bascules et 1 excitation (LAVA-VFA3-NEX1), séquence synthétique (MAGiC). Corrélation avec à la séquence gold standard inversion / récupération (SSFSE-IR). Ligne pointillée: calcul du T1 en fonction de la dilution du produit de contraste.

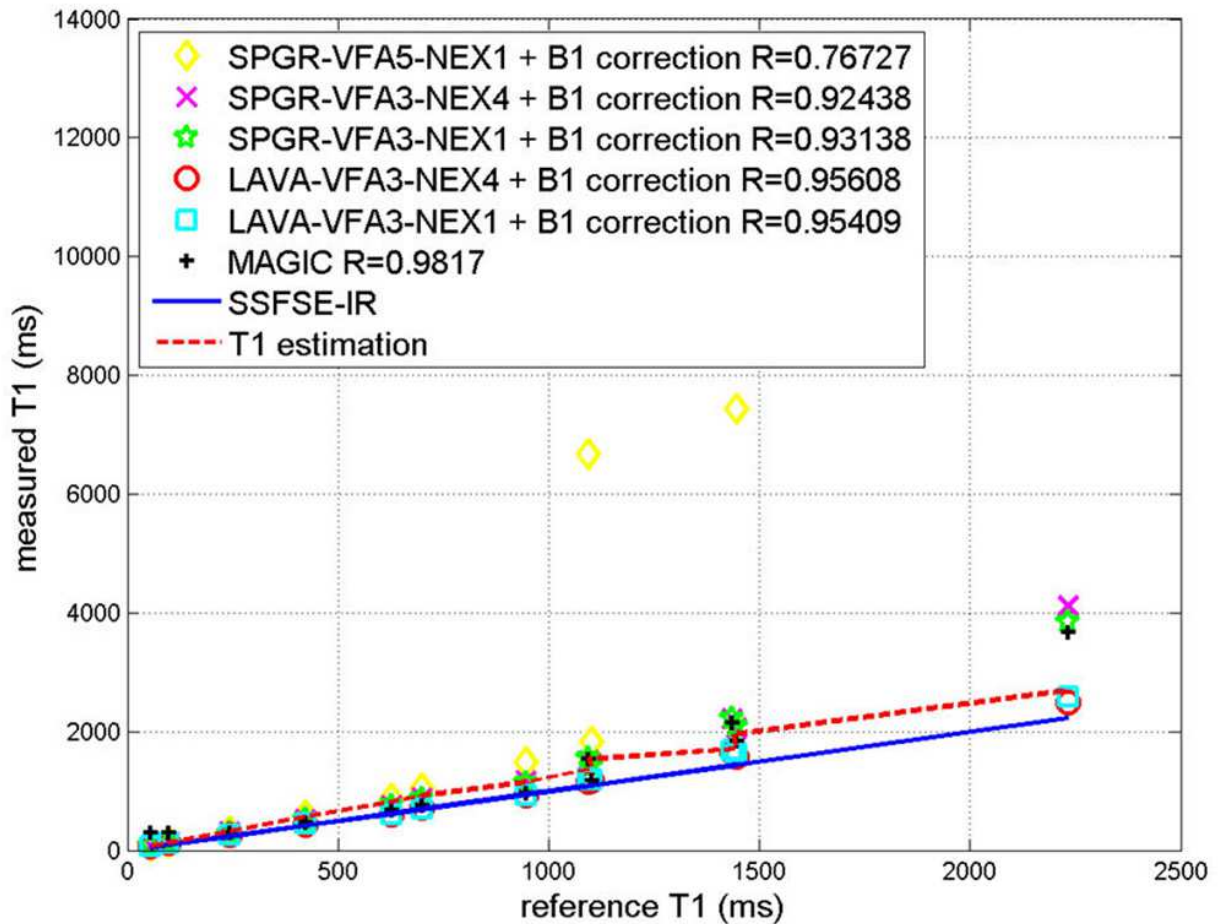


Figure 14. Aimant 3T avec correction B1. Résultats présentés avec la valeur calculée du coefficient de corrélation R. Séquences SPGR à cinq angles de bascules et 1 excitation (SPGR-VFA5-NEX1), SPGR à trois angles de bascules et 4 excitations (SPGR-VFA3-NEX4), SPGR à trois angles de bascules et 1 excitation (SPGR-VFA3-NEX1), LAVA trois angles de bascules et 4 excitations (LAVA-VFA3-NEX4) et séquence LAVA à trois angles de bascules et 1 excitation (LAVA-VFA3-NEX1), séquence synthétique (MAGiC). Corrélation avec à la séquence gold standard inversion / récupération (SSFSE-IR). Ligne pointillée: calcul T1 en fonction de la dilution du produit de contraste.

Chez le patient, les T1 mesurés dans le carcinome était respectivement de 1220 ms à 3 T et de 990 ms à 1,5 T (figure 15).



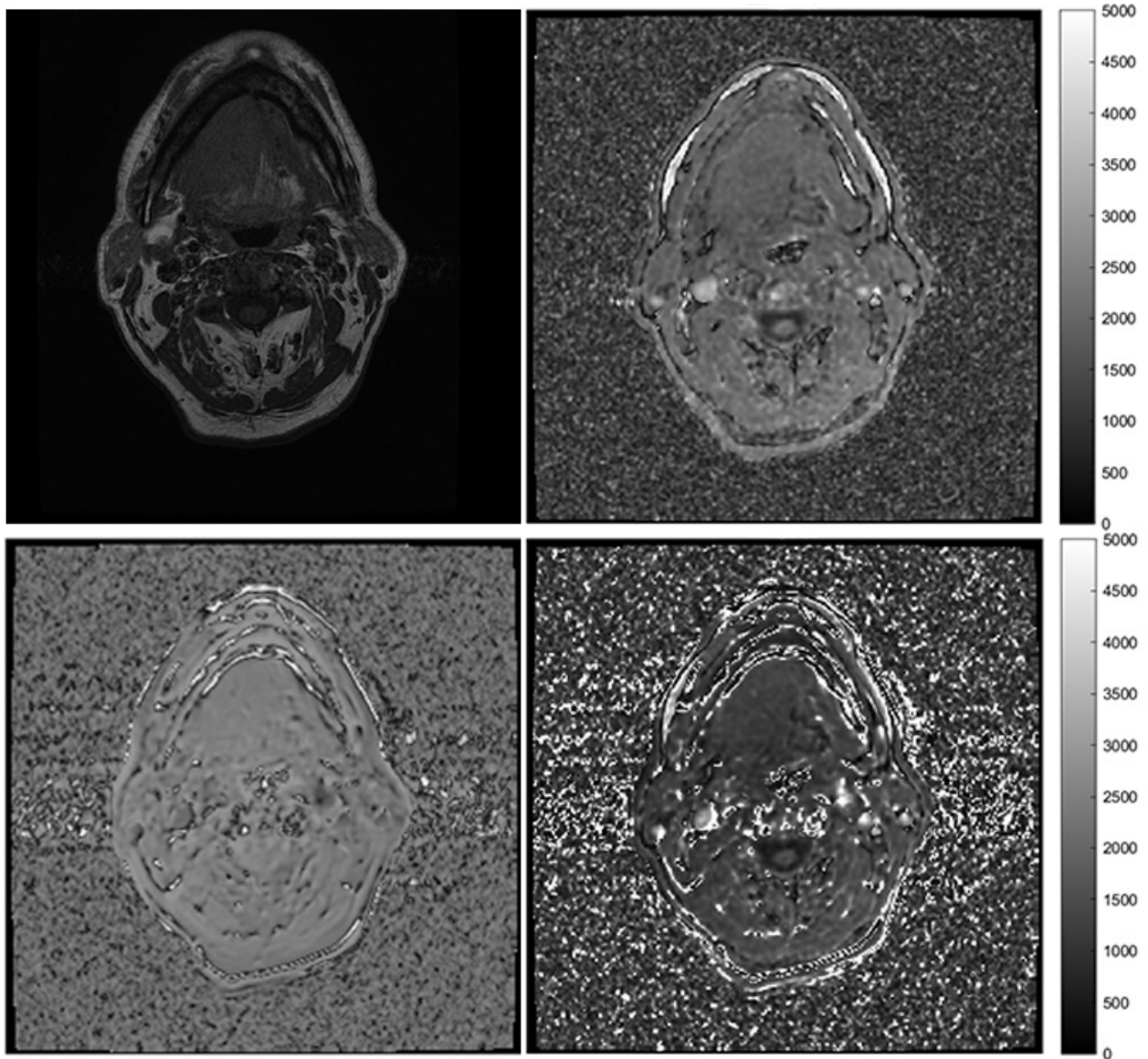


Figure 15. Patient atteint d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale (\*). Image axiale pondérée T1 (en haut à gauche). Séquence LAVA 3 angles de bascule et une excitation «LAVA-VFA3-NEX1» (en haut à droite, échelle de la milliseconde). Cartographie B1 (en bas à gauche). Séquence LAVA 3 angles de bascule et une excitation corrigée avec la cartographie B1 (en bas à droite, échelle de la milliseconde).

#### iv. Discussion

Les séquences en écho de gradient SPGR et LAVA VFA avec 3 angles de bascules optimisés, combinées à la correction de l'inhomogénéité B1, fournissent une mesure de T1 précise. Toutefois en pratique clinique le traitement d'image pour la correction B1 est difficile à mettre en œuvre (ici avec Matlab). La séquence avec 3 angles de bascules optimisés seule est moins précise mais améliore considérablement la durée d'exploration (90 secondes), elle paraît être un compromis intéressant pour l'écriture d'un protocole d'acquisition de TEP-IRM en

ORL. Pour l'utilisation de logiciels ne permettant pas la prise en compte de la cartographie T1, la connaissance de la valeur de T1 a priori du carcinome des VADS est une donnée nouvelle que nous n'avons pas trouvée dans la littérature, toutefois le nombre de patient limité (un pour le champs magnétique 3 Tesla , un pour le champs magnétique 1,5 Tesla) ne permet pas de généraliser les valeurs calculées même si les autre valeurs (sang, moelle) étaient concordantes avec la littérature avec une valeur mesurée et une valeur de référence dans la carotide respectivement de 1686 ms et 1650 ms, et dans la moelle épinière 940 ms et 993 ms [59].

### C. Cartographie des valeurs de T1, deuxième travail

#### i. Préambule

Ce deuxième travail est en cours de mise en forme pour une soumission de publication au moment de l'écriture de la thèse. Nous avons souhaité poursuivre le premier travail sur la cartographie T1 et le calcul de la valeur a priori du temps de relaxation T1 des carcinomes des VADS à 3 Tesla (champs magnétique de la TEP-IRM), en améliorant le dispositif expérimental et en augmentant le nombre de mesures chez les patients. Nous avons pour cela recherché et utilisé un fantôme calibré reconnu par les sociétés savantes à la place du fantôme fabriqué maison avec des dilutions de produit de contraste. Ici nous nous sommes procuré le fantôme recommandé par le groupe américain QIBA [60]. Nous avons repris du premier travail la séquence MAGiC ("Magnetic Resonance Image Compilation") ou méthode dite QRAPMASTER, qui permet une quantification simultanée rapide de T1, T2 et densité de proton (PD) avec correction intrinsèque des inhomogénéités du champ B1 [50]. MAGiC a d'abord été utilisée pour mesurer à 3 Tesla les valeurs T1, T2 et PD sur le fantôme de référence commercial conduisant à l'estimation des erreurs de mesure et à établissement de courbes d'étalonnage. Les résultats dérivés du fantôme ont ensuite été utilisés pour mesurer, pour la première fois selon nous, les valeurs absolues de T1, T2 et PD chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde ORL. De plus, les valeurs MAGiC T1 obtenues sur les patients ont été comparées à celles mesurées au cours de la même séance avec un protocole SPGR (Spoiled Gradient Recalled) avec des angles de bascules variables (Variable Flip Angle), plus rapide, non dépendante du constructeur, possiblement moins exacte, généralement utilisée pour la cartographie T1 pré-contraste dans le cadre d'une imagerie IRM de perfusion / perméabilité.

#### ii. Matériel et méthodes

L' imageur était l'IRM 3 Tesla Discovery MR750w, (General Electric, Milwaukee, WI, USA).

In vitro le dispositif utilisait le fantôme calibré commercial « Phantom Model 130 (HPD, High Precision Devices, Boulder, CO, USA) [61] pour évaluer la précision des mesures T1, T2 et PD et pour établir des courbes d'étalonnage. Le fantôme se composait d'une coque sphérique remplie d'eau désionisée, d'un diamètre intérieur de 200 mm. À l'intérieur de la coque sphérique se trouvait un cadre composé de 5

plaques qui supportaient, entre autres éléments non pertinents pour cette étude, un réseau de 14 sphères T1, un réseau de 14 sphères T2 et un réseau de 14 sphères de densité de protons. Les sphères étaient d'un diamètre intérieur de 15 mm. Le fantôme était positionné à l'intérieur de l'antenne tête et cou de l'aimant avec des plaques portant les sphères perpendiculaires à l'axe de l'aimant (figure 16). De cette manière, les réseaux de sphères pouvaient être imagés sur des coupes axiales, comme souhaité pour les examens des patients. Les mesures étaient effectuées à la température ambiante de l'IRM, environ 20 ° C. Les plaques portant les sphères étaient situées à 40 mm l'une de l'autre: plaque T1 à + 56,5 mm, plaque T2 à + 16,5 mm, plaque PD à -23,5 mm de distance par rapport au centre de la sphère de la coque externe. Les sphères T1 et T2 couvraient une large gamme de valeurs T1 = [21,7; 2480] ms, T2 = [6; 1465] ms, et les sphères PD couvraient des densités de 5% à 100% exprimées en fractions d'eau pure.

Pour la détermination de la précision de la valeur T1 et l'établissement de la courbe d'étalonnage, nous avons sélectionné un sous-ensemble de sphères, à partir des plaques T1 et T2, selon les critères suivants: i)  $T1 > 300$  ms, car l'évaluation préliminaire a montré que pour  $T1 < 300$  ms, les valeurs mesurées sont systématiquement réglées à 300 ms par le logiciel MAGiC, SyMRI IMAGE, ce qui peut être une limitation de la technique dans certains cas, ii) les valeurs T1 et T2 des sphères devaient toutes deux être dans la plage de valeurs tissulaires à 3T (la plage sélectionnée d'après la revue de Bojorquez et al [51]). La liste des sphères sélectionnées avec les valeurs de référence T1, T2 correspondantes est donnée dans le tableau 1.

Pour la détermination de la précision des valeurs T2 et l'établissement de la courbe d'étalonnage, nous avons sélectionné un sous-ensemble de sphères de la plaque T2 selon : i)  $T1 > 300$  ms; ii) les valeurs T1 et T2 des sphères devaient toutes deux être comprises dans la plage de valeurs tissulaires à 3T [51]. La liste des sphères sélectionnées avec les valeurs de référence T1, T2 correspondantes est donnée dans le tableau 2.

Pour la détermination de la précision des valeurs PD, nous avons utilisé l'ensemble complet des sphères de la plaque PD. Les valeurs de référence sont données dans le tableau 3.

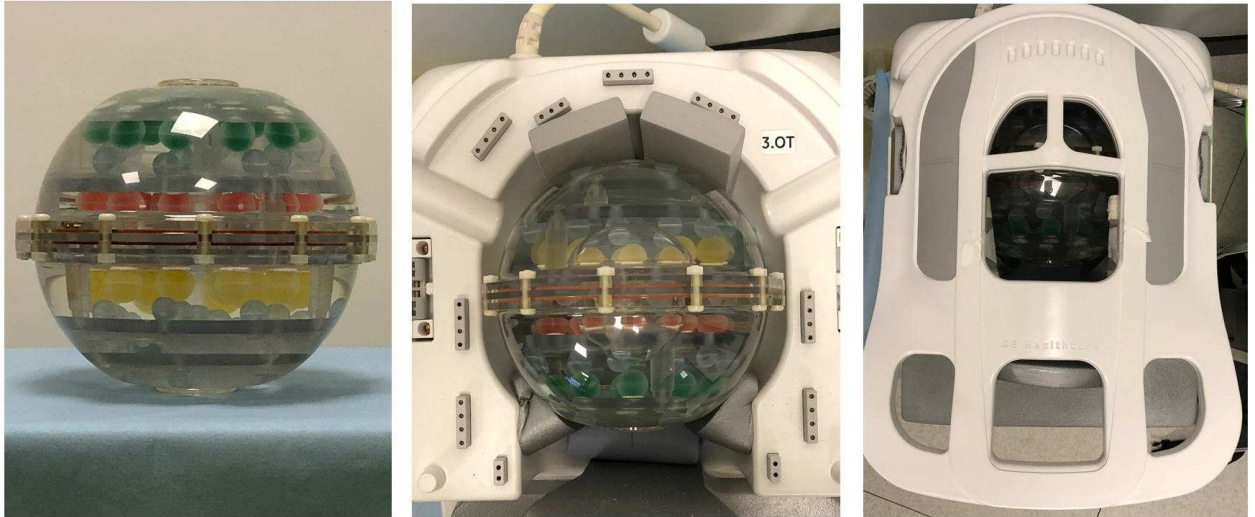


Figure 16. Fantôme modèle 130 (High Precision Devices, Boulder, CO, USA). De gauche à droite : seul, installé dans l'antenne IRM présentée sans et avec les éléments antérieurs d'antenne.

Table 1. Sphères du fantôme « Phantom Model 130 (HPD, High Precision Devices, Boulder, CO, USA) sélectionnées pour les mesures d'étalonnage T1. Selon Bojorquez et al (4), ces valeurs T1 couvrent la plupart des valeurs tissulaires normales mesurées chez l'homme sauf: LCR et liquide synovial de T1 > 3500 ms; moelle osseuse de T1 < 300 ms (extrait du manuel d'instructions HPD).

sphere N°	T1 REF	T2 REF
T2-1	2480	581
T2-2	2173	403
T2-3	1907	278
T2-4	1604	191
T2-5	1332	133
T2-6	1044	97
T2-7	802	64
T1-4	706	510
T2-8	609	46
T1-5	497	360
T2-9	458	32
T1-6	352	255
T2-10	336	23

Table 2. Sphères du fantôme « Phantom Model 130 (HPD, High Precision Devices, Boulder, CO, USA) sélectionnées pour les mesures d'étalonnage T2. Selon Bojorquez et al (4), ces valeurs T2 couvrent la plupart des valeurs tissulaires normales mesurées chez l'homme sauf : LCR, liquide synovial de T2 > 700 ms; certaines valeurs de graisse T2 > 300 ms (extrait du manuel d'instructions HPD).

sphere N°	T1 REF	T2 REF
<b>T2-5</b>	1332	133
<b>T2-6</b>	1044	97
<b>T2-7</b>	802	64
<b>T2-8</b>	609	46
<b>T2-9</b>	458	32
<b>T2-10</b>	336	23

Table 3. Sphères du fantôme « Phantom Model 130 (HPD, High Precision Devices, Boulder, CO, USA) pour les mesures d'étalonnage PD. (extrait du manuel d'instructions HPD).

Sphere N°	DP - %H2O REF
<b>PD-1</b>	5
<b>PD-2</b>	10
<b>PD-3</b>	15
<b>PD-4</b>	20
<b>PD-5</b>	25
<b>PD-6</b>	30
<b>PD-7</b>	35
<b>PD-8</b>	40
<b>PD-9</b>	50
<b>PD-10</b>	60
<b>PD-11</b>	70
<b>PD-12</b>	80
<b>PD-13</b>	90
<b>PD-14</b>	100

In vivo les mesures ont été réalisées sur 10 patients, 7 hommes, 3 femmes, tranche d'âge [38,78] ans, avec différentes localisations tumorales ORL de carcinome: oropharynx loge amygdalienne (n = 3), oropharynx base de langue (n = 2), cavité buccale (n = 2), sinus maxillaire (n = 1) , palais (n = 1), nasopharynx (n=1). Pour chaque patient le consentement éclairé a été obtenu après que la nature de la procédure ait été pleinement expliquée.

Protocoles d'acquisition IRM. L'IRM a été réalisée sur un système d'IRM 3T (Discovery MR750w, GE Healthcare, Milwaukee, WI), avec l'antenne tête et cou

dédié.

Protocoles MAGiC. Les données d'IRM quantitatives multiparamétriques ont été acquises à l'aide du protocole QRAPMASTER appelé MAGiC [50]. Il s'agit d'une séquence multidynamique multi-écho (MDME) à récupération de saturation en écho de spin rapide 2D (2DFSE), qui est réalisée à l'aide d'une saturation sélective à 120 degrés par tranches entrelacées et d'une acquisition multi-écho. Quatre temps d'inversion / récupération (TI) sont calculés automatiquement et ne peuvent pas être modifiés par l'utilisateur. Ils correspondent à 3,5%, 13,5%, 46,8% et 96,8% de TR. Le nombre d'échos est fixé, deux temps d'écho automatiquement choisis, le deuxième temps d'écho dépendant de la longueur du train d'écho (ETL) choisi. Ainsi, le résultat de chaque acquisition MDME est de 8 images par coupes (4 inversions / récupérations et 2 temps d'écho). L'utilisateur peut choisir le champ de vue, la taille de la matrice, la bande passante, l'épaisseur de coupe, l'écart inter coupes et le facteur d'accélération. L'ETL peut être choisi dans la plage limitée de 10 à 16. Le temps de répétition minimum est de 4000 ms. Pour les expériences fantômes, nous avons utilisé cinq séries de paramètres MAGiC différents afin d'évaluer les effets du TR et du TE sur la précision des mesures. Les paramètres communs de toutes les séquences étaient: angle d'impulsion  $\theta$  de 120 degrés ; champs de vue 24 cm ; matrice 288 x 224 ; épaisseur de coupe 5 mm, nombre de 30 coupes. Le premier jeu de paramètres variables était: TR 10000ms, TE 19,9 / 89,5ms ; TI 340/1340/4674 / 9674ms ; ETL 12 (durée totale de la séquence = 15min). Le deuxième jeu de paramètres variables était : TR 10000ms ; TE 19,9 / 99,4ms ; TI 340/1340/4674 / 9674ms ; ETL 16 (durée totale de la séquence = 10min). Le troisième jeu de paramètres était: TR 5415ms ; TE 19.9 / 89.5ms ; TI 188/729/2534 / 5242ms ; ETL = 12 (durée totale de la séquence = 7min). Le quatrième jeu de paramètres était: TR 5415ms ; TE 19.9 / 99.4ms ; TI 188/729/2534 / 5242ms ; ETL = 16 (durée totale de la séquence = 6min). Le cinquième jeu de paramètres était (appelé ci-après "jeu de paramètres standard"): TR 4509 ms ; TE 19,9 / 89,5 ms ; TI = 157/608/2111/4366 ; ETL = 12 (durée totale de la séquence = 5,5min). Les ensembles de paramètres pour les études sur les patients sont légèrement différents car le nombre de coupes, l'épaisseur des coupes et la taille de la matrice ont pu être adaptés à chaque patient, mais dans des limites très proches de l'ensemble de paramètres standard ayant le temps d'acquisition le plus court (TR = [4000, 4600] ms, TE = [21,8, 24,1] / [85,7, 96,5] ms).

Protocole SPGR-VFA. La séquence de cartographie T1 utilisant un protocole VFA-SPGR (séquence LAVA) était celle prévue pour être utilisée pour la cartographie T1 dans les protocoles d'IRM de perfusion / perméabilité. Elle a été appliquée à un sous-groupe de 8 patients avec les paramètres suivants: TR= 5,2 ms ; TE 1,3 ms ; angles de bascules 2, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30° ; FOV 26 cm ; matrice 160 x 160, épaisseur de coupes 5 mm ; nombre de 8 coupes. La durée totale de la série de cartographie T1 était généralement inférieure à 2 min.

Traitement d'images et de données. Les cartes paramétriques T1, T2 et PD des acquisitions MAGiC ont été calculées sur la console d'acquisition à l'aide du logiciel MAGiC dédié, SyMRI IMAGE. Il s'agit d'une version personnalisée du logiciel SyMRI (SyntheticMR, Suède). Les cartes T1 par VFA ont été calculées avec le logiciel Olea (Olea Sphere 3.0 SP18, Olea Medical, La Ciotat, France). Les paramètres de cartographie Olea T1 étaient: correction de mouvement activée, filtrage spatial désactivé, réduction du bruit AUTO.

In vitro sur le fantôme, des mesures ont été effectuées à l'intérieur d'une ROI circulaire de 8 mm de diamètre situé au centre des sphères (diamètre interne 15 mm).

In vivo chez les patients, les ROI étaient placées à l'intérieur de la tumeur, dans deux régions musculaires et dans la glande parotide. La ROI a été définie séparément sur les cartes VFA T1 et MAGiC car il n'était pas possible de copier la ROI directement entre ces deux cartes en raison de l'utilisation de deux logiciels différents. On a pris soin de reproduire l'emplacement et la forme de la ROI pour les deux techniques. Les ROI pour un patient sont illustrées à la figure 17.

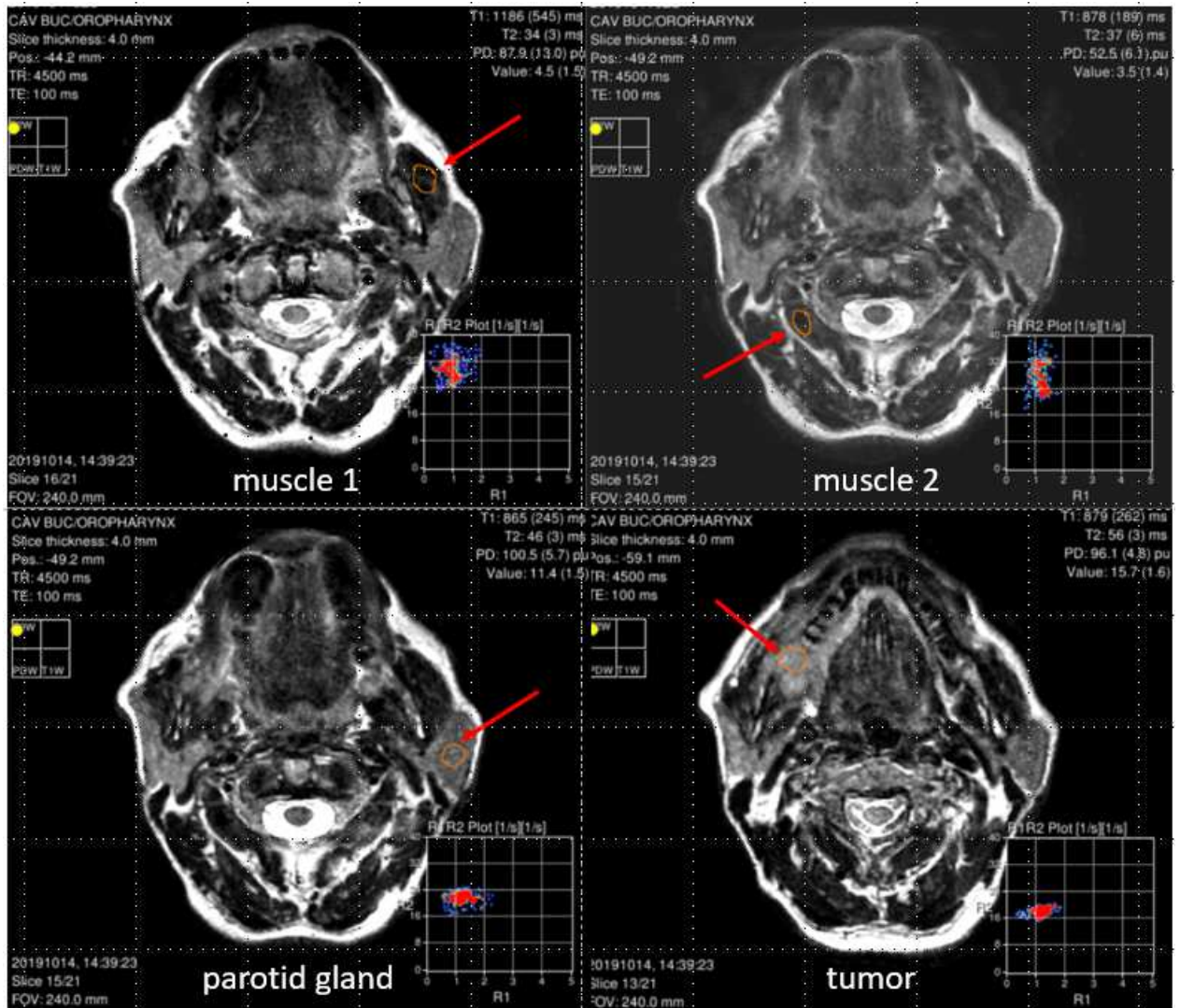


Figure 17. Exemple de ROI pour un patient donné (patient 4, tableau 5). Muscle 1: muscle masticateur (masseter), muscle 2 : muscle de l'espace périvertébral, tumeur: ici cavité buccale.

### Statistiques

Les valeurs des paramètres mesurées sur le fantôme avec les différents protocoles MAGiC ont été comparées aux valeurs de référence du fantôme en utilisant la régression linéaire et les graphiques de Bland-Altman générés avec le logiciel R (R Core Team, Vienne, Autriche). La régression linéaire a été réalisée en utilisant la fonction "lm", les statistiques de Bland-Altman ont été réalisées en utilisant la fonction "blandr.statistics" [62]. Les courbes d'étalonnage ont été générées à partir des mesures sur fantômes avec le protocole MAGiC dit standard (jeu de paramètres numéro 5). Afin d'évaluer l'effet des différents paramètres MAGiC sur la précision des mesures, les mesures avec les jeux de paramètres 1 à 4 ont été corrigées avec les courbes d'étalonnage et les erreurs maximales par rapport aux valeurs de référence ont été dérivées des graphiques de Bland-Altman.



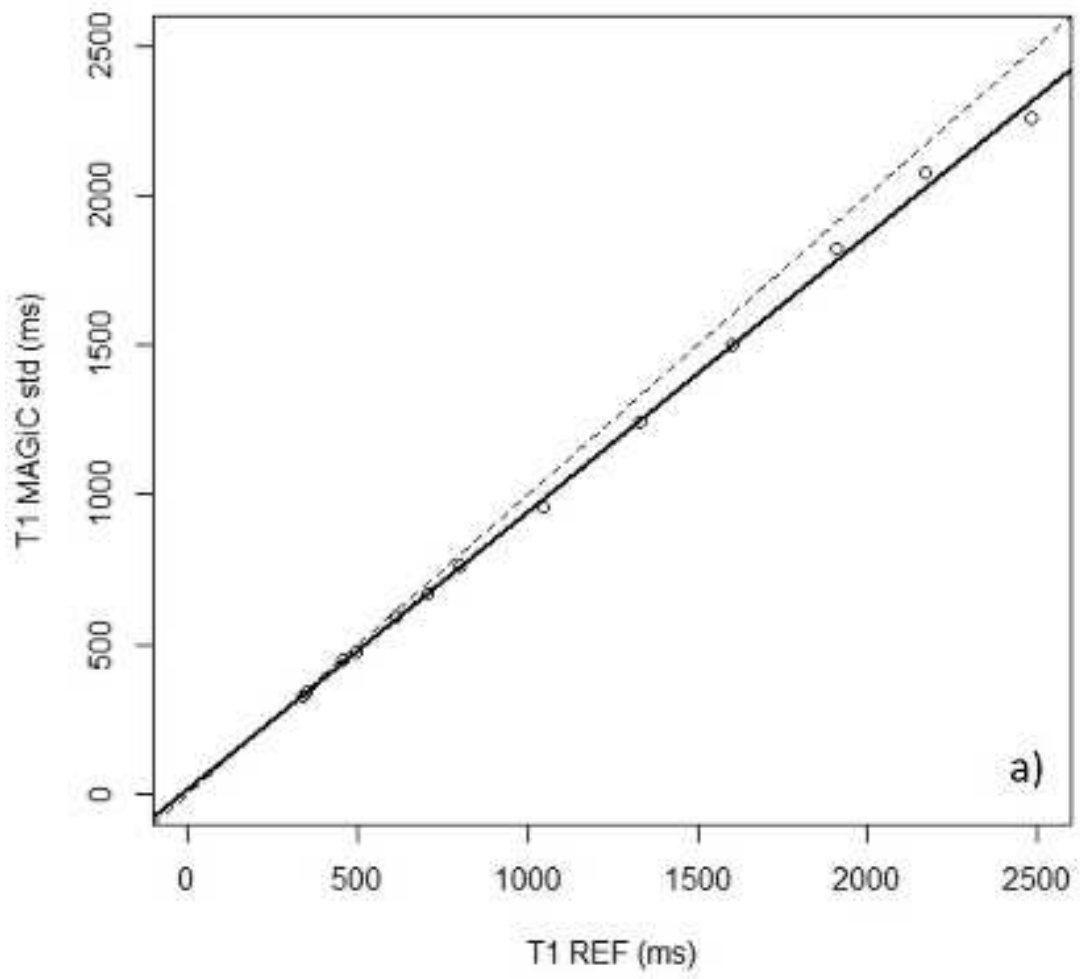
Pour plus de clarté, nous avons défini trois seuils d'erreur pour exprimer la précision de mesure (5%, 10%, 15%). Ces seuils ont été appliqués à l'erreur relative maximale ( $\Delta(\text{valeur de paramètre}) / \text{moyenne (valeur de paramètre)}$ ) observée parmi les paires de données considérées (valeur mesurée, valeur de référence). Dans une étude précédente soutenue par le National Cancer Institute Quantitative Imaging Network (NCI QIN), une précision de 15% a été considérée comme une erreur acceptable pour les applications cliniques (9).

### iii. Résultats

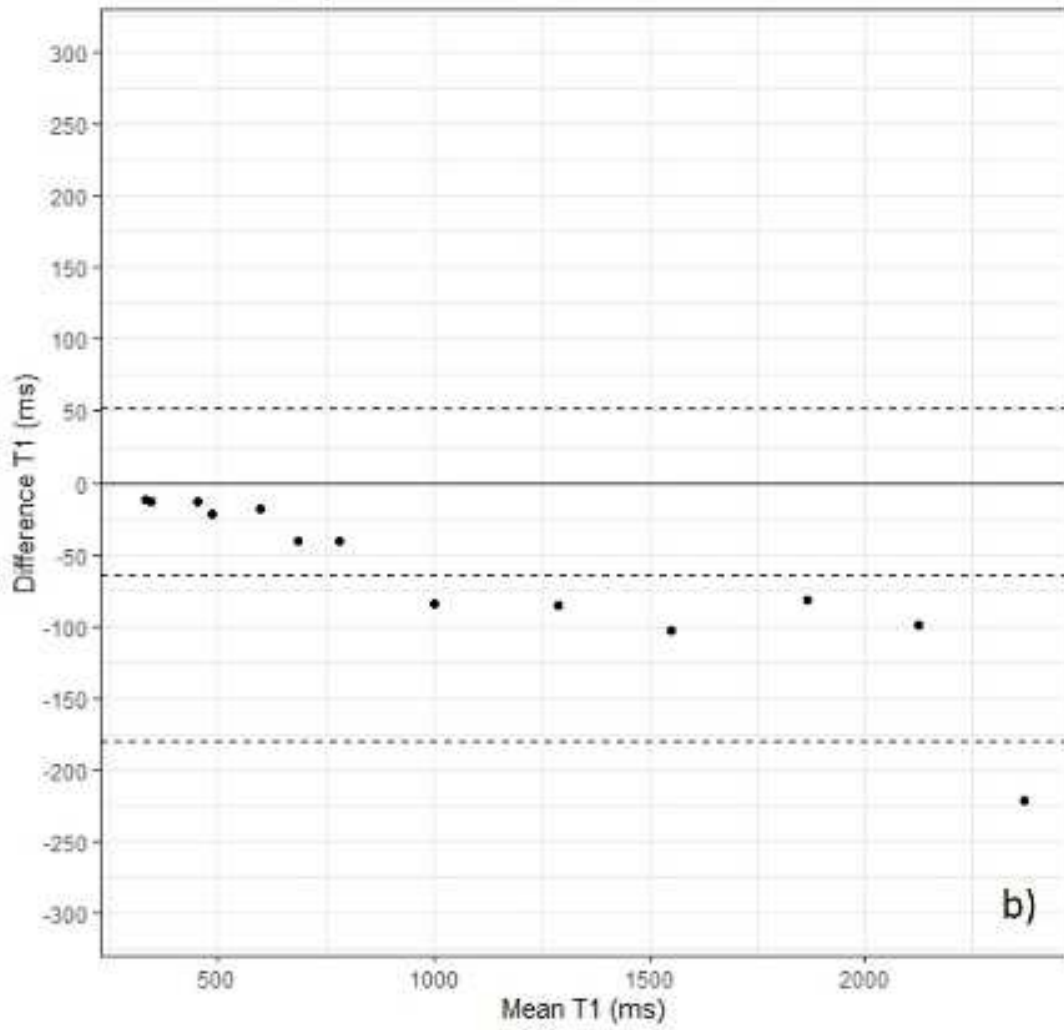
#### Mesures sur fantômes

Pour les mesures sur fantômes avec le protocole MAGiC dit standard (jeu de paramètres numéro 5), les résultats sont présentés à la figure 18. La figure 18a montre la régression linéaire entre les valeurs mesurées et le fantôme de référence. La corrélation est excellente avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9986$  et une valeur  $p < 2,2e-16$ . Les valeurs mesurées sont légèrement sous-estimées avec une erreur maximale  $\Delta T1 / \text{Mean}T1 \leq 10\%$ . L'équation de la courbe d'étalonnage dérivée est  $T1_{\text{corrigé}} = (T1_{\text{mesuré}} - 16.034) / 0.927$ . La figure 18b représente le graphique de Bland-Altman correspondant. Après correction des valeurs mesurées à l'aide de l'équation d'étalonnage, le graphique de Bland-Altman correspondant est représenté sur la figure 18c. L'erreur maximale diminue à  $\Delta T1 / \text{Mean}T1 \leq 5\%$ .

### MAGiC standard protocol measured



MAGiC standard protocol measured



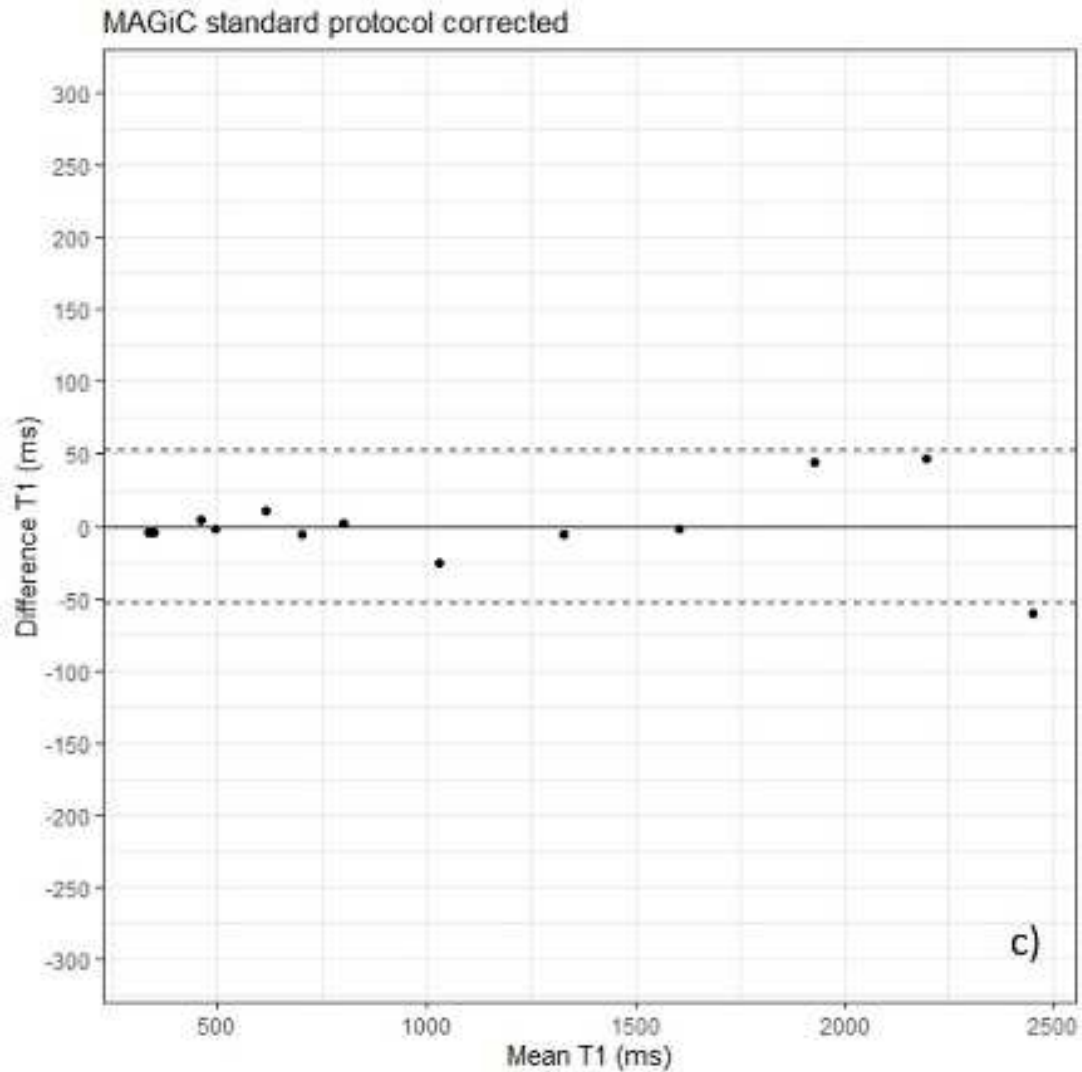
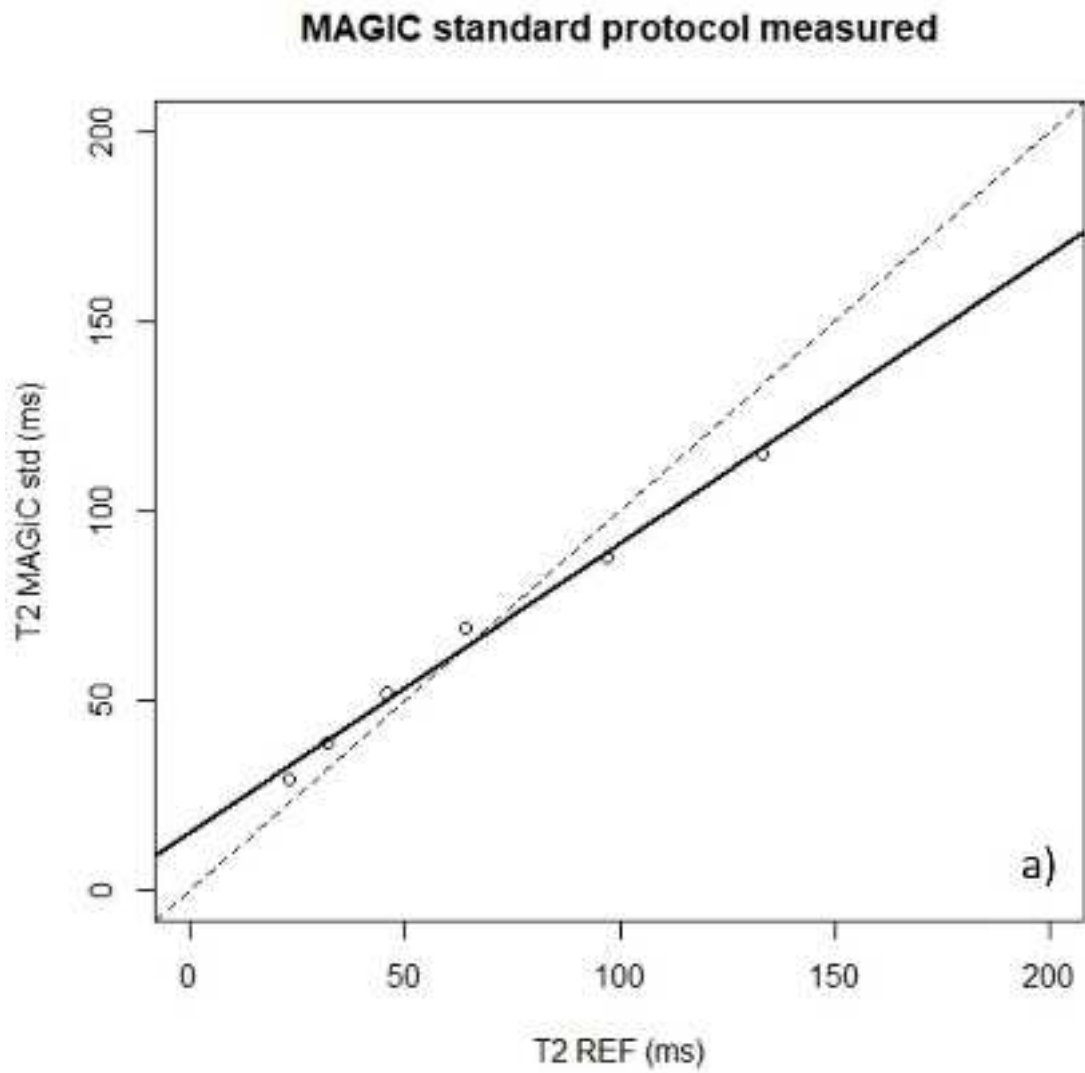


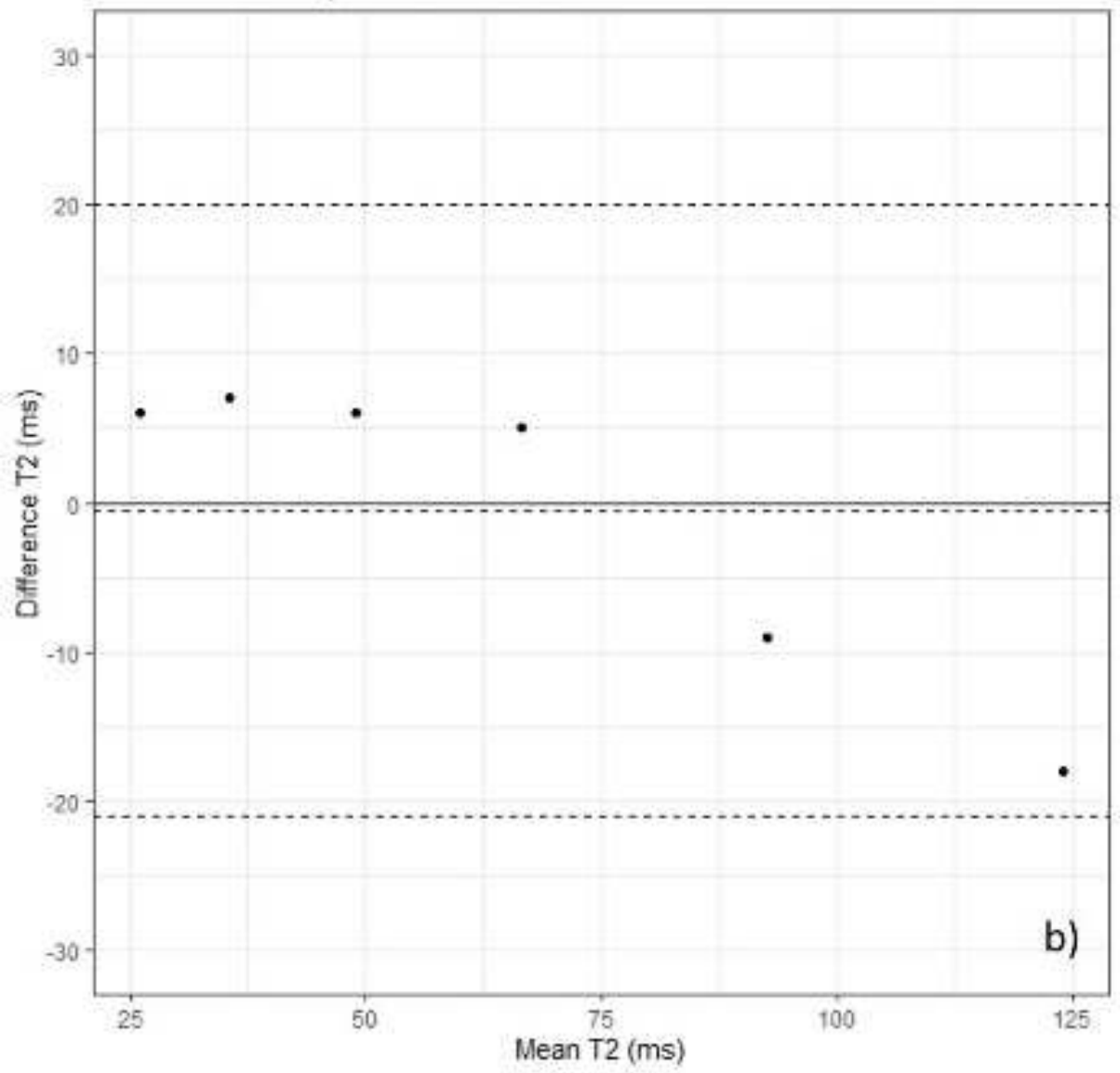
Figure 18 a,b,c. Précision des mesures de temps de relaxation T1. (18a) Régression linéaire entre les valeurs de référence du fantôme (T1 REF) et les valeurs mesurées (T1 MAGIC std), ligne pointillée = ligne d'identité (18b) Graphique de Bland-Altman correspondant: différence moyenne = - 64,2 ms avec LoA supérieure = 51,5 ms, LoA inférieure = -179,9 ms. (18c) Graphique de Bland-Altman pour les valeurs T1 corrigées: différence moyenne = 0 ms, LoA supérieure = 53,0 ms, LoA inférieure = -53,0 ms. Les différences moyennes et la LoA sont indiquées par des lignes pointillées.

Les résultats des mesures T2 sont présentés sur la figure 19. La figure 19a montre la régression linéaire entre les valeurs mesurées et de référence du fantôme. La corrélation est très bonne avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9911$  et une valeur  $p < 3e-5$ . Les valeurs mesurées sont légèrement surestimées dans la plage [23,64] ms et sous-estimées dans la plage [97,133] ms avec une erreur maximale  $\Delta T2 / \text{Mean}T2 > 15\%$ . L'équation de la courbe d'étalonnage dérivée est  $T2_{\text{corrigé}} = (T2_{\text{mesuré}} - 15,2) / 0,76$ . La figure 19b représente le graphique de Bland-Altman correspondant. Après correction des valeurs mesurées à l'aide de l'équation d'étalonnage, le graphique de Bland-Altman correspondant est représenté sur la figure 19c. En excluant la plus petite valeur T2, 23 ms, l'erreur maximale diminue à

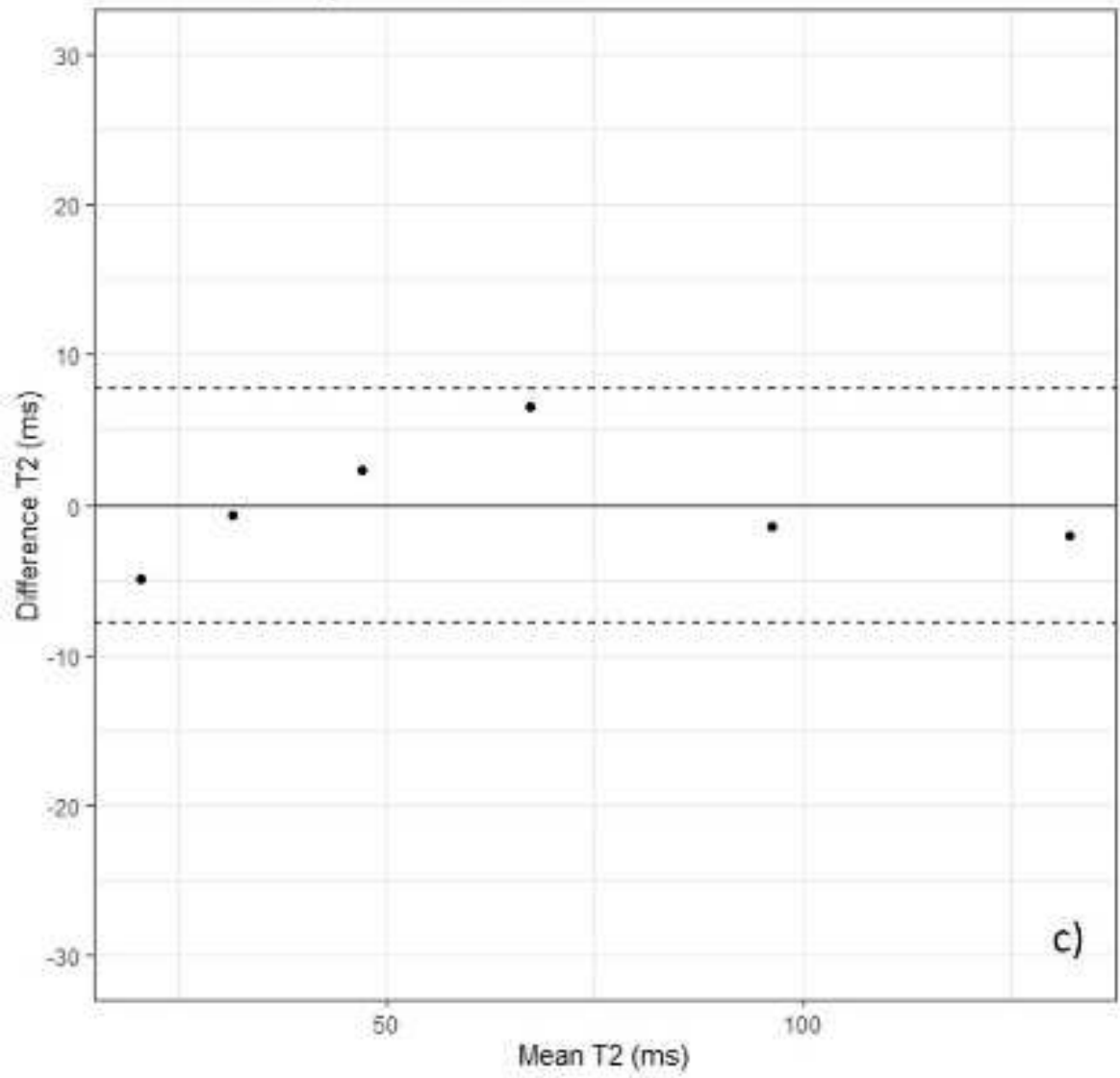
$\Delta T2 / \text{Mean}T2 \leq 10\%$ . Si l'on considère uniquement la sous-plage T2 [23,64] ms, une plage couvrant par ex. muscle squelettique normal, myocarde, tissus cartilagineux, la courbe d'étalonnage est décrite par  $T2_{\text{corrigé}} = (T2_{\text{mesuré}} - 7,38) / 0,967$ , avec l'erreur maximale des valeurs corrigées  $\Delta T2 / \text{Mean}T1 \leq 5\%$ .



MAGIC standard protocol measured



MAGIC standard protocol corrected



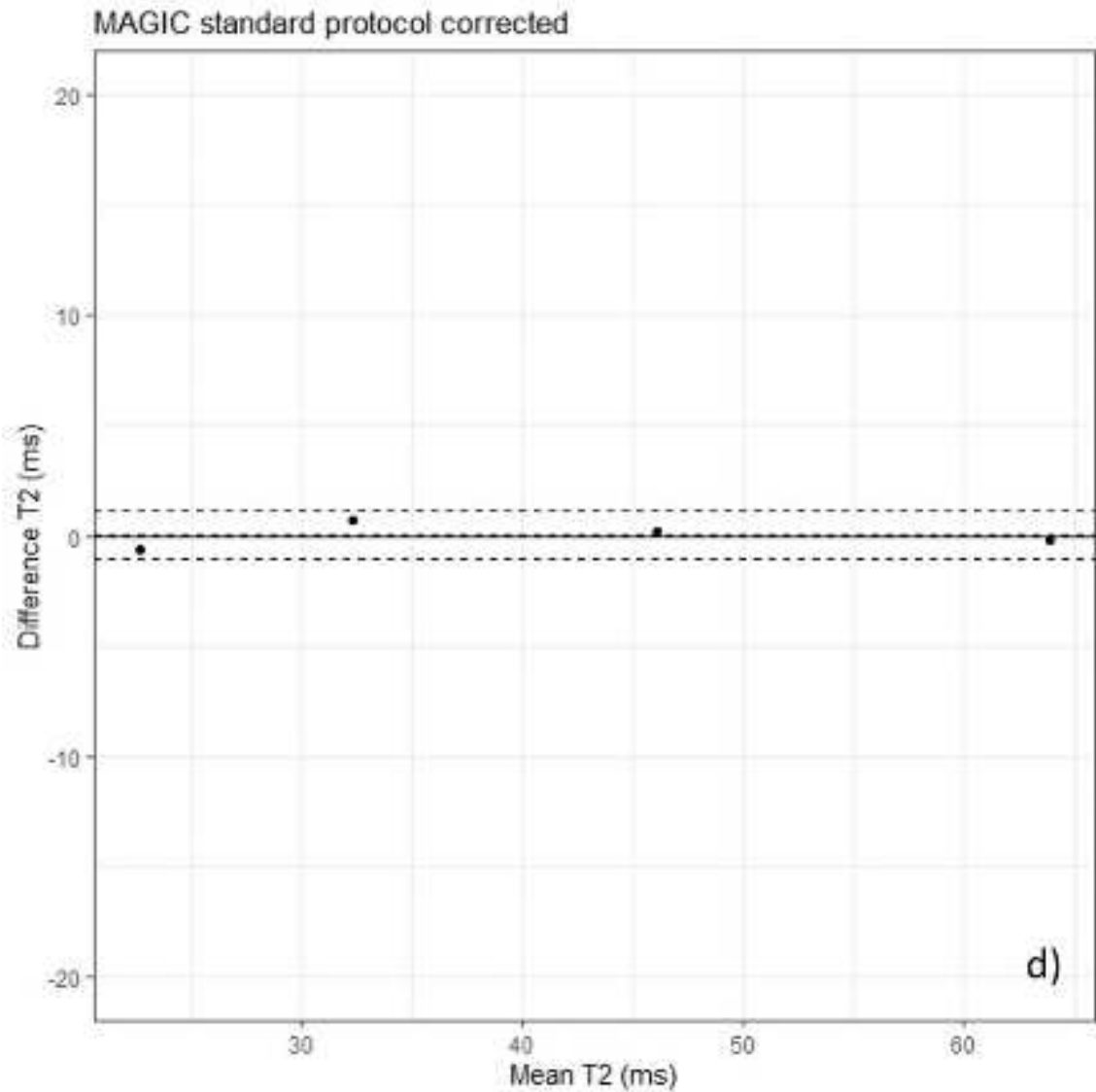
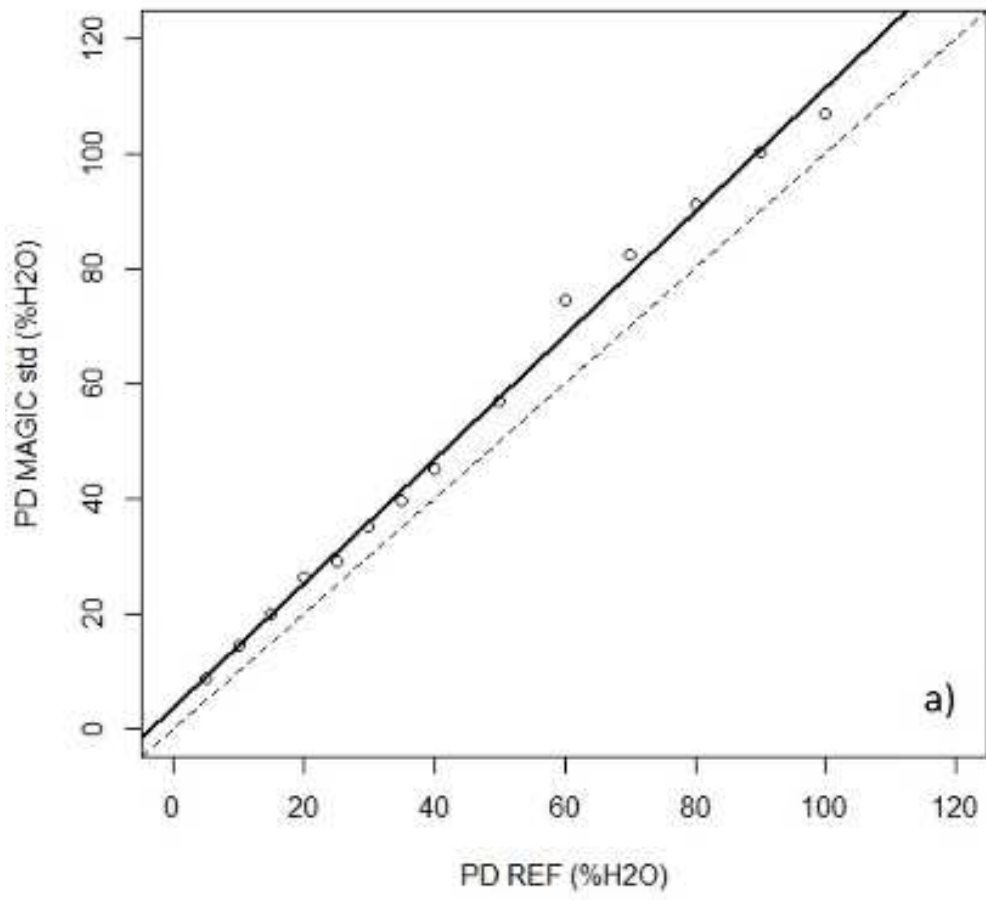


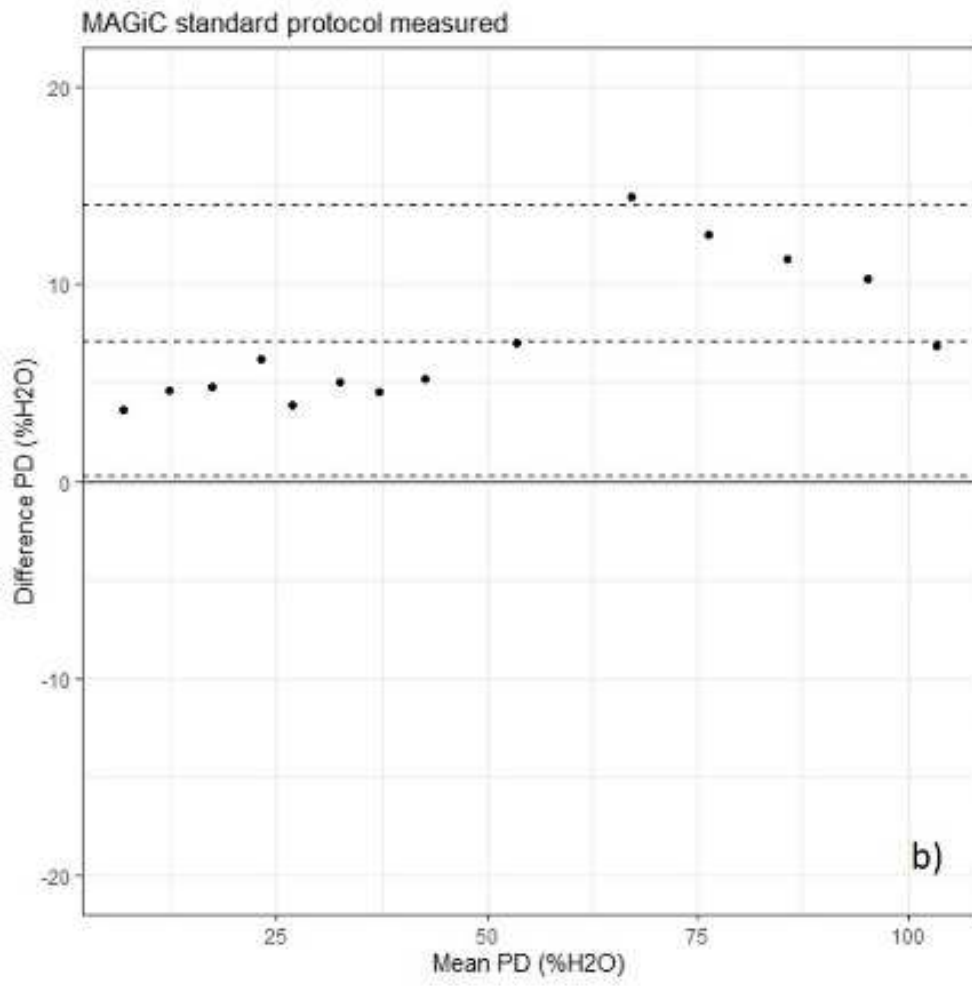
Figure 19 a,b,c,d. Précision des mesures T2. (19a) Régression linéaire entre les valeurs de référence (T2 REF) et les valeurs mesurées (T2 MAGIC std), ligne pointillée = ligne d'identité. (19b) Graphique de Bland-Altman correspondant: différence moyenne = -0,5 ms avec LoA supérieure = 20 ms, LoA inférieure = -21 ms. (19c) Graphique de Bland-Altman pour les valeurs T2 corrigées: différence moyenne = 0 ms, LoA supérieure = 7,8 ms, LoA inférieure = -7,8 ms. (19d) Graphique de Bland-Altman pour les valeurs T2 corrigées en utilisant une sous-plage T2 = [23,64]: différence moyenne = 0 ms, LoA supérieure = 1,1 ms, LoA inférieure = -1,1 ms.

Les résultats des mesures de DP sont présentés à la figure 20. La figure 20a montre la régression linéaire entre les valeurs mesurées et de référence du fantôme. La corrélation est excellente avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9943$  et une valeur  $p < 9e-15$ . Les valeurs mesurées sont systématiquement surestimées avec une erreur maximale  $\Delta PD / \text{MeanPD} > 15\%$ . L'équation de la courbe d'étalonnage dérivée est  $PD_{\text{corrigé}} = (PD_{\text{mesuré}} - 3,58) / 1,08$ . La figure 20b représente le graphique de Bland-Altman correspondant. Après correction des valeurs mesurées à l'aide de l'équation d'étalonnage, le graphique de Bland-Altman correspondant est représenté sur la figure 20c. L'erreur maximale diminue à  $\Delta PD / \text{MeanPD} \leq 10\%$ .



### MAGiC standard protocol measured





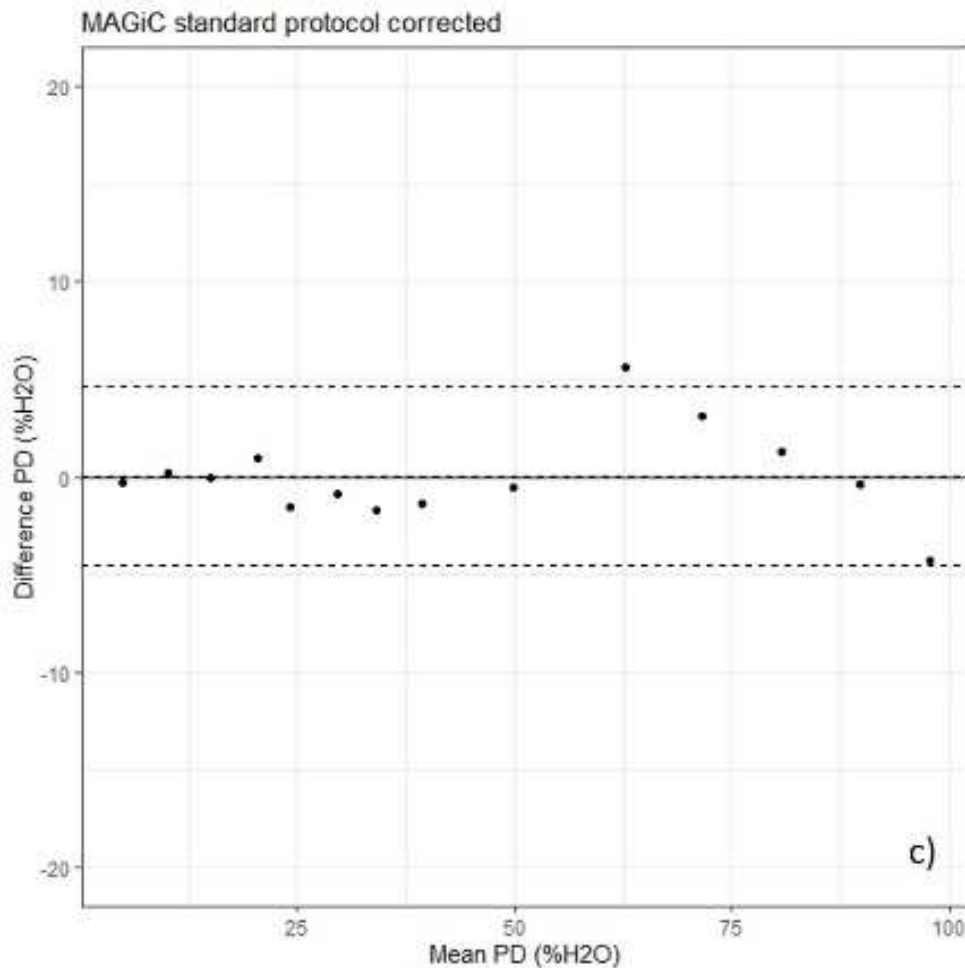


Figure 20 a,b,c. Précision des mesures de PD. (20a) Régression linéaire entre les valeurs de référence (PD REF) et les valeurs mesurées (PD MAGIC std), ligne pointillée = ligne d'identité. (20b) Graphique de Bland-Altman correspondant: Différence moyenne = 7,2% avec LoA supérieure = 14% , LoA inférieure = 0,3%. (20c) Graphique de Bland-Altman pour les valeurs de PD corrigées: différence moyenne = 0 ms, LoA supérieure = 4,6%, LoA inférieure = -4,6%. Les différences moyennes et la LoA sont indiquées par des lignes pointillées.

Effet des réglages des paramètres de protocole. Des acquisitions avec quatre jeux de paramètres différents utilisant un TR plus long (qui modifie les retards de saturation calculés) et un second TE plus long (ajusté en ajustant le paramètre ETL) ont été utilisées pour évaluer leur effet sur les mesures des temps de relaxation T1,T2 et PD. Les temps d'acquisition totaux de ces jeux de paramètres sont tous plus longs que ceux du jeu de paramètres standard. Afin d'évaluer l'effet sur la précision T1, T2, PD les courbes d'étalonnage de la mesure standard ont été appliquées à ces mesures et les résultats présentés sous forme de graphiques Bland Alderman (avant et après correction) (Figures non présentée). Alors que les mesures T1 sont précises et robustes en ce qui concerne la variation des paramètres d'acquisition, les erreurs maximales toujours  $\leq 15\%$  même sans correction, les erreurs maximales pour T2 et PD dépendent du jeu de paramètres. Sans correction, les erreurs maximales sont supérieures à 15% pour les deux, T2 et PD. Après correction avec la courbe

d'étalonnage du protocole standard, les erreurs maximales T2 sont inférieures 10% avec les jeux de paramètres 1 et 3, les erreurs maximales PD sont inférieures à 15% avec le jeu de paramètres 3 (Tableau 4).

*Table 4. Erreurs maximales pour les paramètres mesurés (maxErr meas) et corrigés (maxErr corr) exprimées par rapport aux seuils choisis  $\leq 5\%$ ,  $\leq 10\%$ ,  $\leq 15\%$ ;  $> 15\%$ . Tous les seuils  $\leq 15\%$ , c'est-à-dire correspondant à des erreurs cliniquement acceptables sont en caractères gras. Le protocole standard est surligné en gris.*

No du jeu de paramètre	T1 maxErr meas	T1 maxErr corr	T2 maxErr meas	T2 maxErr corr	PD maxErr meas	PD maxErr corr
<b>STD</b>	<b><math>\leq 10\%</math></b>	<b><math>\leq 5\%</math></b>	$> 15\%$	<b><math>\leq 10\%</math></b>	$> 15\%$	<b><math>\leq 10\%</math></b>
<b>1</b>	<b><math>\leq 15\%</math></b>	<b><math>\leq 10\%</math></b>	$> 15\%$	<b><math>\leq 10\%</math></b>	$> 15\%$	$> 15\%$
<b>2</b>	<b><math>\leq 15\%</math></b>	<b><math>\leq 10\%</math></b>	$> 15\%$	$> 15\%$	$> 15\%$	$> 15\%$
<b>3</b>	<b><math>\leq 10\%</math></b>	<b><math>\leq 5\%</math></b>	$> 15\%$	<b><math>\leq 10\%</math></b>	$> 15\%$	<b><math>\leq 15\%</math></b>
<b>4</b>	<b><math>\leq 15\%</math></b>	<b><math>\leq 15\%</math></b>	$> 15\%$	$> 15\%$	$> 15\%$	$> 15\%$

#### Mesures pour les patients

Les valeurs T1, T2, PD mesurées avec le protocole MAGiC pour les tumeurs chez des patients sont répertoriées dans le tableau 5 avec les informations cliniques. Les valeurs ont été corrigées à l'aide des courbes d'étalonnage dérivées d'acquisitions fantômes avec le jeu de paramètres standard. Pour la correction des valeurs T2, la courbe d'étalonnage dérivée de la sous-plage T2 [23,64] ms a été utilisée. Les écarts-types relatifs reflétaient l'hétérogénéité du signal tissulaire dans la ROI.

*Table 5 Données démographiques des patients, caractéristiques de la tumeur et valeurs moyennes corrigées de la ROI de la tumeur (écarts types relatifs) pour T1, T2 et PD. Abréviations histologiques: I: infiltrant, D: différencié (+ bien différencié, - faiblement différencié), K: kératinisant (- faiblement kératinisant).*

PNr	age	gender	tumor location	histology	T1/ms	T2/ms	PD/%
1	58	F	maxillary sinus R	epidermoid carcinoma, I, D+, K	1488 (15%)	57 (8%)	81 (10%)
2	78	M	tonsil oropharynx R	epidermoid carcinoma, D+	1387 (38%)	60 (14%)	82 (11%)
3	55	M	tonsil oropharynx R	epidermoid carcinoma, I, D-	1341 (7%)	61 (8%)	71 (6%)
4	73	M	oral cavity mandibular gingiva R	epidermoid carcinoma, I, D+, K	931 (30%)	50 (5%)	86 (5%)
5	52	M	oropharynx tongue base R	epidermoid carcinoma, I, D, K	1739 (22%)	54 (10%)	85 (8%)
6	59	M	oropharynx tongue base R	epidermoid carcinoma, I, D	1413 (54%)	48 (13%)	86 (12%)
7	74	M	tonsil oropharynx L	epidermoid carcinoma, I, D-, K-	1417 (16%)	57 (8%)	74 (11%)
8	64	F	palate	epidermoid carcinoma, D+, K, microinvasive	1797 (33%)	53 (8%)	80 (12%)
9	53	M	oral cavity anterior mandibular gingiva	epidermoid carcinoma, microinvasive	1043 (24%)	58 (5%)	68 (12%)
10	38	F	nasopharynx R	nasopharyngeal carcinoma	1451 (11%)	52 (7%)	76 (9%)

Les valeurs moyennes de T1, T2 et PD non corrigées et corrigées pour les différents tissus mesurés avec le protocole MAGiC ainsi que les valeurs T1 correspondantes

mesurées avec le protocole SPGR-VFA sont rapportées dans le tableau 6, avec les valeurs de la littérature correspondantes pour comparaison lorsqu'elles sont disponibles. Les valeurs T1 du muscle squelettique ont été publiées dans [51]. Les valeurs T1 de la littérature sur la glande parotidienne ont été estimées à partir d'une valeur publiée à 1,5 Tesla [63] et en appliquant une augmentation de 20% à 40% pour tenir compte de la valeur de champs magnétique de 3 Tesla [64, 65]; les valeurs T2 ont été publiées dans [66]. À notre connaissance, aucune valeur de PD n'a encore été publiée spécifiquement pour le muscle squelettique et le tissu de la glande parotidienne. Les valeurs de PD dans les tissus se situent généralement dans l'intervalle [50%, 100%] fraction d'eau pure [67, 68], ce qui est cohérent avec nos mesures.

Table 6. Valeurs tissulaires, moyennes (écarts types), T1, T2, PD à partir des ROI des patients. Comparaison des valeurs mesurées par MAGiC, SPGR-VFA et de la littérature.

	Tissu ROI	T1meas /ms	T1corr /ms	T2meas /ms	T2corr/ms	PDmeas /%	PDcorr /%
MAGiC(n=10)	tumor	1314.5 (246.1)	1400.7 (265.5)	60.5 (3.8)	55.0 (4.3)	88.7 (6.7)	78.9 (6.4)
	muscle 1	1141.9 (195)	1214.5 (210.2)	36.7 (4.4)	30.6 (4.6)	72.4 (15.0)	63.7 (14.0)
	muscle 2	997.1 (173.6)	1058.3 (187.2)	38.8 (4.3)	32.7 (4.4)	60.4 (13.7)	52.4 (12.6)
	parotid gland	712.6 (109.1)	751.4 (117.8)	51.7 (6.8)	45.8 (7.0)	103.8 (16.2)	92.6 (15.1)
VFA(n=8)	tumor	1470.6 (390.7)	x	x	x	x	x
	muscle 1	1063.4 (194.6)	x	x	x	x	x
	muscle 2	1511.2 (231.4)	x	x	x	x	x
	parotid gland	1369.7 (380.2)	x	x	x	x	x
LIT	muscle 1	1248.5 (221.2)		33.9 (6.3)		x	
	parotid gland	695 - 810 (estimation)		71.7 (5.2)		x	

#### iv. Discussion

La valeur du temps de relaxation T1 des carcinomes épidermoïdes des VADS est calculée à 1314,5 ms ( $\pm$  246,1) dans ce deuxième travail. A notre connaissance la littérature n'a pas proposé de valeur du temps de relaxation T1 des carcinomes épidermoïdes des VADS à ce jour. Le résultat est cohérent avec la mesure du premier travail (1220 ms) sous réserve du nombre limité de patients. Les autres mesures sont cohérentes avec les données de la littérature [51] [64, 65] [66]. Le travail sur fantôme met en évidence les variations de résultat de la mesure des temps de relaxation liées au type de séquence utilisée et même à la variation des paramètres au sein d'une même séquence. Ceci met en exergue la difficulté d'instrumentation de l'imagerie paramétrique IRM et concorde avec les recommandations des sociétés savantes d'utiliser des fantômes pour calibrer chaque appareil [60]. Ces contraintes instrumentales peuvent apparaître comme des limites à la réalisation des séquences IRM avancées en clinique, à la fois liées au temps de mise en œuvre et aux compétences informatiques requises : les courbes de calibration seraient à appliquer à la cartographie de temps de relaxation T1 pour chaque patient. C'est pourquoi la connaissance a priori de la valeur du temps de relaxation T1 des carcinomes des VADS peut avoir un intérêt pour l'utilisation en pratique clinique des séquences de perfusions / perméabilité dans le cadre d'un protocole d'acquisition exhaustif TEP-

IRM. La séquence MaGiC et de nouveaux concepts d'acquisition IRM en cours de développement, appelés empreintes digitales MR (MRF), permettent la génération rapide de diverses cartes de paramètres [69, 70]. Ces développements confirment le maintien de la volonté d'arriver à l'utilisation de la quantification en IRM dans la pratique clinique.

## 11. INSTRUMENTATION DE L'IMAGERIE PULMONAIRE : SEQUENCE ZTE

### A. Préambule

Un protocole d'étude clinique Loi Jardé 3 a été rédigé durant la thèse pour ce sujet, ID-RCB No: 2017-A02086-47, dont l'auteur de la thèse est l'investigateur principal et Gustave Roussy le promoteur. Il a reçu l'autorisation du Comité de Protection des personnes Nord-Ouest II. Les inclusions sont terminées et cette partie est prévue pour une soumission comme publication dans la suite immédiate de la rédaction de la thèse.

L'examen et le suivi des nodules pulmonaires bénéficient de l'imagerie TDM et des recommandations de sociétés savantes comme la société internationale Fleischner [71]. Généralement, le diamètre de la section transversale des nodules pulmonaires est défini comme supérieur ou égal à 3 mm et strictement inférieur à 30 mm (le diamètre d'un micronodule est strictement inférieur à 3 mm et le diamètre d'une masse est supérieur ou égal à 30 mm). La société internationale Fleischner accorde une attention particulière aux nodules strictement inférieurs à 10 mm. Elle recommande d'exprimer leur taille comme la moyenne des mesures du grand axe et de son plus grand perpendiculaire dans le même plan. Elle fait également une différence dans le suivi des nodules supérieurs ou égaux à 6 mm. En comparaison du scanner, l'IRM présente l'avantage de l'absence d'exposition aux rayonnements X mais souffre historiquement du manque de signal dans les poumons ainsi que des mouvements respiratoires. Les séquences en écho de spin turbo (TSE), écho de gradient (GE) et avec temps d'écho ultracourt (UTE) ont été étudiées pour l'examen des poumons et la détection des nodules, sans ou avec méthodes de contrôle de la respiration [72-74]. La séquence ZTE (ZTE) propose un codage de l'espace k radial centré lorsque l'excitation RF est effectuée, après l'activation du gradient de projection, un tel schéma permet un temps d'écho de zéro et dispose immédiatement d'une vitesse maximale d'encodage de l'espace k [75]. Les auteurs ont adapté la séquence ZTE pour l'imagerie pulmonaire [76]. Il a été démontré que la ZTE permet d'examiner le parenchyme pulmonaire avec un meilleur rapport signal sur bruit que l'UTE [77]. L'hôpital promoteur de l'étude s'intéresse particulièrement au dépistage et au suivi des nodules malins et aux examens réduisant l'exposition à la dose de rayonnement X dans des circonstances telles que la prédisposition génétique au cancer, les suivis répétés, les patients jeunes atteints de cancer. Dans notre pratique quotidienne, l'exploration pulmonaire IRM en respiration libre ou en gating expiratoire souffre d'un défaut d'ampliation du parenchyme pulmonaire entraînant des difficultés à voir les nodules pulmonaires.

Notre étude visait à évaluer les performances de la séquence ZTE, en inspiration maintenue, pour détecter et mesurer les nodules pulmonaires par rapport à la TDM (Gold standard).

### B. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique. Les critères d'inclusion étaient: i) patients adultes avec au moins un nodule lors d'un examen d'imagerie précédent, ii) TDM pulmonaire et IRM déjà prévues avec un délai inférieur à 15 jours entre les deux examens dans le but de permettre l'étude sans rendez-vous d'imagerie supplémentaire (la séquence ZTE pulmonaire a été proposée pendant l'examen IRM programmé, avec un temps supplémentaire limité). Les données collectées concernant les antécédents du patient étaient: l'âge, le sexe, la localisation de la tumeur primitive et l'histologie.

Les images IRM ont été obtenues en utilisant l'appareil 3 Tesla Discovery MR750w (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) avec l'antenne corps. La ZTE était une séquence d'imagerie fournissant une imagerie radiale 3D avec un contraste de densité de protons. Cette séquence consistait en une impulsion d'excitation non sélective suivie d'un échantillonnage radial à centrage 3D. L'excitation RF était effectuée après la commutation de gradient, donc autorisait un temps d'écho de zéro seconde et l'échantillonnage radiale immédiat de l'espace k. Les rayons radiaux 3D étaient répartis uniformément dans toutes les directions. Les paramètres de la séquence ZTE sont présentés dans le tableau 7. Les images résultantes étaient analysées dans le plan axial. Notez que tous les examens ZTE étaient effectués sans injection intraveineuse d'agent de contraste (chélate de Gadolinium) sauf un (pour des raisons médicales, l'examen de la tête du cou devait être effectué avant la séquence ZTE pour un patient).

*Table 7. Paramètres de la séquence ZTE pour tous les patients.*

<b>Paramètre</b>	<b>Valeur</b>
<b>Contrôle respiratoire</b>	Par ceinture, acquisition en inspiration
<b>Type d'acquisition</b>	3D, axiale
<b>FOV (cm)</b>	34
<b>Fréquence (kHz)</b>	240
<b>Épaisseur de coupe (mm)</b>	1.6
<b>Nombre de coupes</b>	150 à 200
<b>Taille des voxels (mm)</b>	1.4x1.4x1.6
<b>Nombre d'excitations</b>	1.3
<b>Angle de bascule (°)</b>	2
<b>Nombre de rayons par segment</b>	416
<b>TR (ms)</b>	639
<b>TE (ms)</b>	0
<b>Durée moyenne de la séquence (seule /avec 4 à 6 inspirations, s)</b>	120 - 300

Le mouvement respiratoire a été géré en entraînant le patient à maintenir la respiration dans une position d'inspiration confortable. Le manipulateur d'électroradiologie utilisait l'affichage du signal de la ceinture respiratoire sur le moniteur pour initier, mettre en pause et redémarrer la séquence ZTE en fonction de la durée de l'apnée du patient. Jusqu'à six inspirations pouvaient être nécessaires pour réaliser la séquence ZTE complète qui durait 2 mn.



Les TDM ont été réalisées avec les appareils scanners Discovery750HD ou OptimaCT660 (GEHealthcare, Milwaukee, WI, USA) avec les exigences techniques suivantes: reconstruction transversale, coupes minces contiguës (0,625 mm), algorithmes de reconstruction à haute fréquence spatiale, affichage en fenêtre pulmonaire dans le plan axial. Les examens TDM étaient réalisés avec une injection intraveineuse de produit de contraste iodé.

La TDM était considérée comme le gold standard pour la détermination de la taille, de l'emplacement et de l'apparence des nodules. Deux radiologues expérimentés ont détecté et mesuré indépendamment les nodules (grand axe et petit axe). Ils ont travaillé sur l'IRM et la TDM séparément avec un délai d'au moins 4 semaines dans le but d'oublier les images vues précédemment. Un troisième radiologue, rédacteur de la thèse, était chargé de collecter les données, d'apparier les nodules IRM et TDM des deux lecteurs, de rapporter la position des nodules. Suivant une publication de la littérature, les nodules étaient qualifiés de «centraux» s'ils étaient à moins de 2 cm des structures hilaires ou de «périphériques» s'ils étaient à moins de 2 cm de la paroi thoracique ou du médiastin [73]. Tous les autres nodules étaient considérés comme des «intermédiaires». Les nodules étaient caractérisés comme «supérieurs» s'ils étaient situés au-dessus de l'origine des bronches du lobe supérieur et comme «inférieurs» s'ils étaient situés en dessous de l'origine des bronches segmentaires basales. Les nodules étaient définis comme sous-pleuraux si ils étaient situés à moins de 5 mm d'une surface pleurale pariétale. Les nodules étaient en outre caractérisés comme solides ou en verre dépoli en fonction de leur densité et leurs contours étaient classés comme bien ou mal définis.

#### Analyses statistiques

Les principaux objectifs de l'étude étaient d'évaluer le taux de détection des nodules pulmonaires et de comparer la taille ZTE et TDM.

L'objectif principal, le taux de détection, devait être calculé par rapport à la TDM choisie comme gold standard avec un intervalle de confiance de 95%. Chaque nodule était enregistré comme détecté si un ou les deux lecteurs l'avaient relevé. Les sous-groupes en fonction de la taille des nodules étaient en outre:  $\geq 3$  à  $< 6$ ;  $\geq 9$  à  $< 12$ ;  $\geq 12$  à  $< 15$ ;  $\geq 15$  à  $< 30$  mm. Un groupe de nodules dédié aux règles Fleischner (moyenne du grand axe et du petit axe  $\geq 6$  et  $< 10$  mm) correspondait à une catégorie de nodules pour lesquels la société Fleischner propose un suivi rapproché. L'accord entre lecteurs sur le taux de détection des nodules pulmonaires était prévu pour être testé avec le coefficient Kappa de Cohen.

La comparaison de la taille des nodules était prévue pour être évaluée à l'aide d'un test de corrélation (coefficient de corrélation de Pearson). La pente de la droite de régression ZTE versus TDM serait testée comme différente (ou non) de 1.

La conception de l'étude proposait de déterminer une taille d'échantillon de nodules. Le nombre de nodules nécessaires était établi comme suit: plus de 100 nodules permettraient d'étudier la sensibilité avec une précision de 0,03, correspondant à  $\pm 6\%$  pour un intervalle de confiance de 95% si la sensibilité était de 90%. Un intervalle de confiance à 95% avec une limite inférieure supérieure à 80% serait

considéré comme très intéressant. En outre, un nombre d'au moins 10 patients était jugé nécessaire pour obtenir un échantillon représentatif de patients.

La collecte de données et les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant Excel et R.

### C. Résultats

Les données démographiques sont présentées dans la figure 21 (flow chart) et le tableau 8. Quatre femmes et 8 hommes ont été inclus de juin 2018 à août 2019, avec 371 nodules à la TDM de taille supérieure ou égale à 3 mm et strictement inférieure à 30 mm. La localisation et les caractéristiques des nodules sont présentées dans le tableau 9.

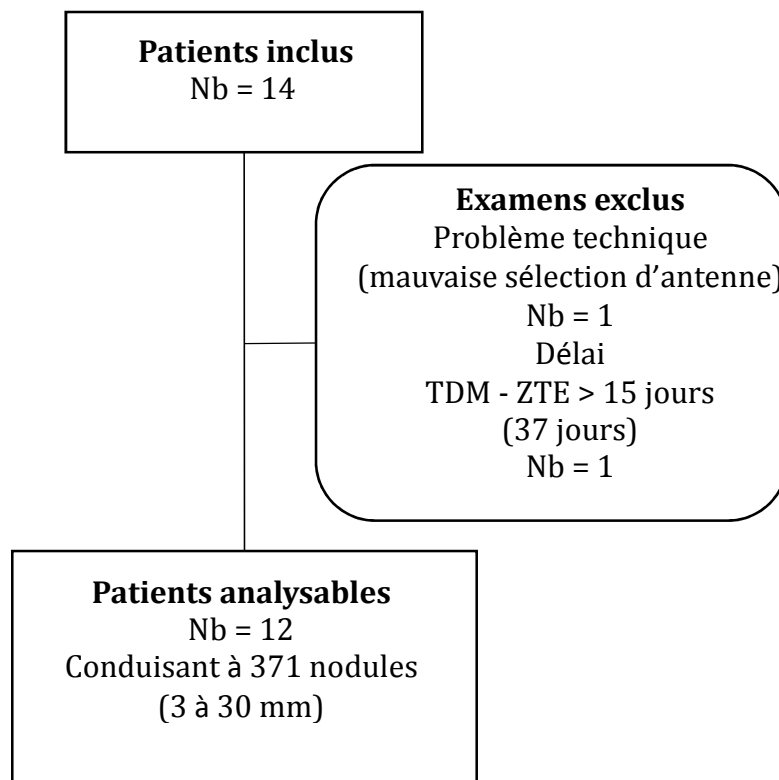


Figure 21. Flow chart.

Table 8. Données démographiques.

<b>Numéro de patient</b>	<b>Age (années)</b>	<b>Sexe</b>	<b>Tumeur primitive</b>	<b>Nb de nodules</b>
1	65	M	Adénocarcinome pancréatique	31
2	55	M	Carcinome épidermoïde oropharyngé p16-	1
3	57	F	Phéochromocytome	21
4	60	M	Carcinome pulmonaire à petites cellules	118
5	56	F	Adénocarcinome mammaire triple négatif	7
6	71	F	Adénocarcinome pulmonaire	5
7	61	F	Adénocarcinome mammaire triple négatif	5
8	54	M	Carcinome adénoïde kystique ORL	7
9	67	M	Carcinome épidermoïde oropharyngé p16-	4
10	66	M	Leiomyosarcome de membre	48
11	65	M	Carcinome papillaire rénal	14
12	27	M	Tumeur germinale testiculaire	110
<b>Moyenne (± écart type)</b>	<b>58.7 ± 10,8</b>			<b>30,9 ± 39.4</b>

Table 9. Caractéristiques des nodules pulmonaires.

<b>Nombre total de nodules</b>		
	<b>371</b>	
<b>Nodules par catégories de taille</b>	Nombre	% du total
≥3 mm à <6 mm	175	47
≥6 mm à <9 mm	94	25.5
≥9 mm à <12 mm	47	13
≥12 mm à <15 mm	20	5.5
≥15 mm à <30 mm	35	9
<b>Localisation (lobe)</b>		
Lobe supérieur droit	61	16.5
Lobe moyen (droit)	25	7
Lobe inférieure droit	86	23
Lobe supérieur gauche	105	28
Left inférieur gauche	94	25.5
<b>Distance de la plèvre</b>		
<5mm	123	33
≥5mm	248	67
<b>Nombre de nodules par localisation supéro-inférieure</b>		
Supérieure	96	26
Moyenne	69	19
Inférieure	206	55
<b>Nombre de nodules par localisation médio-latérale</b>		
Centrale	24	6
Intermédiaire	97	26
Périphérique	250	67
<b>Densité</b>		
Solide	369	99.5
Verre dépoli	2	0.5
<b>Contours</b>		
Bien définis	348	94
Mal définis	23	6

Le taux de détection des nodules avec ZTE était de 53% (IC95% [48-58]) parmi cette population de 371 nodules (de diamètre ≥3 à <30 mm). Le taux de détection augmentait à mesure que le diamètre du nodule augmentait (figure 22) et s'approchait de la valeur du taux de détection souhaitée pour les catégories de taille ≥9 à <30: 85% (IC95% [78-92]), nombre de nodules = 102). La concordance inter-lecteurs pour la détection des nodules pulmonaires en ZTE était substantielle (k = 0,65). Dans le groupe de nodules dédiés aux règles Fleischner (produit du grand axe par petit axe ≥ 6 à <10 mm), le taux de détection était de 62% (IC95% [51-72], nombre de nodules = 81); alors qu'en mesure unidimensionnelle ≥6 à <10 mm, le taux de détection des nodules était de 56% (IC95% [46-64], nombre de nodules =

115). Des exemples de vrai positif et de faux négatif de la ZTE sont présentés figures 23 et 24.

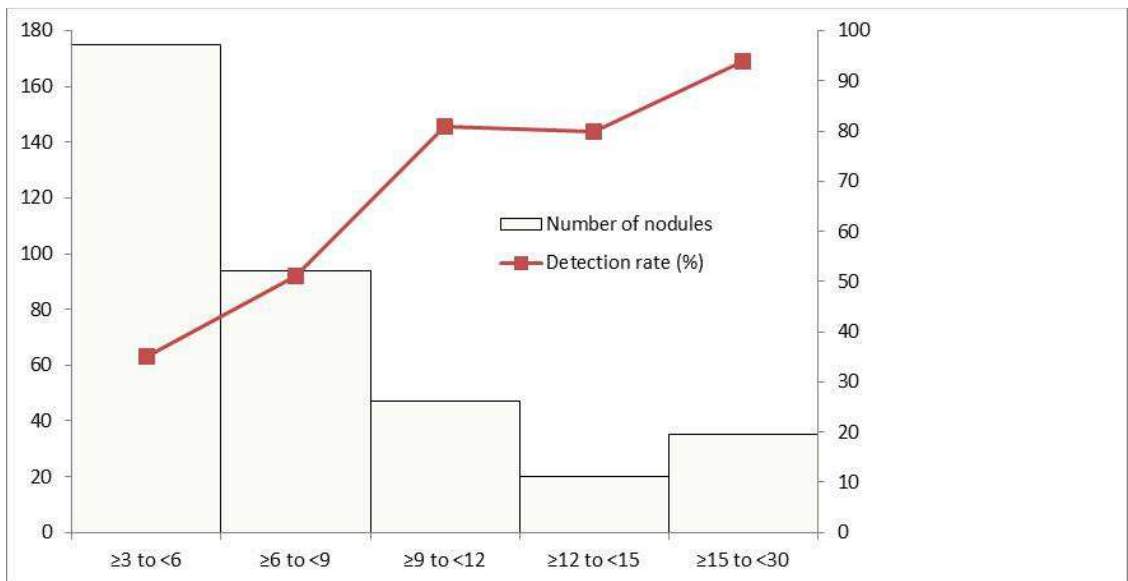


Figure 22. Histogramme du diamètre des nodules mesurés en TDM (mm), avec le taux de détection des nodules en ZTE (%).

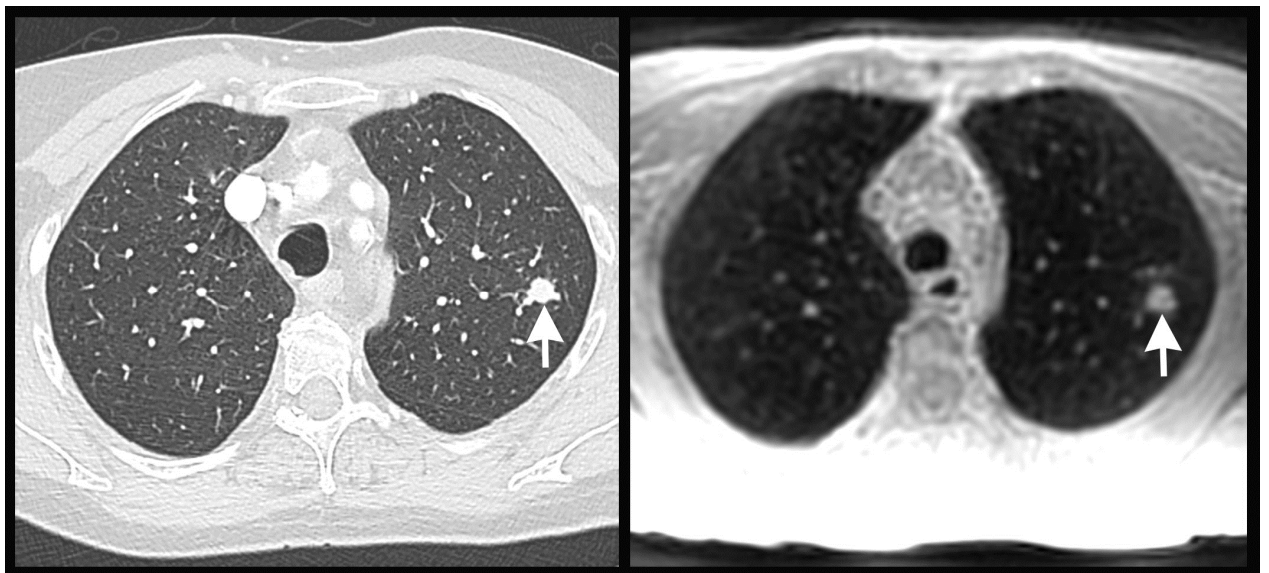


Figure 23. Vrai positif ZTE. Nodule pulmonaire, à droite à la TDM, à gauche avec ZTE (flèches).

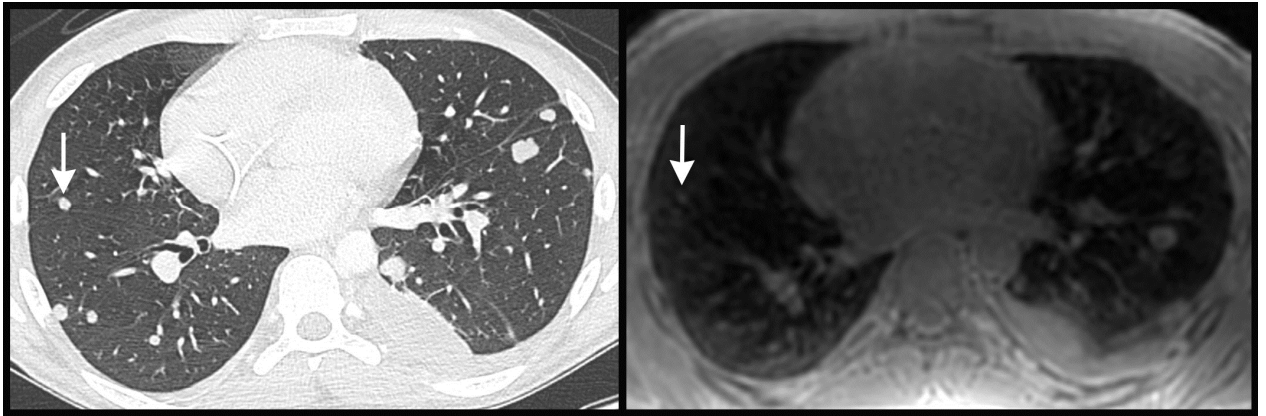


Figure 24. Faux négatif ZTE. Nodule pulmonaire, à droite à la TDM, à gauche non rapporté avec ZTE (flèches).

La ZTE a conduit à 35 nodules faussement positifs en comparaison du la TDM (Gold standard). Parmi les 35 nodules faux positifs en ZTE, le troisième radiologue a noté que 22 nodules étaient en fait des micronodules TDM ou des nodules non vus par les deux lecteurs et 13 nodules des faux positifs ZTE qui correspondaient sur le scanner à: des vaisseaux périphériques (nombre = 8)(figure 25), une branche de l'artère pulmonaire (nombre = 1), des nodules fantômes dus au mouvements respiratoires (nombre = 2) (figure 26), des épaissements des septa pulmonaires (nombre = 2).

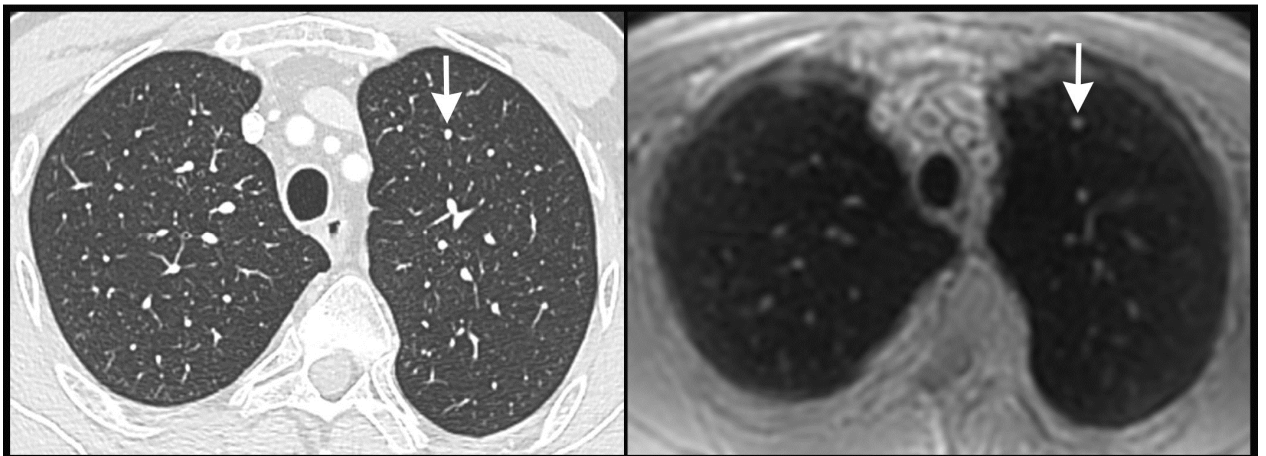


Figure 25. Faux positif ZTE. Vaisseau artériel pulmonaire, à droite à la TDM, à gauche rapporté comme nodule en ZTE (flèches).

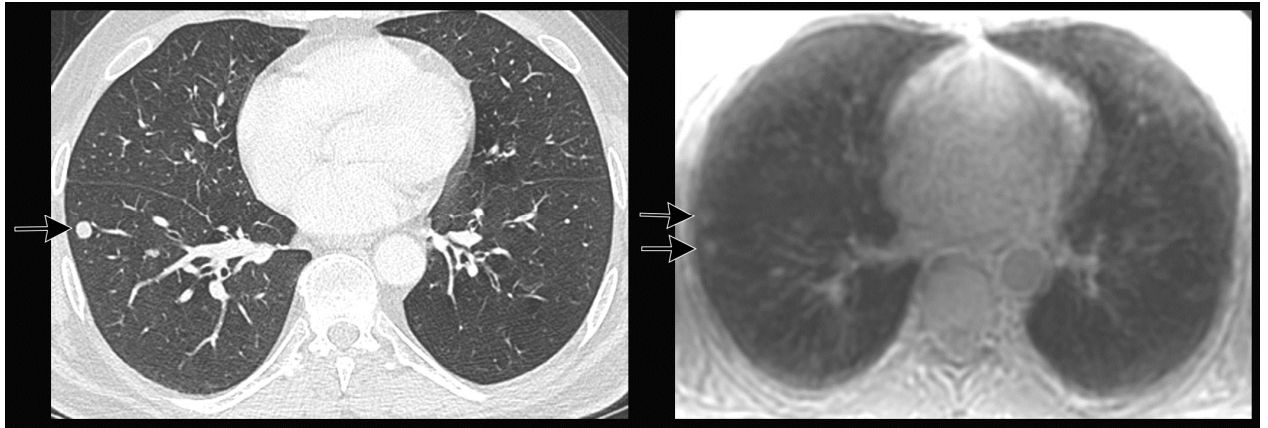


Figure 26. Faux positif ZTE. Nodule pulmonaire, à droite à la TDM, à gauche nodule dédoublé rapporté comme deux nodules en ZTE (flèches).

Le deuxième objectif, la comparaison de la taille des nodules, a été évalué à l'aide des 110 nodules enregistrés par les deux lecteurs et pour les deux imageries TDM et ZTE. Il y avait une très forte corrélation positive entre le diamètre maximal des nodules pulmonaires mesuré par ZTE et TDM: coefficient de corrélation  $R^2 = 0,915$  (p- valeur  $< 2,2e-16$ ); avec une équation de droite de régression taille ZTE =  $0,902 \times$  taille CTscan +  $0,971$  (figure 27). Le graphique de Bland-Altman est présenté figure 28. La valeur maximale de la différence de mesure était de 3,5 mm; la valeur minimale de la différence de mesures -6 mm. La différence moyenne (biais) était de -0,095 (+/- 1,71, déviation standard).

### ZTE vs CTscan - pulmonary nodules size

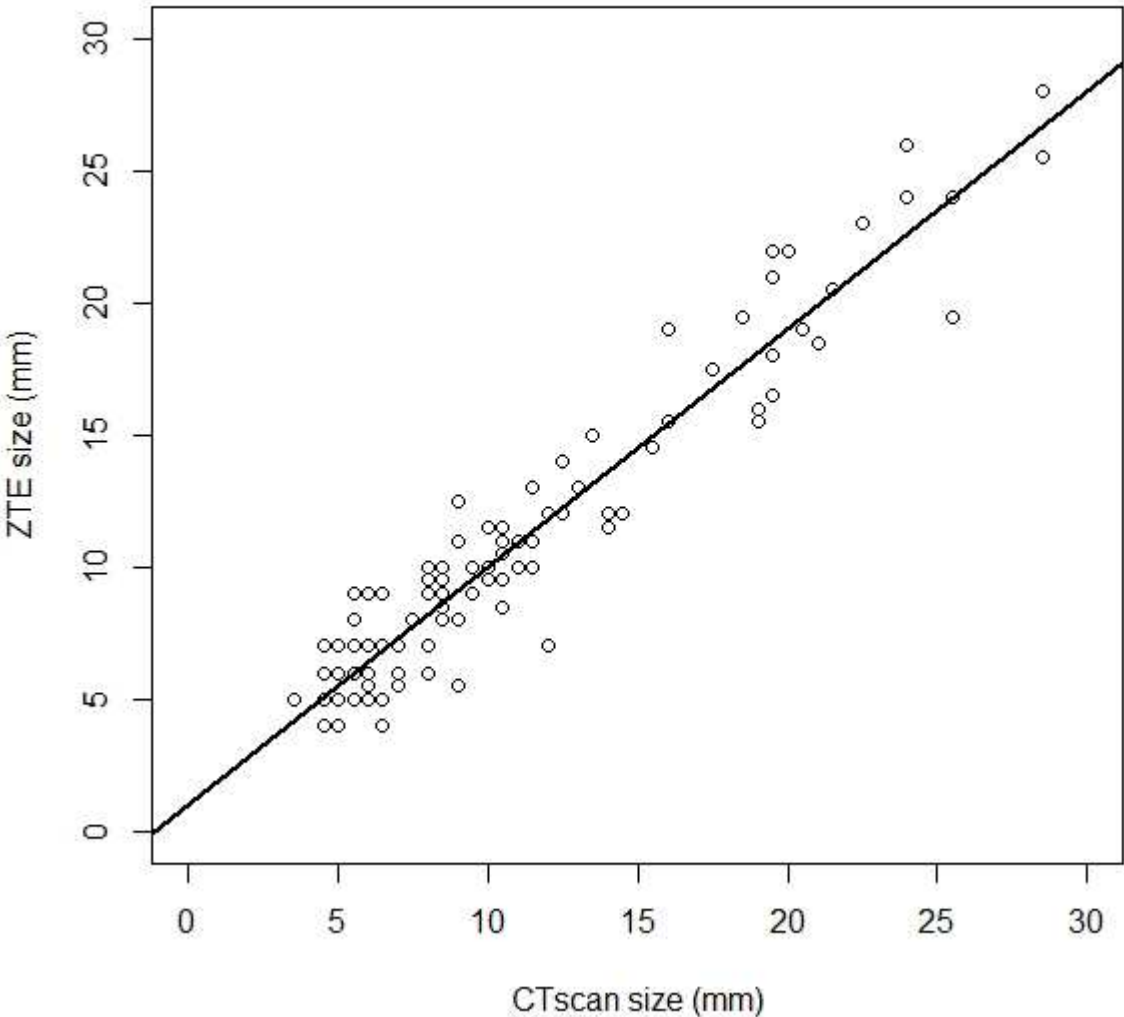


Figure 27. Mesure ZTE (ordonnée) corrélée à la mesure TDM (ou CTscan, abscisse).  
Pente de la droite de régression.



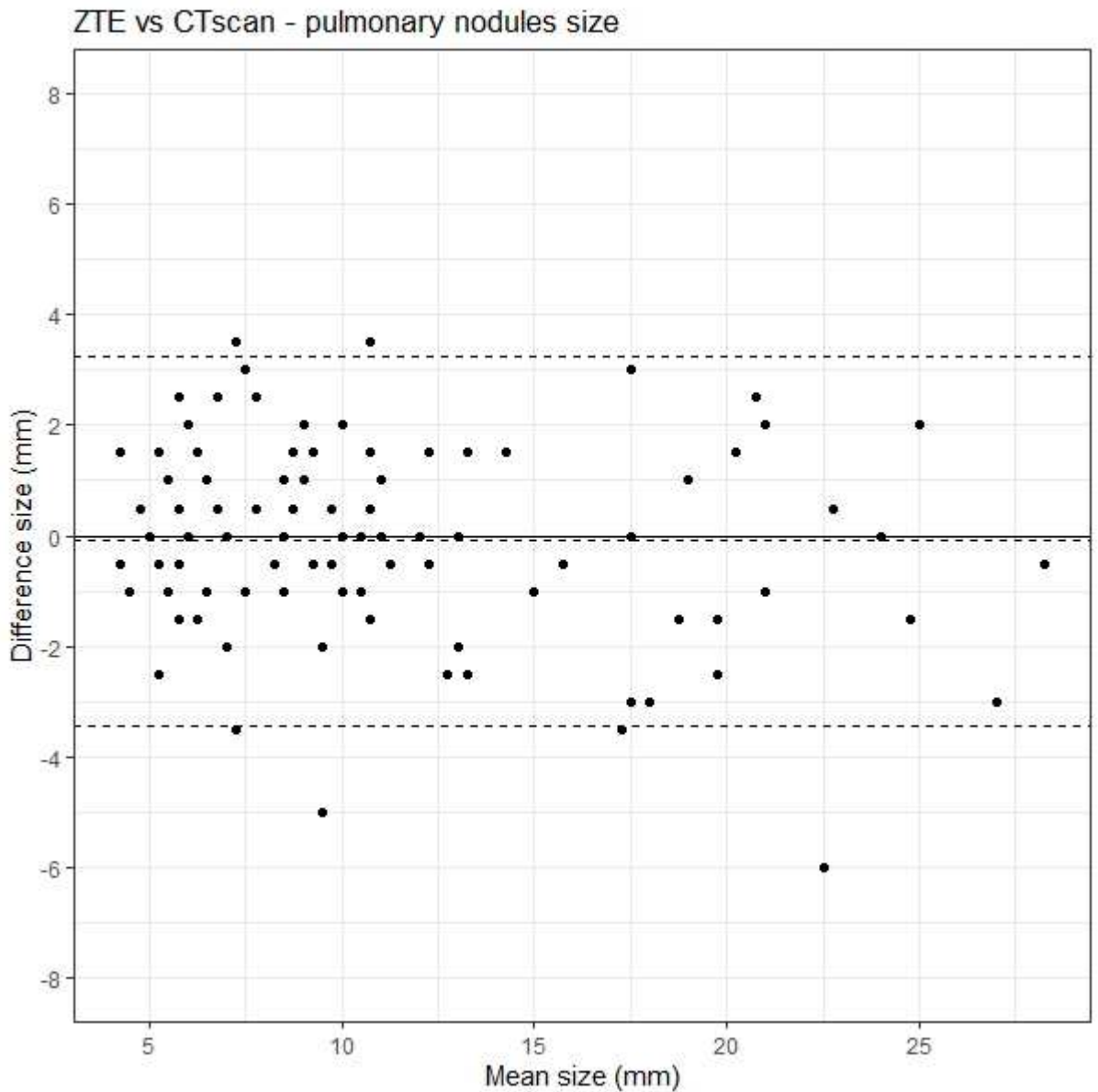


Figure 28. Graphique de Bland Altman. ZTE comparée à la TDM (ou CTscan).

#### D. Discussion

Dans notre étude, le taux de détection de la ZTE était de 53% (IC95% [48-58]) pour les nodules répondant à la définition commune (diamètre  $\geq 3$  et  $< 30$  mm). La valeur du taux de détection qui aurait été considérée comme très intéressante par le plan de l'étude était approchée pour les catégories de taille  $\geq 9$  à  $< 30$ : 85 % (IC95% [78-92]).

Le fait que le taux de détection RM augmente avec l'augmentation du diamètre des nodules est évidemment en accord avec la littérature. La valeur absolue du taux de détection peut être comparée à d'autres séquences de la littérature, avec prudence compte tenu des différences dans la conception des études et le nombre de nodules par patient.

Notre taux de détection global semble surpasser d'autres séquences mentionnées dans la littérature (T2 TSE, T2 HASTE, T2 STIR, T1 en opposition de phase) ou les équivaloir (T2 SPIR) mais est clairement surpassé par la séquence T1 VIBE de l'étude de Cieszanowski et al, en particulier pour les catégories de nodules de tailles moyennes (sensibilité = 64,1% pour les nodules de taille > 4 à ≤ 8 mm) [72]. Les séquences UTE pulmonaires ont une pondération et un rendu visuel proche de la séquence ZTE. Ohno et collègues ont obtenu d'excellents résultats avec l'imagerie des nodules pulmonaires UTE, mais la conception de l'étude ne spécifiait pas une analyse séparée des IRM et des TDM [74]. La séquence UTE optimisée par Burris et collègues semble surpasser les autres études (dont la nôtre), en particulier pour les petits nodules pulmonaires (taux de détection 71% pour ≥ 4 à <6 mm, 83% pour ≥ 6 à <8 mm) [73]. Certains des paramètres de leur séquence UTE sont intéressants: la taille de voxel était de 1,25x1,25x1,25 mm, la nôtre était de 1,4x1,4x1,6 mm. Lors de l'amélioration de la séquence ZTE, nous viserions à réduire la taille du voxel.

En plus de la taille du voxel, la gestion de la respiration des patients est évidemment importante à discuter. Burris et al ont appliqué une méthode de déclenchement respiratoire adaptatif pour leur séquence UTE, alors que nous avons fait pratiquer aux patients une inspiration maintenue répétée. Lors de l'amélioration de la séquence ZTE, nous viserions à obtenir un meilleur contrôle de la reproductibilité de la respiration, mais nous préférierions toujours acquérir une image en inspiration du poumon. Une image d'expiration peut augmenter les collapsus du parenchyme et les atélectasies conduisant à des difficultés de visualisation des nodules pulmonaires. Un moyen consiste à entraîner les patients pour obtenir une inspiration reproductible. D'autres moyens peuvent être: i) adapter le déclenchement de la respiration à l'inspiration plutôt qu'à l'expiration, même si cette phase respiratoire est plus courte et moins stable que l'expiration, ii) utiliser la reconstruction 4D ZTE dédiée à l'imagerie pulmonaire comme l'ont récemment exposé des auteurs [78].

Dans notre étude, la reproductibilité inter lecteurs pour la détection des nodules pulmonaires IRM ZTE était « substantielle » ( $k = 0,65$ ), mais non « élevée » comme pour Burris et collègues [73]. Certains patients de notre étude présentaient un grand nombre de nodules (patients 4 et 12). La plupart des patients dans d'autres études ont moins de nodules. Nous supposons qu'un défaut de reproductibilité pour ces patients pourrait en partie être expliqué par un déficit d'attention des lecteurs liée au grand nombre de nodules. Nous avons identifié des faux positifs avec des nodules « fantômes » dus aux mouvements de la respiration. Ces nodules fantômes et les autres faux nodules positifs (en raison de structures vasculaires ou d'épaississement des septa) peuvent souligner les défauts de performances de la ZTE, et aussi le besoin des lecteurs de se familiariser avec ce type d'image IRM ZTE pulmonaire et leurs pièges potentiels. En ce sens, comme la TDM, la ZTE pourrait être proposée à l'intelligence artificielle pour aider le radiologue à améliorer les performances diagnostiques des tumeurs pulmonaires [79]. En outre, certains nodules faux positifs étaient liés à des micronodules en TDM, mais leur taille était surestimée (> 3mm) par ZTE et ils étaient donc retenus comme nodules.

Le biais dans les mesures de taille avec ZTE dans notre étude est assez similaire à l'UTE dans Burris et collègues, mais avec un écart-type plus élevé [73]. Dans l'étude de Burris et collègues, la taille moyenne des images UTE a conduit à une sous-estimation des mesures TDM de  $1,0 \text{ mm} \pm 0,8$ . Cette différence peut être due à l'inclusion de nodules plus gros dans notre étude (jusqu'à 30 mm au lieu de 20 mm pour Burris et collègues). De plus nos lecteurs n'ont pas eu la possibilité de comparer directement leurs résultats ZTE avec la TDM de référence. Il existe une très forte corrélation positive entre le diamètre maximum des nodules pulmonaires mesuré par TDM et ZTE dans notre étude, comme pour l'UTE [73].

L'intérêt de la ZTE, et en général de l'IRM pulmonaire, peut être discuté plus largement. La détection des petits nodules pulmonaires est intéressante pour le dépistage du cancer du poumon et le dépistage des récurrences (recherche de nouvelles métastases pulmonaires par exemple). Malheureusement, nous avons vu que les petits nodules sont un défi majeur pour l'IRM. Cependant, nous avons observé un nombre de nodules plus faible et un taux de détection plus élevé (62%) pour le sous-groupe bidimensionnel répondant aux recommandations de la société Fleischner que pour le sous-groupe unidimensionnel équivalent. Ceci s'explique par le fait que l'utilisation de la moyenne des grands et petits axes avec le même seuil de taille sélectionne des nodules plus gros. Cela permet d'augmenter le taux de détection puisque le taux de détection augmente avec la taille du nodule. De cette manière, l'utilisation des recommandations de la société Fleischner contribue à la performance de ZTE. Les nodules de plus de 10 mm sont intéressants en cas de suivi pendant une longue période d'un cancer chronique à faible taux de croissance, comme par exemple les métastases pulmonaires de carcinome adénoïde kystique, et ces nodules sont éligibles pour être des lésions cibles dans les critères d'évaluation de la réponse tumorale aux traitements (RECIST1.1 / iRECIST) [25, 26]. L'amélioration de la capacité de l'IRM à voir les nodules pulmonaires est intéressante pour réduire l'exposition à la dose dans des circonstances telles que la prédisposition génétique au cancer, les suivis répétés, l'examen des jeunes patients. Enfin dans le cadre de ce travail de thèse la motivation principale était d'améliorer l'exploration de l'anatomie pulmonaire lors de la création d'un protocole d'acquisition de TEP-IRM.

Au total la séquence ZTE est possible pour imager les nodules pulmonaires. Le taux de détection des nodules pulmonaires atteint une valeur intéressante (85%) pour les nodules de plus de 9 mm. La ZTE fournit une très forte corrélation positive entre le diamètre maximal des nodules pulmonaires mesurés par TDM et IRM. Les nodules plus petits sont encore difficiles à imager, la taille des pixels et la gestion de la respiration sont des voies d'exploration potentielles pour l'améliorer les performances. La TEP-IRM et certaines situations cliniques concernant le suivi de nodules pulmonaires de grandes tailles peuvent déjà être des perspectives d'application clinique de la ZTE.

## 12. INSTRUMENTATION POUR LES ANALYSES DE RADIOMIQUE

### A. Préambule

Cette partie est acceptée comme publication scientifique est en cours de processus de publication, elle a fait l'objet d'un encadrement de master.

La radiomique est une discipline en plein essor, qui fait l'objet d'un intérêt croissant en imagerie médicale [80]. Ce domaine d'étude vise à extraire une grande quantité de caractéristiques quantitatives à partir d'images médicales à l'aide d'algorithmes de caractérisation des données, ceci sans a priori sur les résultats. Ce domaine de recherche est confronté à de multiples défis [81]. La radiomique est utilisée en oncologie pour analyser des caractéristiques qui sont invisibles à l'œil nu et qui peuvent être associées à l'expression génique, à l'histologie tumorale, à la réponse au traitement et au devenir du patient [82].

L'IRM présente des avantages et des limites pour l'analyse radiomique [83-86]. Parmi les modalités d'imageries, elle offre le meilleur contraste pour les tissus mous. Par contre les différences entre les machines IRM (champs, caractéristiques de gradients), les protocoles d'acquisition d'images [87, 88], séquences, taille de pixel [89] et le rapport signal sur bruit (SNR) [90, 91] peuvent avoir un impact sur les calculs de radiomique qui sont sensibles à la qualité d'image.

L'impact des paramètres d'acquisition IRM et du traitement d'image sur la reproductibilité des résultats de la radiomique est peu rapporté. Comme en médecine nucléaire et en scanner, la validation d'un biomarqueur clinique biologiquement pertinent et reproductible basé sur la radiomique suggère la standardisation des protocoles multicentriques [92]. Par exemple l'IRM à 3 Tesla fournit un SNR plus élevé qu'à 1,5 Tesla, permet une résolution d'image accrue, modifie les temps de relaxation T1 et T2, mais induit également certains artefacts. En conséquence il existe un besoin d'évaluer l'influence de l'intensité du champ et des paramètres associés tels que la résolution d'image (taille de pixel, champ de vision ou FOV, matrice) sur les caractéristiques radiomiques. Ceci concerne de façon évidente les projets de TEP-IRM car les appareils du marché ont des aimants de 3 Tesla alors que beaucoup d'IRM cliniques ont des aimants de 1,5 Tesla.

Des articles récents utilisant la radiomique comme biomarqueurs considèrent que le défi majeur est que l'intensité du signal IRM, contrairement à la TDM, n'est pas standardisée et dépendent fortement de la machine, du type de séquence et des paramètres d'acquisition [93, 94]. Pour résoudre ces problèmes, des auteurs proposent des prétraitements d'images qui peuvent être : minimisation de l'hétérogénéité de l'intensité de IRM dans les tissus; rééchantillonnage spatial [95-98] et ou extraction la voute crânienne [99, 100].

Bien que plusieurs études aient montré la variabilité de l'analyse de texture en fonction des paramètres d'acquisition IRM et des étapes de discrétisation des niveaux de gris, aucune d'elles n'a évalué l'impact combiné de l'intensité du champ magnétique, de la taille des pixels et de de la discrétisation des niveaux de gris sur les valeurs de radiomique [88, 89, 101].

Cette étude a été conçue pour évaluer l'effet de l'intensité du champ magnétique (3 Tesla versus 1,5 Tesla) sur les caractéristiques de radiomique. Deux dispositifs cliniques IRM 1,5 Tesla et 3 Tesla du même fabricant ont été utilisés pour imager les mêmes fantômes, imitant des tissus homogènes et hétérogènes. Nous avons également imagé des volontaires sains avec les mêmes paramètres d'acquisition de séquences et de traitement des images.

## B. Matériel et méthodes

Les fantômes ont été confectionnés pour les besoins de l'étude.

Le fantôme homogène était fait « maison » pour imiter le liquide céphalo-rachidien et les vaisseaux sanguins rehaussés par un agent de contraste. Il comportait différentes concentrations de chélate de Gadolinium: huit tubes de 30 ml étaient remplis d'eau déminéralisée mélangée à une concentration croissante de chélate de gadolinium (Gadoteric Acid; Dotarem®, Guerbet): 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 et 2 mmol / l (Figure 29a). Ces huit tubes homogènes étaient désignés C1 à C8.

Le fantôme hétérogène, conçu pour imiter la substance blanche du cerveau, était composé de billes de polystyrène enrobées de gel d'agarose. La densité protonique de l'agarose a des caractéristiques et des temps de relaxation similaires à ceux des tissus biologiques [89]. Nous avons défini six tubes hétérogènes et deux tubes homogènes. Les tubes de 30 ml ont été remplis de billes de polystyrène de différents diamètres (1, 2 et 3 mm) placées dans une solution de gel d'agarose (à 2%), pure ou mélangée avec 0,25 mmol / l de chélate de gadolinium (Figure 29b) [88]. Les tubes ont été placés dans les alvéoles du cylindre du fantôme Eurospin (fantôme A Eurospin II-T05), rempli de sulfate de cuivre (CuSO<sub>4</sub>) à 1% [102]. Les huit tubes ont été désignés T1 à T8.

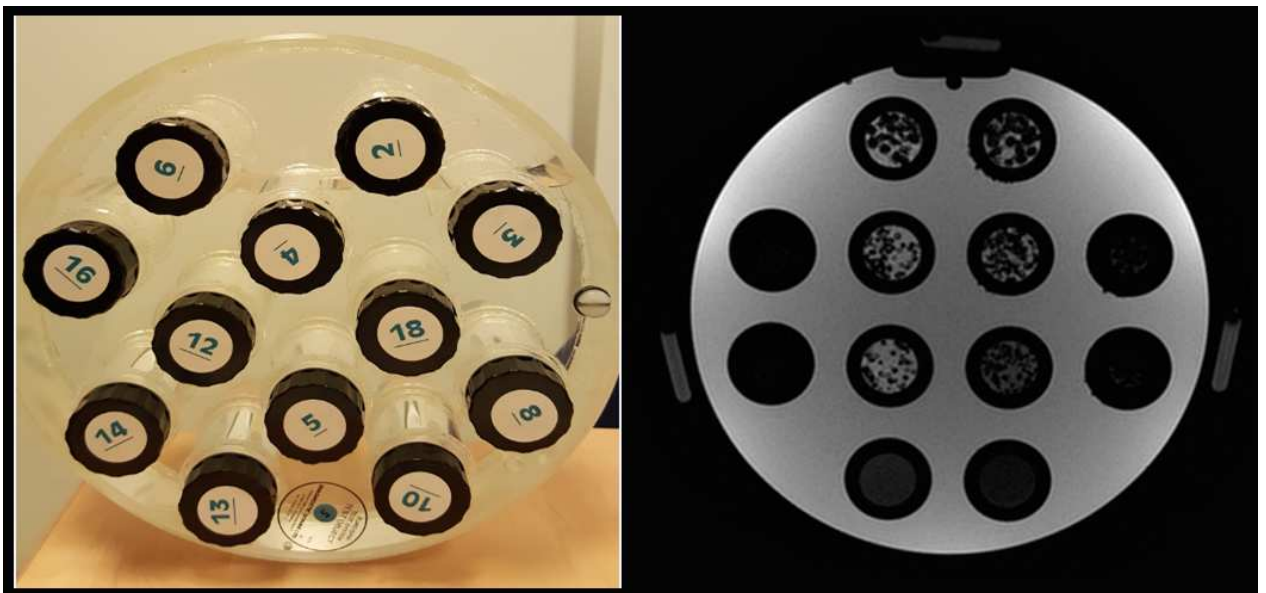
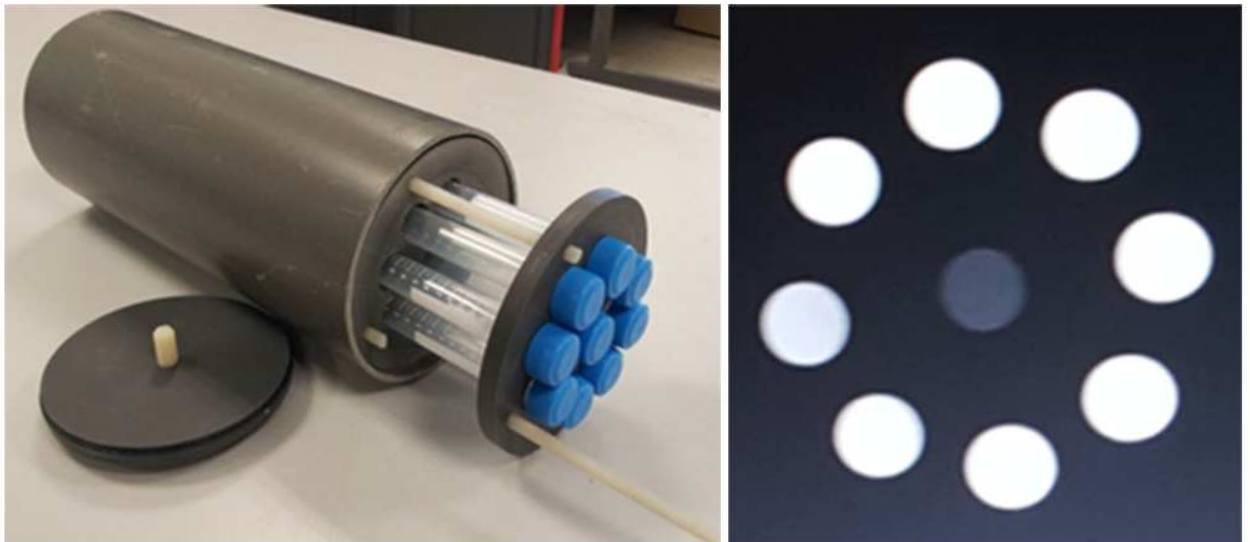


Figure 29 a, b. (29a) Fantôme homogène: huit tubes de 30 ml remplis d'eau déminéralisée mélangée à une concentration croissante de chélate de gadolinium (acide gadotérique; Dotarem®, Guerbet, France): 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 et 2 mmol / l et un tube central d'eau déminéralisée. (29b) Image IRM pondérée T1 du fantôme homogène (matrice 256x256, champ de vue 18 cm). (C) (D) Image IRM pondérée T1 du fantôme hétérogène (matrice 256x256, champs de vue 24 cm): dans les deux colonnes centrales se trouvent six tubes de 30 ml remplis de billes de polystyrène de différents diamètres (1, 2 et 3 mm) dans une solution de gel d'agarose (2%), pure ou mélangée avec 0,25 mmol / l de chélate de gadolinium, et deux tubes de 30 ml remplis d'une solution de gel d'agarose (2%) et de deux concentrations différentes de chélate de gadolinium.

Des séquences d'IRM cliniques ont été réalisées chez 10 volontaires sains âgés de 21 à 26 ans (six hommes, quatre femmes). Deux acquisitions IRM ont été réalisées sur chaque appareil IRM dans un intervalle de temps de 40 minutes.

Les imageurs IRM 3 Tesla Discovery MR750w, et 1.5 Tesla OPTIMA (General Electric, Milwaukee, WI, USA) étaient utilisés avec leurs antennes tête et cou respectives.

L'imagerie IRM acquise était basée sur une séquence d'écho à gradient rapide 3D pondérée en T1 (3D SPGR). Cette séquence est utilisée en clinique pour l'imagerie de l'encéphale ou de la base du crâne et peut être acquise avant ou après l'injection de produit de contraste. Les mêmes paramètres de séquences (matrice, FOV, plan) ont été utilisés pour les deux IRM. Le temps de répétition était de (TR) 6,1 ms; le temps d'écho (TE) en phase 1,2 et 2,1 ms; le nombre d'excitations (NEX) 1; l'épaisseur de coupe 1 mm en coupes jointives et la bande passante de 31 kHz avec 165 coupes; la durée d'acquisition était de 2 à 5 min en fonction du FOV et des matrices. La température des pièces était maintenue entre 19 et 21 ° C dans chaque IRM lors des l'acquisitions. Pour les volontaires sains, la même séquence 3DT1 SPGR a été utilisée, couvrant l'ensemble de l'encéphale.

Pour l'étude sur fantômes, cinq couples de matrices et FOV, déterminant différentes tailles de pixels, ont été appliqués sur les deux machines (tableau 10). Les couples ont été choisis pour correspondre à des acquisitions cliniques potentielles. Chez les volontaires sains, une seule acquisition par appareil a été réalisée, le FOV était fixé à 24 cm avec une matrice d'image de 256 X 256 sur les deux machines.

*Table 10. Matrices et FOV étudiées in vitro, taille de pixel résultante.*

<b>Matrice (nb de pixels)</b>	<b>FOV (cm)</b>	<b>Taille de Pixel (mm)</b>
<b>256 x 256</b>	24	0,938
<b>256 x 256</b>	18	0,703
<b>256 x 256</b>	12	0,468
<b>256 x 128</b>	24	0,937 x 1,875
<b>128 x 128</b>	24	1,875

Les segmentations et les calculs des caractéristiques de texture ont été effectués avec le progiciel LIFEX en accès libre (<http://www.lifexsoft.org>) [103]. Un VOI de 6 cm<sup>3</sup> a été placé dans chaque tube des fantômes homogènes et hétérogènes. La position du VOI le long de l'axe Z des tubes a été contrôlée grâce à des marqueurs de référence situés sur la surface fantôme. Pour les volontaires sains, les VOI ont été placés dans six zones de façon bilatérale : corps calleux, noyaux gris centraux et substance blanche des centres semi ovales.

Dans chaque VOI, 38 indices de texture ont été extraits des statistiques de premier et de second ordre, issus de l'analyse de l'histogramme d'intensité et du calcul de trois matrices de texture [104]. Le logiciel d'analyse de texture devait ré-échantillonner les niveaux de gris des images IRM (16 bits) afin de calculer ces caractéristiques. Nous avons choisi d'échantillonner les intensités des voxels de trois façons différentes, en utilisant 256, 128 et 64 valeurs discrètes.

Les valeurs moyennes du SNR ont été calculées sur les deux IRM en mesurant le rapport entre l'intensité moyenne du signal dans chaque échantillon d'agarose pur et l'écart type (SD) du bruit de fond sélectionné dans la direction de codage en fréquence. Le calcul du SNR chez des volontaires sains a été réalisé en mesurant l'intensité moyenne du signal dans la substance blanche et le SD du bruit de fond sélectionné dans la direction de codage en fréquence.

#### Méthodes statistiques

Les corrélations des caractéristiques de texture ont été calculées deux par deux. Les différences statistiques significatives entre 1,5 Tesla et 3 Tesla ont été déterminées par le test t de Student en utilisant des données appariées. En l'absence de distribution normale ( $N < 30$ ), les résultats ont également été présentés sous forme de boîtes à moustaches pour montrer les valeurs des indices à 1,5 Tesla et à 3 Tesla. L'association entre les différents protocoles d'acquisition (champ magnétique, matrice, FOV), les changements de texture dans le fantôme (homogène versus hétérogène et tailles de billes de polystyrène) ont été calculés avec les coefficients de corrélation rho de Spearman avec les valeurs P corrigées pour plusieurs tests. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SPSS v24.0.

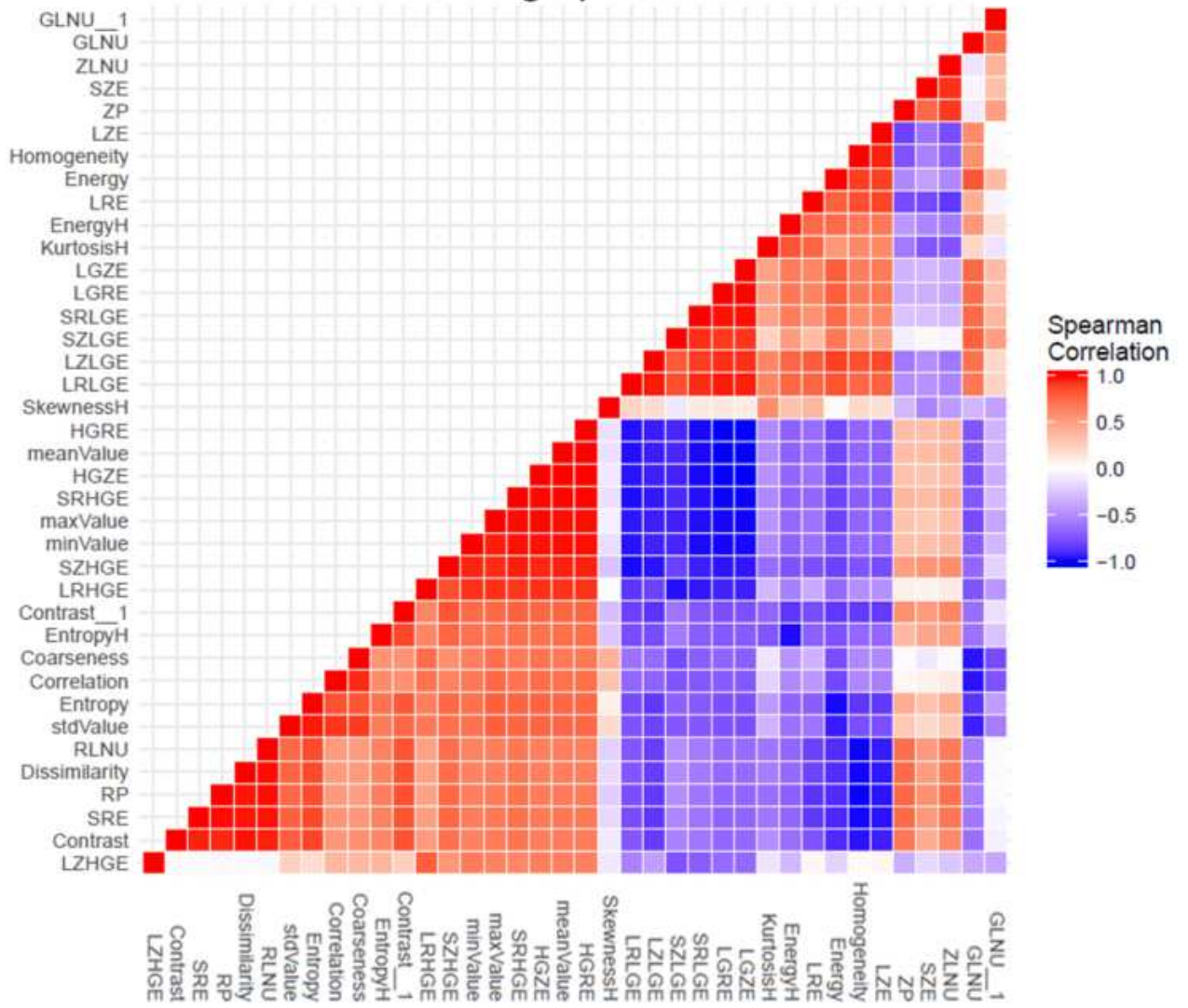
### C. Résultats

#### Etudes sur fantôme

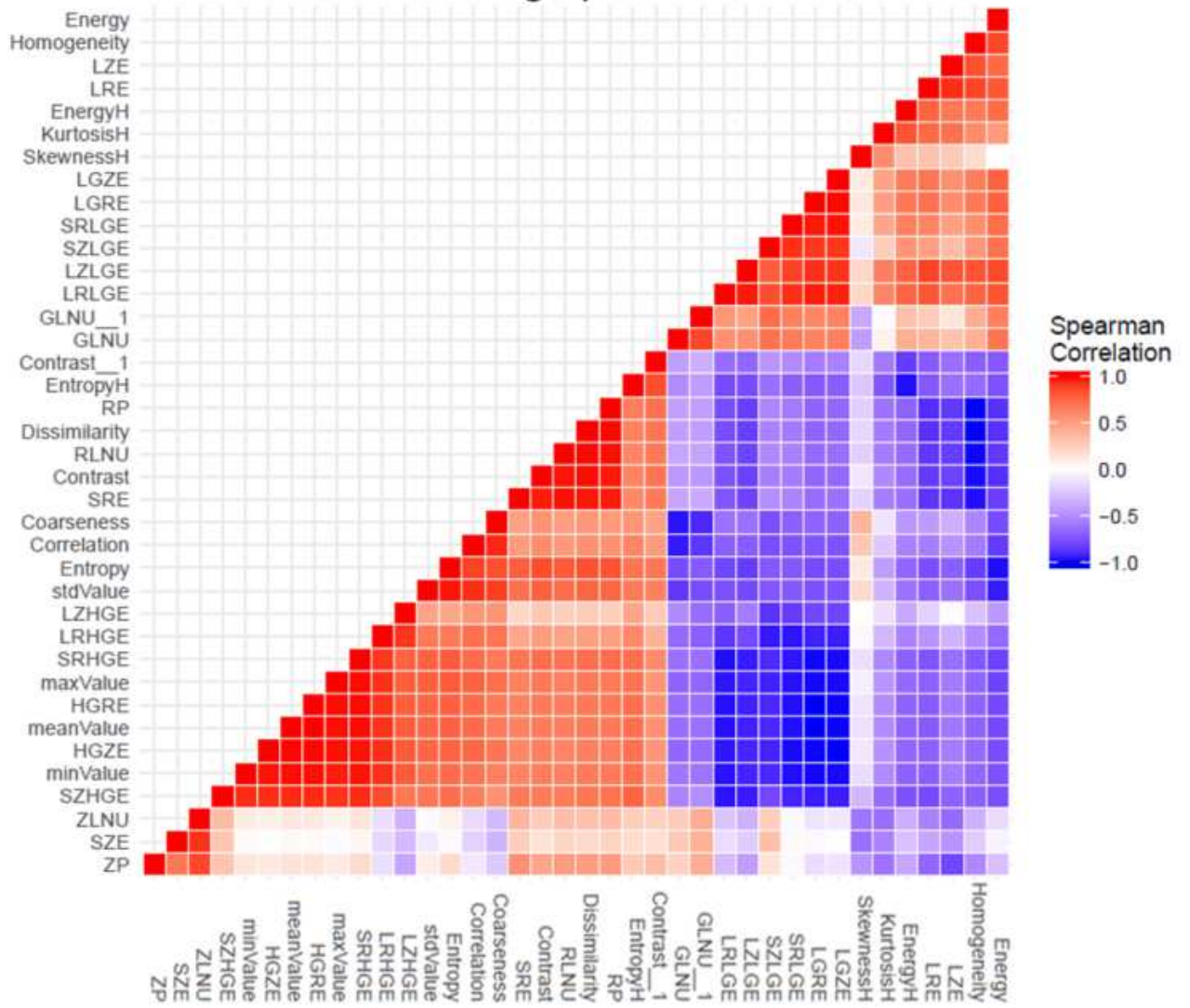
Nous avons d'abord exploré l'influence de l'étape de ré-échantillonnage avant d'explorer l'influence de l'intensité du champ magnétique. Nous l'avons fait grâce au calcul de la corrélation des indices deux par deux (Figure 30). Un regroupement hiérarchique coloré (rouge / bleu) est présenté, montrant l'importance de la corrélation entre les indices (figure 30) pour chaque niveau de ré-échantillonnage. La valeur de corrélation diminuait avec le sous-échantillonnage en niveaux de gris. L'influence du sous-échantillonnage des niveaux de gris sur les caractéristiques de texture n'était pas significative pour les paramètres extraits de l'histogramme. En revanche, le sous-échantillonnage des niveaux de gris avait un impact significatif sur les paramètres extraits des matrices.



# 256 grey levels



# 128 grey levels



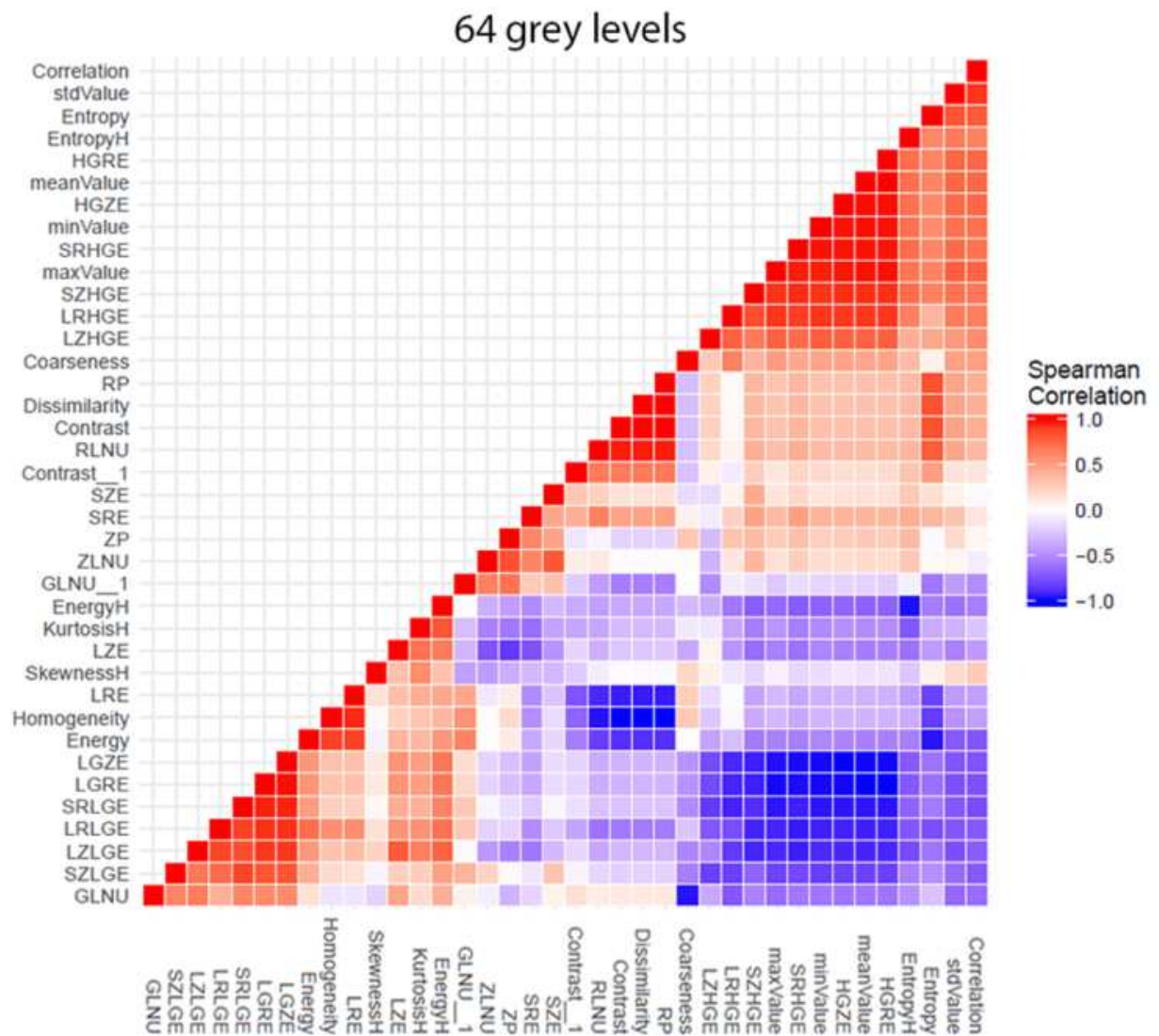


Figure 30. Graphiques montrant l'influence de l'étape de ré-échantillonnage des niveaux de gris (« grey levels ») du logiciel (étude sur fantômes). Chaque graphique représente le calcul de corrélation des paramètres de texture deux par deux pour chaque niveau de ré-échantillonnage. La différence des motifs résultants montre l'influence de l'étape de ré-échantillonnage logiciel sur le calcul des paramètres de texture, en particulier sur les paramètres extraits des matrices. (30a, en haut) Ré-échantillonnage à 256 niveaux de gris. (30b au milieu) Ré-échantillonnage à 128 niveaux de gris. (30c en bas) Ré-échantillonnage à 64 niveaux de gris.

Influence de l'intensité du champ magnétique sur les caractéristiques radiomiques du fantôme homogène : La majorité des valeurs des caractéristiques de texture étaient significativement différentes entre les deux champs magnétiques (1,5 Tesla versus 3Tesla). Pour l'exemple, la valeur moyenne est présentée à des fins de comparaison explicites et évidentes des deux champs (Figure 31). La valeur moyenne était plus élevée sur 3 Tesla par rapport à 1,5 Tesla.

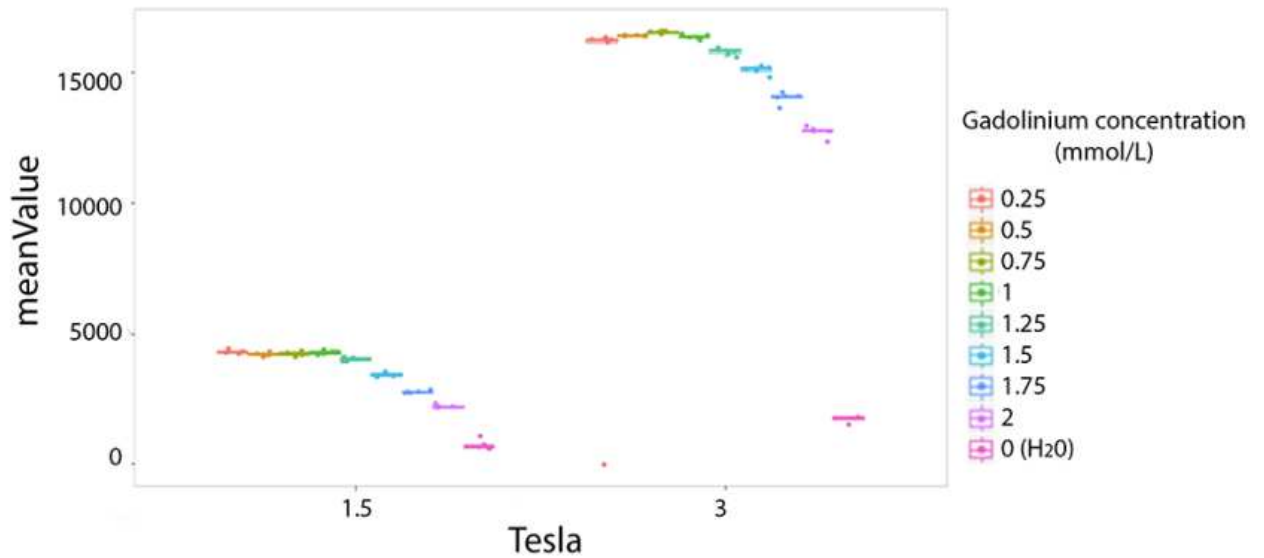


Figure 31. Valeurs des indices de texture sur fantômes à 1,5 T et 3 T. Exemple de la valeur moyenne. Chaque groupe de points colorés montre la valeur moyenne calculée à partir de l'acquisition répétée d'IRM fantôme (un point par acquisition IRM) dans différents tubes homogènes, avec différentes concentrations de chélate de gadolinium, respectivement à 1,5 T et à 3 T.

Influence de l'intensité du champ magnétique sur les fantômes hétérogènes : La majorité des caractéristiques de texture étaient significativement différentes entre les deux champs magnétiques (1,5T et 3T) selon le test t apparié de Student (tableau 11). En ce qui concerne les caractéristiques de l'analyse de l'histogramme, seuls Kurtosis, Entropy et Energy ne différaient pas significativement entre 1,5 Tesla et 3 Tesla. Pour les caractéristiques de texture matricielles, seul LZHGE ne montrait aucune différence significative.

Table 11. Caractéristiques de texture présentant des différences significatives ou non significatives à 1,5 T et 3 T, sur la base de l'examen des fantômes hétérogènes (test t apparié de Student).

<p><b>Liste des indices de textures ayant une valeur significativement différente à 1.5T et 3T (p &lt; 10<sup>-5</sup>)</b></p>	<p>LGRE, Homogeneity, SZE, ZP, Contrast, LGZE, Correlation, RLNU Entropy, SRLGE, LRHGE, HGRE, mean value, SRHGE, LRE, GLNU, HGZE, GLNU, SRE, SZHGE, SZLGE, LRLGE, max value, Dissimilarity Contrast, RP, std value, LZE, ZLNU, skewness, H min, value Coarseness, LZLGE</p>
<p><b>Liste des indices de textures ayant une valeur non significativement différente à 1.5T et 3T p-values &gt; 0.005</b></p>	<p>Energy H, Entropy H, Kurtosis H, LZHG, Energy H</p>

Influence de la taille des pixels : La taille des pixels, dépendante à la fois de la taille de la matrice et de la taille du champ de vue, modifiait les indices de texture sur fantômes homogènes selon trois comportements. Tout d'abord, la taille des pixels modifiait les valeurs des indices de texture, entre les champs magnétiques 1,5 et 3 Tesla, pour 15 indices: stdvalue, skewness, Homogeneity, Contrast, Correlation, Entropy, Dissimilarity, ZLNU, GLNU, RLNU, Coarseness, SZE, LZE, GLNU\_1 and ZP. La figure 32A illustre la fonction nommée «Correlation». Deuxièmement, la taille des pixels modifiait la valeur des caractéristiques de texture uniquement sur 1,5 Tesla, non à 3 Tesla pour : Kurtosis, Entropy H, Energy H, Energy, LRE, RP. La figure 32B illustre la fonction nommée «Energy». La valeur de l'indice nommée «Contraste\_1» n'était modifiée qu'à 3 Tesla. Troisièmement, la taille des pixels ne modifiait pas de manière significative la valeur des indices de texture pour: minvalue, meanvalue, maxvalue, HGRE, SRHGE, LRHGE, HGZE, SZHGE et LZHE.

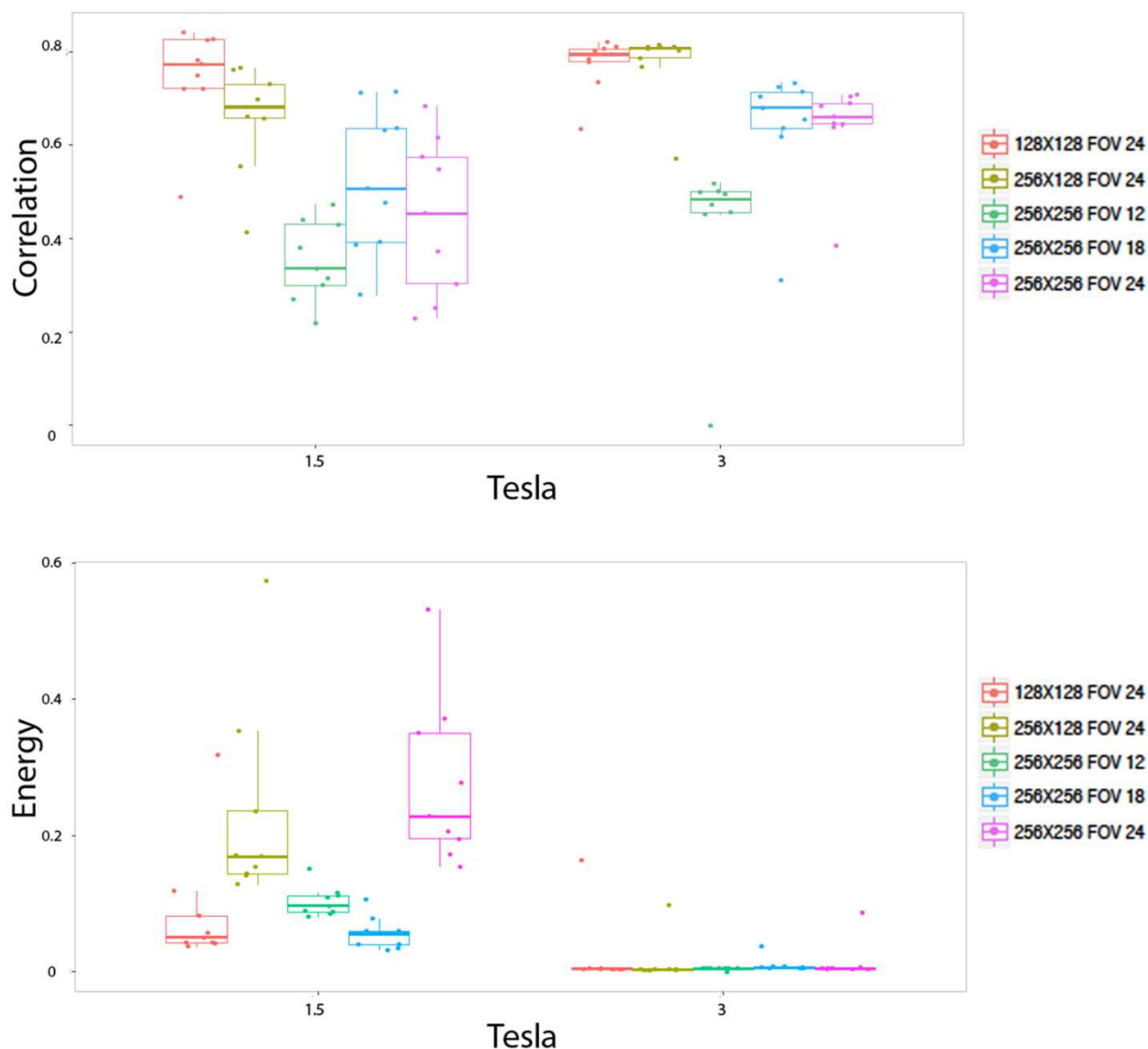


Figure 32 a,b. Valeurs des indices de texture in vitro en fonction de l'intensité du champ magnétique et de la taille des pixels: pour l'indice « Corrélation » (32a, en haut) et « Energy » (32b en bas). Caractéristiques de texture extraites des fantômes homogènes. Chaque groupe de points colorés et boîtes à moustaches associées montrent la valeur des indices « Corrélation » (32a) et « Energy » (32b) calculés à partir d'acquisitions IRM répétées sur fantôme (un point par acquisition d'IRM) avec une taille de pixel différente (une couleur par couple matrice / FOV), respectivement à 1,5T et à 3T.

L'impact de la taille de la matrice et du FOV ainsi que de la taille des pixels sur les calculs de radiomique a également été étudié avec les fantômes hétérogènes: Trois comportements ont également été observés. Premièrement, la taille des pixels modifiait les valeurs des indices de texture aux deux champs magnétiques pour : RLNU, Coarseness, SZLGE, GLNU et ZLNU. La figure 33A montre l'exemple de fonction nommée «GLNU». Deuxièmement, la taille des pixels modifiait la valeur des caractéristiques de texture uniquement sur 1,5 Tesla, mais pas sur 3 Tesla pour : Correlation, LGRE, SRLGE, GLNU et LGZE. La figure 33B montre un exemple avec la fonction nommée «SRLGE».

Troisièmement, la taille des pixels ne modifiait pas de manière significative la valeur des caractéristiques de texture pour les 29 autres paramètres de texture.

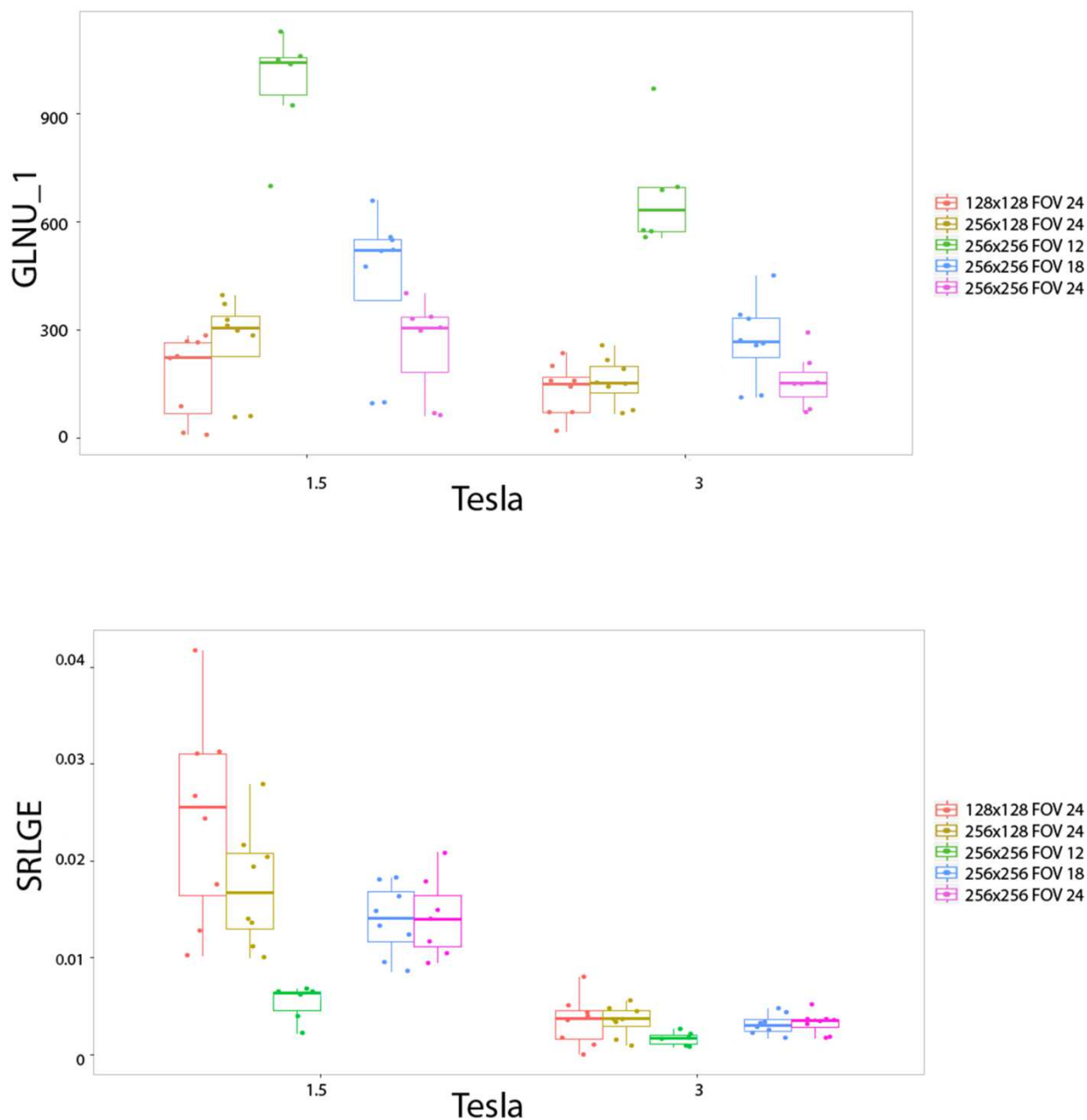


Figure 33 a,b. Valeurs des paramètres in vitro en fonction de l'intensité du champ magnétique et de la taille des pixels: pour les indices « GLNU\_1 » (32a, en haut) et « SRLGE » (B). Indices de texture extraits des fantômes hétérogènes. Chaque groupe de points colorés et boîte à moustaches associée montrent la valeur de l'indice « GLNU\_1n » (A) et « SRLGE » (32b, en bas) calculée à partir d'acquisitions IRM répétées sur fantôme (un point par acquisition IRM) avec une taille de pixel différente (une couleur par matrice / FOV couple), respectivement à 1,5T et à 3T.

La capacité des indices de texture à identifier une différence entre les tubes fantômes, dans les deux champs séparément, quelle que soit la taille des pixels, est observée grâce au coefficient de corrélation rho de Spearman absolu (tableau 12). Dix indices ont identifié la différence (visuellement évidente) entre les fantômes homogènes et hétérogènes, avec un coefficient de corrélation rho de Spearman absolu supérieur à 0,5. Les indices de texture suivants ont identifié la différence entre les différents fantômes hétérogènes (physiquement différents par la taille de leurs billes de polystyrène et leur distribution spatiale) dans les deux champs magnétiques séparément: dissimilarity, LZHGE, entropy, homogeneity, SRE, SZE, LRE, GLNU, RLNU, ZLNU, KurtosisH, LZE, entropyH, coarseness, SRLGE, SRLGE, SZLGE and LGRE. Deux caractéristiques de texture (coarseness, RLNU) identifiaient la différence entre les tubes homogènes (physiquement différents par leur concentration en chélate de gadolinium). Tant que la taille des pixels restait suffisamment petite (1 millimètre ou moins dans notre étude), 26 caractéristiques étaient sensibles aux modifications de la texture.

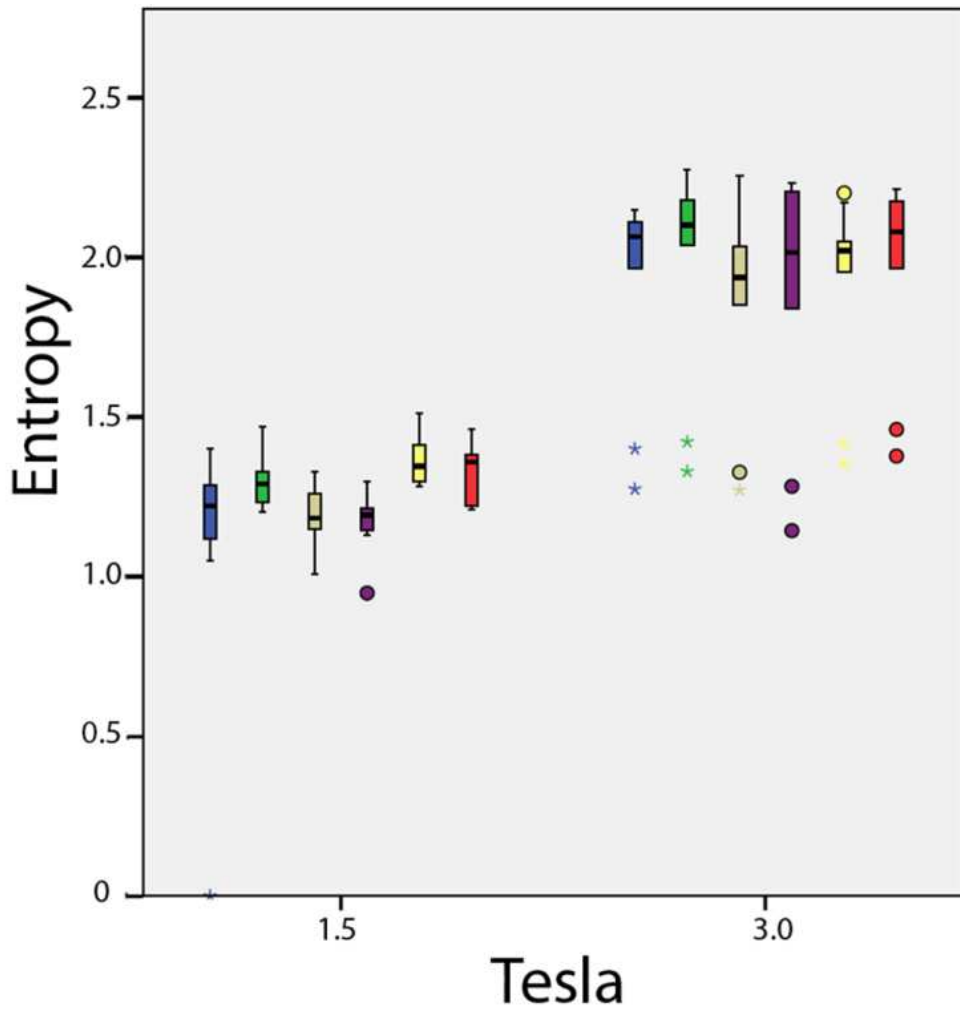


Table 12. Capacité des indices de textures à dissocier les différents tubes fantômes, pour les deux champs magnétiques séparément, indépendamment de la taille des pixels (coefficient de corrélation rho de Spearman). Première colonne: capacité à dissocier les tubes homogènes des tubes hétérogènes. Deuxième colonne: capacité à dissocier les tubes hétérogènes en fonction de la taille de leurs billes de polystyrène et de leur répartition spatiale. Troisième colonne: capacité à dissocier des tubes homogènes en fonction de leur concentration en chélate de gadolinium.

Fantôme hétérogène versus homogène		Taille des billes de polystyrène		Concentration en chélate de Gadolinium	
RLNU	0.796	Contrast	0.801	Coarseness	0.577
Coarseness	0.795	Contrast	0.795	RLNU	0.513
minValue	0.683	Dissimilarity	0.794	minValue	0.482
GLNU 1	0.617	LZHGE	0.789	GLNU	0.414
SZLGE	0.552	stdValue	0.786	SZLGE	0.371
SRLGE	0.534	Entropy	0.783	SRLGE	0.354
Entropy	0.645	Homogeneity	0.773	GLNU	0.347
Homogeneity	0.622	ZP	0.77	EntropyH	0.33
ZLNU	0.491	SRE	0.768	meanValue	0.328
EntropyH	0.484	RP	0.762	LGZE	0.325
LGRE	0.481	Energy	0.756	LGRE	0.315
LGZE	0.477	SZE	0.756	EnergyH	0.308
GLNU	0.468	LRE	0.741	KurtosisH	0.302
Contrast	0.458	GLNU	0.738	SkewnessH	0.293
EnergyH	0.439	RLNU	0.732	Correlation	0.262
Contrast	0.429	minValue	0.727	maxValue	0.246
Dissimilarity	0.423	ZLNU	0.698	Contrast	0.246
stdValue	0.421	KurtosisH	0.677	ZLNU	0.237
Energy	0.418	LZE	0.646	LRLGE	0.228
meanValue	0.409	EntropyH	0.624	LRHGE	0.198
KurtosisH	0.405	Coarseness	0.617	Entropy	0.195
RP	0.378	SRLGE	0.583	Energy	0.182
SRE	0.373	EnergyH	0.554	Contrast	0.181
Correlation	0.363	SZLGE	0.554	Dissimilarity	0.18
SZE	0.346	LGRE	0.524	LZLGE	0.173
LRE	0.329	LGZE	0.46	Homogeneity	0.165

ZP	0.329	LRHGE	0.373	stdValue	0.155
LRHGE	0.316	LZLGE	0.321	HGZE	0.15
LRLGE	0.3	meanValue	0.275	HGRE	0.145
SkewnessH	0.229	SkewnessH	0.267	RP	0.141
maxValue	0.228	LRLGE	0.244	SZHGE	0.137
LZHGE	0.21	maxValue	0.112	SRE	0.132
HGZE	0.185	HGRE	0.101	SRHGE	0.132
HGRE	0.174	GLNU	0.092	SZE	0.132
SRHGE	0.14	HGZE	0.087	LRE	0.111
SZHGE	0.132	SRHGE	0.041	ZP	0.104
LZLGE	0.097	SZHGE	0.037	LZE	0.077
LZE	0.096	Correlation	0.017	LZHGE	0.01

Effet de l'intensité du champ magnétique sur les indices de texture IRM chez des volontaires sains : Parmi les 38 indices, des différences significatives étaient observées avec 15 indices de texture mesurées chez les 10 volontaires sains entre les IRM 1,5 Tesla et 3 Tesla pour la même région anatomique (Figure 34). Avec des champs identiques, ces 15 valeurs d'indices de texture semblaient identiques lorsqu'elles étaient mesurées dans des structures anatomiques symétriques (exemple : corpus calosum ou noyau caudé).



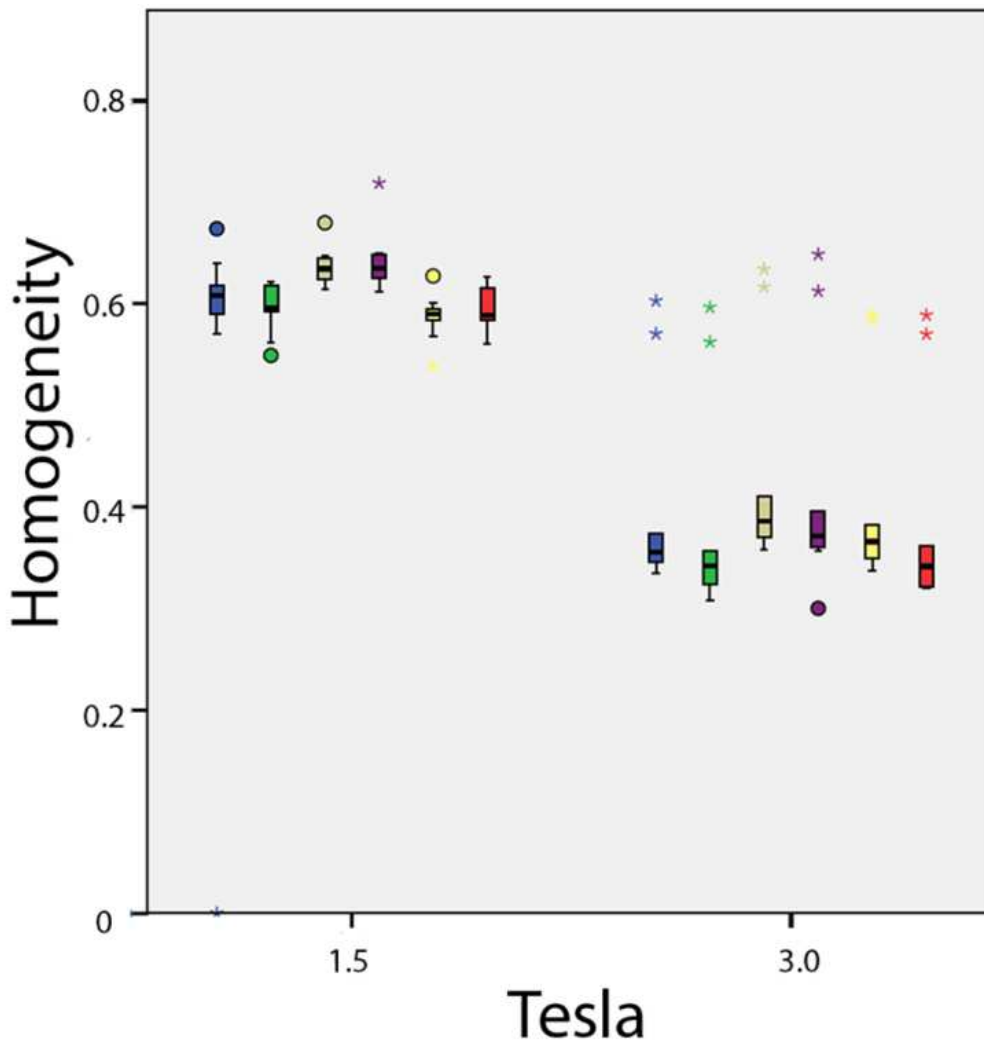


Figure 34. Différence de valeur des indices de texture in vivo en fonction de la force du champ magnétique: (34a, en haut) Entropy et (34b, en bas) Homogeneity. Chaque boîte à moustaches présente la dispersion des valeurs des 10 volontaires sains pour une des six régions anatomiques.

#### D. Discussion

Notre étude démontre que l'intensité du champ magnétique (1,5T vs 3T) influence de nombreuses valeurs d'indices de texture in vitro et in vivo. Notre étude démontre également que le ré-échantillonnage du niveau de gris et la taille des pixels influencent certaines indices de texture. Ces résultats sont importants pour la conception d'études cliniques et pour le suivi des patients. De plus, notre étude mentionne des indices de texture capables de différencier des textures sur fantômes (tels que nous les avons fabriqués). Il est important de mentionner que ces indices de textures pertinents sont considérablement influencés par l'intensité du champ magnétique.

Un nombre croissant d'études de radiomique ou de deep learning utilisent l'imagerie basée sur des acquisitions IRM [102, 104-106] et TEP [92]. Les acquisitions TEP-IRM

seront donc très certainement concernées par la radiomique. Les paramètres techniques confondant qui peuvent modifier les résultats de radiomique ont été abordés pour la TDM, moins en IRM [105, 107-109]. Notre étude vise à compléter les connaissances dans le domaine de la radiomique appliquée aux acquisitions IRM, ici pour une séquence applicable à la base du crâne et à l'encéphale.

Notre étude souligne l'importance de l'intensité du champ magnétique pour les valeurs des indices de radiomique dans la pratique clinique. Le SNR est bien connu pour augmenter lorsque l'intensité du champ augmente. Nous émettons l'hypothèse que nos résultats pourraient être partiellement dus à cette différence de SNR entre les deux appareils IRM. Mayerhoefer et collègues ont précédemment démontré que les indices de texture IRM sont influencés par le changement du SNR [84, 88]. La différence de SNR peut s'expliquer par l'intensité du champ magnétique, toutefois le SNR est également lié à l'ensemble du système d'acquisition du signal (bobines, chaîne électronique, etc...). Le projet de recherche européen COST B11 [109, 110], visant à développer des méthodes quantitatives pour l'extraction des caractéristiques d'imagerie IRM (entre 1998 et 2002), a démontré que les caractéristiques du signal et de la texture dépendaient de paramètres tels que la configuration des bobines radiofréquences (antennes) émettrices et / ou réceptrices, en raison de leurs différents angles d'inclinaison et du nombre de segments actifs.

Nos résultats ont montré que la plupart des indices de texture sont également sensibles aux variations de la matrice et du FOV et donc de la résolution spatiale, même si les plages cliniques de taille de matrice et de FOV pour un organe dédié peuvent être plus regroupées que celles étudiées dans les études de physique de la littérature. Il est notable que nous avons acquis des images à différentes tailles de pixels alors que la plupart des études ont changé la taille des pixels pendant le post-traitement. Notre étude a montré que tant que la taille des pixels reste suffisamment petite (1 millimètre dans notre expérience), 26 caractéristiques sont sensibles à aux modifications de la texture. Ceci est conforme à l'étude Jiráková et collègues qui a également comparé les caractéristiques IRM mesurées sur des fantômes avec des motifs et a montré que la classification des textures était influencée par la résolution, et qu'une faible résolution cause des erreurs [89].

Pour une intensité de champ magnétique définie, notre étude a montré qu'une partie des indices de texture différenciait les fantômes hétérogènes des fantômes homogènes sur toutes les séquences, quelle que soit la taille des pixels, et qu'une partie des indices de texture différenciait des fantômes texturés contenant des billes de polystyrène de plus ou moins grande taille dispersées dans un gel d'agarose. Ces résultats sont en accord avec la littérature [87, 89, 106, 107, 111, 112].

Dans notre étude, le ré-échantillonnage des niveaux de gris a un impact significatif sur les indices de texture. Cette observation est conforme à la littérature. Collewet et collègues ont ré-échantillonné les niveaux de gris à l'aide de quatre méthodes: niveaux de gris d'origine, même maximum pour toutes les images, même moyenne

pour toutes les images et dynamique limitée. Les résultats ont également montré l'influence de la méthode de normalisation sur la précision de la classification des textures.

Notre étude se concentre sur l'intensité du champ magnétique, la taille des pixels, le ré-échantillonnage des niveaux de gris. Notre revue de la littérature conduit à mentionner que le TR, le TE, la bande passante et d'autres paramètres des séquences IRM sont également importants. Mayerhoefer et collègues ont évalué comment les indices de texture variaient en fonction des paramètres d'acquisition (par exemple, TR, TE, largeur de bande passante et résolution spatiale) [88]. Fait intéressant, les variations de TR, TE et de bande passante ont eu peu d'effet sur les résultats de discrimination, tant qu'une résolution spatiale élevée est conservée. En outre, les deux études (Mayerhoefer et la nôtre) ont montré une stabilité plus élevée avec les indices de texture dérivées de la matrice de cooccurrence sur les indices de texture de premier ordre pour caractériser des motifs proches des limites de résolution dans des conditions variables de TR / TE ou de taille des pixels.

Notre dispositif expérimental rejoint l'étude de Bianchini et collègues par le fait d'utiliser un fantôme dédié à la région anatomique explorée. Bianchini et al ont conçu un fantôme IRM pour l'optimisation des études radiomiques du bassin féminin [113] qui confirme l'importance et la nécessité d'utiliser un fantôme adapté.

La question de la stabilité de nos fantômes durant la période d'expérimentation, comportant différentes acquisitions sur les différentes machines, peut être posée. Jirák et collègues ont évalué la stabilité à long terme des fantômes d'agarose, le choix optimal des paramètres de texture, et comparé différents champs magnétiques IRM (3T, 4T et 7T) [87, 89]. Ils ont démontré que les fantômes sont stables sur 12 mois. Dans notre étude, toutes les séquences ont été acquises le même jour au cours de la même heure, par conséquent nous ne nous attendions pas à rencontrer des problèmes de stabilité fantôme.

Des directives méthodologiques optimales sont en cours de définition pour optimiser les stratégies d'analyses des données dans le domaine de la radiomique [83, 114-116]. Nos résultats sont essentiels car ils démontrent que les stratégies de standardisation pour l'utilisation de la radiomique en IRM devraient se concentrer sur la résolution du défi de l'hétérogénéité des protocoles d'acquisition. Il existe notamment une différence importante de valeurs des indices de texture extraites d'un patient ou du même fantôme à 1,5 ou 3 Tesla. Une revue récemment publiée démontre que la majorité de la littérature radiomique publiée (94%) ne répond pas à des exigences rigoureuses, telles que: la conception de la cohorte diagnostique, l'inclusion de plusieurs établissements et la collecte prospective de données [117].

Au final notre étude démontre principalement que l'intensité du champ magnétique a une forte influence sur les valeurs des indices de texture, ceci peut avoir des conséquences pour la comparaison des résultats de radiomique issus de TEP-IRM (3 Tesla) avec ceux d'autres machines, notamment IRM 1,5 Tesla.

## 13. INSTRUMENTATION POUR L'IMAGERIE TEP DYNAMIQUE

### A. Préambule

Cette partie a fait l'objet d'un co-encadrement de master 2 dont l'objectif était d'étudier la faisabilité d'une TEP-IRM multiparamétrique incluant des acquisitions TEP dynamiques en oncologie ORL. Le résultat du travail de master permet d'envisager l'implémentation de la TEP dynamique dans un protocole d'acquisition de TEP-IRM au FDG pour la cancérologie ORL.

### B. Technique

La faisabilité de la technique était évaluée pour des patients adressés pour bilan TEP-TDM au FDG ORL et acceptant l'addition d'une TEP-IRM ORL dans le cadre d'une étude déjà en place (PROMISE). L'acquisition TEP-IRM était réalisée, comprenant une acquisition TEP dynamique de 35 minutes sur l'étage ORL simultanément aux acquisitions IRM ORL. Cette acquisition était complétée par une TEP-IRM corps entier à 60 minutes, permettant d'extraire un pas TEP ORL tardif. La fonction d'entrée artérielle carotidienne était dérivée des images IRM et corrigée de l'effet de volume partiel. Un modèle à trois compartiments était utilisé, permettant d'extraire les constantes cinétiques TEP, dont le taux de métabolisme glucidique (MRglu). Les SUVcliniques à 60 minutes étaient calculés sur les mêmes volumes.

### C. Résultats.

Six patients ont été inclus, permettant l'étude de 4 tumeurs et 8 ganglions. La faisabilité méthodologique était démontrée. Les résultats préliminaires montraient une modélisation plus robuste pour les lésions volumineuses et plus fixantes. Le MRglu moyen pour l'ensemble des lésions était de  $12,180 \pm 10,279 \mu\text{mol}.100\text{g}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , le SUVmax de  $13,8 \pm 6,3$ , et l'ADCmean de  $1,39 \pm 0,63 10^{-3}.\text{mm}^2.\text{s}^{-1}$ .

### D. Discussion

Ce travail préliminaire a confirmé la faisabilité d'un protocole TEP-IRM au FDG multiparamétrique exhaustif dans les cancers ORL, intégrant l'acquisition et le traitement de données dynamiques TEP. Quelques points méthodologiques du traitement d'image restaient à stabiliser. Cette partie est développée brièvement car le sujet de thèse porte prioritairement sur l'optimisation IRM. Toutefois il nous paraît important de mentionner notre intérêt concomitant pour la TEP dynamique compte tenue de la volonté de l'intégrer au protocole d'acquisition TEP-IRM en cancérologie ORL.

## 14. MISE EN PLACE DE PROTOCOLES CLINIQUES TEP-IRM EN CANCEROLOGIE ORL ET PERSPECTIVES

Deux protocoles de TEP-IRM Loi Jardé 3 ont été rédigés, dont l'auteur de la thèse est investigateur principal et Gustave Roussy le promoteur. Ils ont reçu l'autorisation de Comités de Protection des Personnes (Comités Ile de France II et Sud Est V). Ces protocoles comportent une acquisition TEP-IRM utilisant les résultats des chapitres d'instrumentation de cette thèse. Une bande de saturation est pratiquée pour les séquences IRM de perfusion/perméabilité. Compte tenu de l'avancée en parallèle de des travaux et des possibilités techniques, une cartographie T1 avec 9 angles de bascule est pratiquée, offrant la possibilité de calculer les cartes T1 à partir de tous les angles ou d'une sélection d'angles. Une séquence ZTE pulmonaire en inspiration est réalisée. Une acquisition TEP dynamique est réalisée sur l'anatomie ORL pendant la réalisation des séquences d'IRM ORL et avant l'acquisition TEP statique servant à l'interprétation clinique. Les inclusions sont en cours, les résultats des objectifs principaux de ces protocoles ne peuvent donc pas encore être analysés et livrés à la lecture. Les protocoles sont décrits ci-après.

### A. Protocoles HNNS-PETMR (ID-RCB No:2018-A00517-48)

HNNS-PETMR = Head and Neck Nodal Staging Positron Emission Tomography-Magnetic Resonance imaging.

Indication : Bilan ganglionnaire initial des cancers ORL

Objectif principal : Calcul des performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) ganglion par ganglion de la TEP-IRM au FDG pour l'exploration du statut tumoral ganglionnaire en comparaison avec l'histologie sur pièce opératoire.

Objectifs secondaires : Calcul des performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) détaillées par types de populations ganglionnaires :

- Sous-groupe des ganglions de taille comprise entre 5 et 20 mm
- Sous-groupes par type d'infiltration tumorale en histologie (absence, microscopique, macroscopique)

Méthodologie

Un nombre de trente patients inclus conduit à l'analyse de 300 ganglions cervicaux au minimum. Parmi ces 300 ganglions, nous attendons 100 ganglions avec envahissement tumoral (pour l'analyse de sensibilité) et 200 ganglions sans envahissement tumoral (pour l'analyse de spécificité). Le model de régression logistique sera utilisé pour déterminer la combinaison et les seuils optimaux des paramètres. Une validation croisée à dix échantillons sera utilisée pour vérifier la stabilité du model et amorcer un premier niveau de validation. Quatre-vingt-dix pourcents des effectifs (270 ganglions) seront utilisés pour estimer un model et 10% (30 ganglions) pour en tester les performances. Cette procédure sera reproduite sur



dix échantillons, donnant dix modèles différents, mais permettant d'établir une valeur moyenne des paramètres dans le modèle final. Le score issu de ce modèle sera ensuite utilisé pour établir les seuils de sensibilité et spécificité optimaux à partir de courbes ROC.

#### Critères d'inclusion

- Homme ou femme adulte
- Indication à la réalisation d'un examen TEP au FDG selon les recommandations combinées de la société française d'ORL et le référentiel du centre investigateur (présence d'une adénopathie cervicale de plus de 3 cm ou de plusieurs adénopathies cervicales cliniques).
- Indication de chirurgie ganglionnaire
- Patient apte à comprendre la fiche d'information et les informations relatives au protocole
- Patient affilié à un organisme de prise en charge des soins médicaux
- Note : la participation à un autre essai, notamment thérapeutique, est possible, si le flow chart de cet autre essai peut être respecté.

#### Critère de non inclusion

- Contre-indication à l'IRM : pacemaker ; défibrillateur implantable, neurostimulateur implantable, implant cochléaire, implants ferromagnétiques (clips vasculaires, valves cardiaques prothétiques selon recommandations du fabricant), corps étrangers ferromagnétiques de localisation proche du système nerveux central, du système vasculaire ou intraoculaire ; grossesse, délai inférieur à six semaines après une procédure médicale invasive (exemple : stent ou embolisation endovasculaire).
- Contre-indication ou non indication à la TEP au FDG (ex : diabète décompensé)
- Femme enceinte ou allaitant
- Patient ne pouvant pas donner son consentement

#### Critères d'évaluation de l'objectif principal

- Sensibilité et spécificité

#### Critères d'évaluation des objectifs secondaires

- Sensibilité et spécificité

#### Détermination de l'échantillon

Selon l'expérience du centre le nombre moyen de ganglions retiré chirurgicalement est compris entre 10 et 15 avec un nombre moyen de trois ganglions envahis (incluant les patients finalement sans ganglion envahi à l'histologie pour cette

estimation). En conséquence l'inclusion 30 patients devrait conduire à un minimum de 300 ganglions analysés. Parmi ces 300 ganglions, nous attendons 100 ganglions envahis et 200 ganglions non envahis. Ces effectifs ganglionnaires doivent permettre d'estimer la sensibilité et la spécificité de la TEP/IRM au FDG avec une précision de moins de 6% si ces deux paramètres sont proches de 90%.

Au jour de rédaction du manuscrit de thèse 39 patients ont été inclus dans le protocole HNNS-PETMR en intention de traitement, 28 patients remplissent les conditions d'analyse, 11 n'ont finalement pas eu un traitement chirurgical et/ou n'ont pas effectué l'examen TEP-IRM.

## B. Protocole HNR-PETMR (ID-RCB No: 2018-A00182-53)

HNR-PETMR = Head and Neck Recurrence Positron Emission Tomography–Magnetic Resonance imaging.

Indication : Récidive des cancers ORL

Objectif principal : Calcul des performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) de la TEP-IRM au FDG pour la recherche de récurrence tumorale des cancers ORL, en comparaison des résultats de l'histologie après (biopsie ou chirurgie) ou en comparaison du suivi.

Objectifs secondaires : Calcul des performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) détaillées par localisations :

- Récidive locale
- Récidive ganglionnaire

Comparaisons des récurrences avec les caractéristiques en imagerie des régions normales et des régions cicatricielles.

Méthodologie

Quarante patients inclus. Dans un premier temps : analyse univariée pour déterminer les paramètres TEP et IRM qui discriminent fortement récurrence et absence de récurrence. Cette partie utilisera le test exact de Fisher pour les critères qualitatifs et les courbes ROC (aire sous la courbe) pour les critères quantitatifs.

Dans un second temps, prenant en compte la taille limitée de l'effectif, trois à quatre paramètres seront sélectionnés pour analyse multivariée exploratoire. Le modèle de régression logistique sera utilisé pour déterminer la combinaison et les seuils optimaux des paramètres. Une validation croisée à dix échantillons sera utilisée pour vérifier la stabilité du modèle et amorcer un premier niveau de validation. Quarante pourcents des effectifs seront utilisés pour estimer un modèle et 10% pour en tester les performances. Cette procédure sera reproduite sur dix échantillons, donnant dix modèles différents, mais permettant d'établir une valeur moyenne des paramètres dans un modèle final. Le score issu de ce modèle sera ensuite utilisé pour établir les seuils de sensibilité et spécificité optimaux à partir de courbes ROC.

Critères d'inclusion

- Homme ou femme adulte
- Indication à la réalisation d'un examen TEP au FDG pour recherche de récurrence selon les recommandations de la société française d'ORL et le référentiel du centre investigateur
- Patient apte à comprendre la fiche d'information et les informations relatives au protocole

- Patient affilié à un organisme de prise en charge des soins médicaux

Note : la participation à un autre essai, notamment thérapeutique, est possible, si le flow chart de cet autre essai peut être respecté.

#### Critère de non inclusion

- Contre-indication à l'IRM : pacemaker ; défibrillateur implantable, neurostimulateur implantable, implant cochléaire, implants ferromagnétiques (clips vasculaires, valves cardiaques prothétiques selon recommandations du fabricant), corps étrangers ferromagnétiques de localisation proche du système nerveux central, du système vasculaire ou intraoculaire ; grossesse, délai inférieur à six semaines après une procédure médicale invasive (exemple : stent ou embolisation endovasculaire).
- Contre-indication ou non indication à la TEP au FDG (ex : diabète décompensé)
- Femme enceinte ou allaitant
- Patient ne pouvant pas donner son consentement

#### Critères d'évaluation de l'objectif principal

- Sensibilité et spécificité

#### Critères d'évaluation des objectifs secondaires

- Sensibilité et spécificité

#### Détermination de l'échantillon

Un effectif de quarante patients permettra d'estimer la sensibilité et la spécificité de la TEP-IRM au FDG avec une déviation standard de moins de 9% si ces paramètres sont proches de 80% et s'il y a un nombre de récidives et d'absences de récidive identique.

Au jour de rédaction du manuscrit de thèse 12 patients ont été inclus dans le protocole HNNS-PETMR en intensification de traitement, 11 patients remplissent les conditions d'analyse, 1 n'a pas effectué l'examen TEP-IRM.

## 15. CONCLUSION

Ce travail de thèse a permis d'investiguer quatre champs importants pour améliorer les techniques d'acquisition de la PET-IRM multiparamétrique.

Les résultats majeurs sont :

- La méthode IRM de saturation du flux artériel carotidien corrige efficacement l'altération du signal de la fonction d'entrée artérielle liée au phénomène d'entrée de coupe. Son application permet d'envisager de réaliser des acquisitions IRM de perfusion / perméabilité répondant aux recommandations des sociétés savantes en terme de résolution temporelle (inférieure à 5 secondes) tout en étant adaptée à l'anatomie ORL et à la comparaison avec les autres explorations anatomiques et fonctionnelles acquises majoritairement dans le plan axial lors du passage d'une TEP-IRM ORL.

- Le calcul du temps de relaxation T1 des carcinomes ORL est une donnée nouvelle. Sa connaissance peut faciliter la réalisation des séquences IRM de perfusion / perméabilité en pratique clinique, protocolaire ou de routine. Les valeurs observées dans la thèse peuvent possiblement être prises en défaut par la variété et l'hétérogénéité des tumeurs. La réalisation d'une cartographie T1 pour chaque patient invite à la calibration des séquences cliniques à l'aide d'un fantôme et de séquences IRM de référence.

- La séquence ZTE est candidate à fournir une imagerie du parenchyme pulmonaire lors de la réalisation des TEP-IRM ORL. Le taux de détection des nodules pulmonaires est intéressant pour les nodules de plus de 9 mm (85%) et reste insuffisant pour les nodules de plus petite taille faisant chuter le taux de détection à 53% toutes tailles de nodule confondues. La corrélation entre la taille des nodules sur la séquence ZTE et la taille au scanner est excellente. Les voies d'amélioration de la séquence se portent sur l'augmentation de la résolution spatiale et l'optimisation du contrôle du mouvement respiratoire.

- Les valeurs des indices de texture fournis par la radiomique en IRM sont largement influencées par l'intensité du champ magnétique, et par d'autres éléments du traitement d'image. Cette donnée est importante à faire connaître et à prendre en compte pour les études, notamment en TEP-IRM, technique pour laquelle les aimants commerciaux actuels ont une intensité du champ magnétique de 3 Tesla exclusivement.

En complément des travaux d'optimisation des séquences IRM et du traitement des données IRM, la faisabilité d'une acquisition TEP au FDG dynamique lors d'un protocole de TEP-IRM ORL est un résultat important pour la constitution d'un protocole multiparamétrique utilisant le maximum des deux techniques embarquées dans l'imageur TEP-IRM.

Deux études cliniques loi Jardé 3 en cours utilisent ces résultats. Ces études permettront de contribuer à la connaissance des performances de l'appareil TEP-

IRM et des différentes imageries paramétriques combinées en carcinologie ORL, ceci avec un haut niveau de preuve histologique.

## 16. BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Bidault, Imagerie: IRM, TDM, échographie, Actualités et innovations en oncologie des voies aérodigestives supérieures: Rapport SFORL 2015 (2015) 60.
- [2] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: a cancer journal for clinicians* 68(6) (2018) 394-424.
- [3] C.J. O'Brien, J.W. Smith, S.J. Soong, M.M. Urist, W.A. Maddox, Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence, and survival, *American journal of surgery* 152(4) (1986) 456-63.
- [4] E.E. Vokes, R.R. Weichselbaum, S.M. Lippman, W.K. Hong, Head and neck cancer, *The New England journal of medicine* 328(3) (1993) 184-94.
- [5] E. de Monès, S. Vergez, B. Barry, C. Righini, F. Rolland, G. Raoul, M. Langeard, J.-F. Chassagne, C. Badoual, S. Morinière, Bilan initial des carcinomes épidermoïde de la cavité buccale, du larynx et du pharynx (nasopharynx exclu). Partie 3: bilan général. Recommandations SFORL 2012, *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* 130(3) (2013) 169-177.
- [6] D. Blanchard, B. Barry, D. De Raucourt, O. Choussy, B. Dessard-Diana, S. Hans, D. Lafarge, G. de travail de la SFORL, Actualisation de la recommandation: suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte: recherche des métastases et des localisations métachrones œsophagiennes et bronchiques, *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* 132(4) (2015) 204-209.
- [7] F. Mouawad, B. Rysman, G. Russ, F. Benoudiba, G. Garcia, R. Abgral, S. Zerdoud, S. Tronche, S. Pondaven, E. de Monès, Adénopathies cervicales d'allure kystique. Recommandations de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Partie 1: conduite à tenir pour le diagnostic d'adénopathie devant une masse cervicale d'allure kystique, *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* 136(6) (2019) 476-483.
- [8] G. Russ, S.J. Bonnema, M.F. Erdogan, C. Durante, R. Ngu, L. Leenhardt, European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS, *European Thyroid Journal* 6(5) (2017) 225-237.
- [9] H. Yabuuchi, Y. Matsuo, T. Kamitani, T. Setoguchi, T. Okafuji, H. Soeda, S. Sakai, M. Hatakenaka, T. Nakashima, Y. Oda, H. Honda, Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization?, *Radiology* 249(3) (2008) 909-16.

- [10] S. Espinoza, P. Halimi, Interpretation pearls for MR imaging of parotid gland tumor, *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 130(1) (2013) 30-5.
- [11] A.S. Kolff-Gart, P.J. Pouwels, D.P. Noij, R. Ljumanovic, V. Vandecaveye, F. de Keyzer, R. de Bree, P. de Graaf, D.L. Knol, J.A. Castelijns, Diffusion-Weighted Imaging of the Head and Neck in Healthy Subjects: Reproducibility of ADC Values in Different MRI Systems and Repeat Sessions, *AJNR. American journal of neuroradiology* (2014).
- [12] C. Cuenod, D. Balvay, Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI, *Diagnostic and interventional imaging* 94(12) (2013) 1187-1204.
- [13] J.M. Winfield, G.S. Payne, N.M. deSouza, Functional MRI and CT biomarkers in oncology, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 42(4) (2015) 562-78.
- [14] D.M.T. Committee, DCE MRI quantification profile, quantitative imaging biomarkers alliance. Version 1.0. Reviewed Draft. QIBA, July 1, 2012, 2014.
- [15] B. Huang, C.S. Wong, B. Whitcher, D.L. Kwong, V. Lai, Q. Chan, P.L. Khong, Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for characterising nasopharyngeal carcinoma: comparison of semiquantitative and quantitative parameters and correlation with tumour stage, *European radiology* 23(6) (2013) 1495-502.
- [16] J.F. Jansen, D.L. Carlson, Y. Lu, H.E. Stambuk, A.L. Moreira, B. Singh, S.G. Patel, D.H. Kraus, R.J. Wong, A.R. Shaha, J.P. Shah, A. Shukla-Dave, Correlation of a priori DCE-MRI and (1)H-MRS data with molecular markers in neck nodal metastases: Initial analysis, *Oral oncology* 48(8) (2012) 717-22.
- [17] R.B. de Bondt, P.J. Nelemans, P.A. Hofman, J.W. Casselman, B. Kremer, J.M. van Engelshoven, R.G. Beets-Tan, Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging, *European journal of radiology* 64(2) (2007) 266-72.
- [18] T. Fujiwara, J. Tomokuni, K. Iwanaga, S. Ooba, T. Haji, Acoustic radiation force impulse imaging for reactive and malignant/metastatic cervical lymph nodes, *Ultrasound in medicine & biology* 39(7) (2013) 1178-83.
- [19] F. Desmots, N. Fakhry, J. Mancini, A. Reyre, V. Vidal, A. Jacquier, L. Santini, G. Moulin, A. Varoquaux, Shear Wave Elastography in Head and Neck Lymph Node Assessment: Image Quality and Diagnostic Impact Compared with B-Mode and Doppler Ultrasonography, *Ultrasound in medicine & biology* 42(2) (2016) 387-98.
- [20] R.B. de Bondt, M.C. Hoeberigs, P.J. Nelemans, W.M. Deserno, C. Peutz-Kootstra, B. Kremer, R.G. Beets-Tan, Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma, *Neuroradiology* 51(3) (2009) 183-92.



- [21] A.D. King, A.T. Ahuja, D.K. Yeung, D.K. Fong, Y.Y. Lee, K.I. Lei, G.M. Tse, Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging, *Radiology* 245(3) (2007) 806-13.
- [22] A.A. Abdel Razek, N.Y. Soliman, S. Elkhamary, M.K. Alsharaway, A. Tawfik, Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy, *European radiology* 16(7) (2006) 1468-77.
- [23] G. Shen, W. Zhang, Z. Jia, J. Li, Q. Wang, H. Deng, Meta-analysis of diagnostic value of 18F-FDG PET or PET/CT for detecting lymph node and distant metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma, *The British journal of radiology* 87(1044) (2014) 20140296.
- [24] WHO handbook for reporting result of cancer treatment, (WHO Offset Publication n°48) (1979).
- [25] E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij, New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 45(2) (2009) 228-47.
- [26] L. Seymour, J. Bogaerts, A. Perrone, R. Ford, L.H. Schwartz, S. Mandrekar, N.U. Lin, S. Litière, J. Dancey, A. Chen, F.S. Hodi, P. Therasse, O.S. Hoekstra, L.K. Shankar, J.D. Wolchok, M. Ballinger, C. Caramella, E.G.E. de Vries, iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics, *The Lancet. Oncology* 18(3) (2017) e143-e152.
- [27] G. Garcia, P. Gorphe, D. Hartl, S. Ammari, C. Even, Y. Tao, C. Balleyguier, A. Varoquaux, F. Bidault, Computed tomography evaluation after induction chemotherapy for T3 laryngeal cancer: Does response correlate with vocal cord mobility?, *Oral oncology* 90 (2019) 13-16.
- [28] S. Kim, L. Loevner, H. Quon, E. Sherman, G. Weinstein, A. Kilger, H. Poptani, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15(3) (2009) 986-94.
- [29] V. Vandecaveye, P. Dirix, F. De Keyzer, K.O. de Beeck, V. Vander Poorten, I. Roebben, S. Nuyts, R. Hermans, Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma, *European radiology* 20(7) (2010) 1703-14.
- [30] S. Agrawal, R. Awasthi, A. Singh, M. Haris, R.K. Gupta, R.K. Rathore, An exploratory study into the role of dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI metrics as predictors of response in head and neck cancers, *Clinical radiology* 67(9) (2012) e1-5.
- [31] S. Chawla, S. Kim, L. Dougherty, S. Wang, L.A. Loevner, H. Quon, H. Poptani, Pretreatment diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prediction

- of local treatment response in squamous cell carcinomas of the head and neck, *AJR. American journal of roentgenology* 200(1) (2013) 35-43.
- [32] S. Kim, L.A. Loevner, H. Quon, A. Kilger, E. Sherman, G. Weinstein, A. Chalian, H. Poptani, Prediction of response to chemoradiation therapy in squamous cell carcinomas of the head and neck using dynamic contrast-enhanced MR imaging, *AJNR. American journal of neuroradiology* 31(2) (2010) 262-8.
- [33] A. Shukla-Dave, N.Y. Lee, J.F. Jansen, H.T. Thaler, H.E. Stambuk, M.G. Fury, S.G. Patel, A.L. Moreira, E. Sherman, S. Karimi, Y. Wang, D. Kraus, J.P. Shah, D.G. Pfister, J.A. Koutcher, Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a predictor of outcome in head-and-neck squamous cell carcinoma patients with nodal metastases, *International journal of radiation oncology, biology, physics* 82(5) (2012) 1837-44.
- [34] N. Helsen, T. Van den Wyngaert, L. Carp, S. Stroobants, FDG-PET/CT for treatment response assessment in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 45(6) (2018) 1063-1071.
- [35] U.R. Nicolau, V.H.F. de Jesus, E.N.P. Lima, M.S. Alves, T.B. de Oliveira, L.B. Andrade, V.S. Silva, P.C. Bes, T.F. de Paiva, Jr., V.F. Calsavara, A.P.G. Guimarães, L. Cezana, P. Barbosa, G. Porto, A.C.A. Pellizzon, G.B. de Carvalho, L.P. Kowalski, Early metabolic 18F-FDG PET/CT response of locally advanced squamous-cell carcinoma of head and neck to induction chemotherapy: A prospective pilot study, *PloS one* 13(8) (2018) e0200823.
- [36] W. van Boxtel, S. Lütje, I.C.H. van Engen-van Grunsven, G.W. Verhaegh, J.A. Schalken, M.A. Jonker, J. Nagarajah, M. Gotthardt, C.M.L. van Herpen, (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT imaging for adenoid cystic carcinoma and salivary duct carcinoma: a phase 2 imaging study, *Theranostics* 10(5) (2020) 2273-2283.
- [37] M.F. Bozkurt, I. Virgolini, S. Balogova, M. Beheshti, D. Rubello, C. Decristoforo, V. Ambrosini, A. Kjaer, R. Delgado-Bolton, J. Kunikowska, W.J.G. Oyen, A. Chiti, F. Giammarile, A. Sundin, S. Fanti, Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with (68)Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and (18)F-DOPA, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44(9) (2017) 1588-1601.
- [38] S. Partovi, A. Kohan, J.L. Vercher-Conejero, C. Rubbert, S. Margevicius, M.D. Schluchter, C. Gaeta, P. Faulhaber, M.R. Robbin, Qualitative and Quantitative Performance of 18F-FDG-PET/MRI versus 18F-FDG-PET/CT in Patients with Head and Neck Cancer, *AJNR. American journal of neuroradiology* 35(10) (2014) 1970-5.
- [39] A. Varoquaux, O. Rager, A. Poncet, B.M. Delattre, O. Ratib, C.D. Becker, P. Dulguerov, N. Dulguerov, H. Zaidi, M. Becker, Detection and quantification of focal uptake in head and neck tumours: (18)F-FDG PET/MR versus PET/CT, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41(3) (2014) 462-75.

- [40] A. Varoquaux, O. Rager, K.O. Lovblad, K. Masterson, P. Dulguerov, O. Ratib, C.D. Becker, M. Becker, Functional imaging of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion-weighted MRI and FDG PET/CT: quantitative analysis of ADC and SUV, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 40(6) (2013) 842-52.
- [41] M.E. Phelps, S.C. Huang, E.J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff, D.E. Kuhl, Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method, *Annals of neurology* 6(5) (1979) 371-88.
- [42] A. Silvoniemi, M.U. Din, S. Suilamo, T. Shepherd, H. Minn, Radiotherapy volume delineation using dynamic [(18)F]-FDG PET/CT imaging in patients with oropharyngeal cancer: a pilot study, *International journal of computer assisted radiology and surgery* 11(11) (2016) 2059-2069.
- [43] D. Ou, P. Blanchard, S. Rosellini, A. Levy, F. Nguyen, R.T.H. Leijenaar, I. Garberis, P. Gorphe, F. Bidault, C. Ferté, C. Robert, O. Casiraghi, J.Y. Scoazec, P. Lambin, S. Temam, E. Deutsch, Y. Tao, Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status, *Oral oncology* 71 (2017) 150-155.
- [44] F. Bidault, H. Wang, B. Asselain, K. Rachid, D. Rodriguez, X. Maître, N. Lassau, Inflow effect correction in fast gradient-echo dynamic contrast-enhanced imaging in vitro and in vivo, *European Congress of radiology March1-5(B-1112)* (2017) 312.
- [45] M. Han, B.A. Hargreaves, Reduction of flow artifacts by using partial saturation in RF-spoiled gradient-echo imaging, *Magnetic resonance in medicine* 65(5) (2011) 1326-34.
- [46] R. Frayne, D.W. Holdsworth, L.M. Gowman, D.W. Rickey, M. Drangova, A. Fenster, B.K. Rutt, Computer-controlled flow simulator for MR flow studies, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2(5) (1992) 605-12.
- [47] D.W. Holdsworth, C.J. Norley, R. Frayne, D.A. Steinman, B.K. Rutt, Characterization of common carotid artery blood-flow waveforms in normal human subjects, *Physiological measurement* 20(3) (1999) 219-40.
- [48] D. Balvay, Arterial input function : relevance of eleven analytical models in DCE-MRI studies, *ISBI congres* (2008).
- [49] M.O. Leach, B. Morgan, P.S. Tofts, D.L. Buckley, W. Huang, M.A. Horsfield, T.L. Chenevert, D.J. Collins, A. Jackson, D. Lomas, B. Whitcher, L. Clarke, R. Plummer, I. Judson, R. Jones, R. Alonzi, T. Brunner, D.M. Koh, P. Murphy, J.C. Waterton, G. Parker, M.J. Graves, T.W. Scheenen, T.W. Redpath, M. Orton, G. Karczmar, H. Huisman, J. Barentsz, A. Padhani, Imaging vascular function for early stage clinical trials using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, *European radiology* 22(7) (2012) 1451-64.

- [50] J.B. Warntjes, O.D. Leinhard, J. West, P. Lundberg, Rapid magnetic resonance quantification on the brain: Optimization for clinical usage, *Magnetic resonance in medicine* 60(2) (2008) 320-9.
- [51] J.Z. Bojorquez, S. Bricq, C. Acquitter, F. Brunotte, P.M. Walker, A. Lalande, What are normal relaxation times of tissues at 3 T?, *Magnetic resonance imaging* 35 (2017) 69-80.
- [52] R.M. Gracien, M. Maiworm, N. Bruche, M. Shrestha, U. Noth, E. Hattingen, M. Wagner, R. Deichmann, How stable is quantitative MRI? - Assessment of intra- and inter-scanner-model reproducibility using identical acquisition sequences and data analysis programs, *NeuroImage* 207 (2020) 116364.
- [53] K.E. Keenan, M. Ainslie, A.J. Barker, M.A. Boss, K.M. Cecil, C. Charles, T.L. Chenevert, L. Clarke, J.L. Evelhoch, P. Finn, D. Gembris, J.L. Gunter, D.L.G. Hill, C.R. Jack, Jr., E.F. Jackson, G. Liu, S.E. Russek, S.D. Sharma, M. Steckner, K.F. Stupic, J.D. Trzasko, C. Yuan, J. Zheng, Quantitative magnetic resonance imaging phantoms: A review and the need for a system phantom, *Magnetic resonance in medicine* 79(1) (2018) 48-61.
- [54] F. Bidault, H. Wang, S. Diffetocq, T. Mokoyoko, S. Ammari, C. Balleyguier, N. Lassau, T1 mapping quantification on Gd-DOTA phantoms and on head and neck squamous cell carcinoma., *European congress of radiology February 28 - March 4(EPOS C-1850)* (2018).
- [55] S.C. Deoni, T.M. Peters, B.K. Rutt, Determination of optimal angles for variable nutation proton magnetic spin-lattice, T1, and spin-spin, T2, relaxation times measurement, *Magnetic resonance in medicine* 51(1) (2004) 194-9.
- [56] I. Blystad, J.B. Warntjes, O. Smedby, A.M. Landtblom, P. Lundberg, E.M. Larsson, Synthetic MRI of the brain in a clinical setting, *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 53(10) (2012) 1158-63.
- [57] C.H. Cunningham, J.M. Pauly, K.S. Nayak, Saturated double-angle method for rapid B1+ mapping, *Magnetic resonance in medicine* 55(6) (2006) 1326-33.
- [58] H.L. Cheng, G.A. Wright, Rapid high-resolution T(1) mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity, *Magnetic resonance in medicine* 55(3) (2006) 566-74.
- [59] G.J. Stanisz, E.E. Odobina, J. Pun, M. Escaravage, S.J. Graham, M.J. Bronskill, R.M. Henkelman, T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T, *Magnetic resonance in medicine* 54(3) (2005) 507-12.
- [60] A. Shukla-Dave, N.A. Obuchowski, T.L. Chenevert, S. Jambawalikar, L.H. Schwartz, D. Malyarenko, W. Huang, S.M. Noworolski, R.J. Young, M.S. Shiroishi, H. Kim, C. Coolens, H. Laue, C. Chung, M. Rosen, M. Boss, E.F. Jackson, Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 49(7) (2019) e101-e121.

- [61] K.E. Keenan, K.F. Stupic, M.A. Boss, S.E. Russek, T.L. Chenevert, P.V. Prasad, W.E. Reddick, K.M. Cecil, J. Zheng, P. Hu, E.F. Jackson, A.H.C.o.S.f.Q. MRI, Multi-Site, Multi-Vendor Comparison of T1 Measurement Using ISMRM/NIST System Phantom, Proceedings 24th Annu. Meeting ISMRM; Singapore (2016) 3290.
- [62] J.M. Bland, D.G. Altman, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement, *Lancet* (London, England) 1(8476) (1986) 307-10.
- [63] J. Liao, N. Saito, A. Ozonoff, H. Jara, M. Steinberg, O. Sakai, Quantitative MRI analysis of salivary glands in sickle cell disease, *Dento maxillo facial radiology* 41(8) (2012) 630-6.
- [64] K.J. Chang, I.R. Kamel, K.J. Macura, D.A. Bluemke, 3.0-T MR imaging of the abdomen: comparison with 1.5 T, *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 28(7) (2008) 1983-98.
- [65] B.J. Soher, B.M. Dale, E.M. Merkle, A review of MR physics: 3T versus 1.5T, *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 15(3) (2007) 277-90, v.
- [66] N. Zhou, C. Chu, X. Dou, W. Chen, J. He, J. Yan, Z. Zhou, X. Yang, Early evaluation of radiation-induced parotid damage in patients with nasopharyngeal carcinoma by T2 mapping and mDIXON Quant imaging: initial findings, *Radiation oncology* (London, England) 13(1) (2018) 22.
- [67] S.H. Lee, Y.H. Lee, H.T. Song, J.S. Suh, Quantitative T2 Mapping of Knee Cartilage: Comparison between the Synthetic MR Imaging and the CPMG Sequence, *Magn Reson Med Sci* 17(4) (2018) 344-349.
- [68] T. Leutritz, M. Seif, G. Helms, R.S. Samson, A. Curt, P. Freund, N. Weiskopf, Multiparameter mapping of relaxation (R1, R2\*), proton density and magnetization transfer saturation at 3 T: A multicenter dual-vendor reproducibility and repeatability study, *Human brain mapping* (2020).
- [69] M.E. Poorman, M.N. Martin, D. Ma, D.F. McGivney, V. Gulani, M.A. Griswold, K.E. Keenan, Magnetic resonance fingerprinting Part 1: Potential uses, current challenges, and recommendations, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 51(3) (2019) 675-692.
- [70] D.F. McGivney, R. Boyacioglu, Y. Jiang, M.E. Poorman, N. Seiberlich, V. Gulani, K.E. Keenan, M.A. Griswold, D. Ma, Magnetic resonance fingerprinting review part 2: Technique and directions, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 51(4) (2019) 993-1007.
- [71] A.A. Bankier, H. MacMahon, J.M. Goo, G.D. Rubin, C.M. Schaefer-Prokop, D.P. Naidich, Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society, *Radiology* 285(2) (2017) 584-600.
- [72] A. Cieszanowski, A. Lisowska, M. Dabrowska, P. Korczynski, M. Zukowska, I.P. Grudzinski, R. Pacho, O. Rowinski, R. Krenke, MR Imaging of Pulmonary Nodules:

- Detection Rate and Accuracy of Size Estimation in Comparison to Computed Tomography, *PloS one* 11(6) (2016) e0156272.
- [73] N.S. Burris, K.M. Johnson, P.E. Larson, M.D. Hope, S.K. Nagle, S.C. Behr, T.A. Hope, Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System, *Radiology* 278(1) (2016) 239-46.
- [74] Y. Ohno, H. Koyama, T. Yoshikawa, S. Seki, D. Takenaka, M. Yui, A. Lu, M. Miyazaki, K. Sugimura, Pulmonary high-resolution ultrashort TE MR imaging: Comparison with thin-section standard- and low-dose computed tomography for the assessment of pulmonary parenchyma diseases, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* (2015).
- [75] M. Weiger, K.P. Pruessmann, MRI with zero echo time., *eMagRes* 1 (2012) 311-322.
- [76] F. Gibiino, L. Sacolick, A. Menini, L. Landini, F. Wiesinger, Free-breathing, zero-TE MR lung imaging, *Magma (New York, N.Y.)* 28(3) (2015) 207-15.
- [77] K. Bae, K.N. Jeon, M.J. Hwang, J.S. Lee, J.Y. Ha, K.H. Ryu, H.C. Kim, Comparison of lung imaging using three-dimensional ultrashort echo time and zero echo time sequences: preliminary study, *European radiology* 29(5) (2019) 2253-2262.
- [78] K. Bae, K.N. Jeon, M.J. Hwang, J.S. Lee, S.E. Park, H.C. Kim, A. Menini, Respiratory motion-resolved four-dimensional zero echo time (4D ZTE) lung MRI using retrospective soft gating: feasibility and image quality compared with 3D ZTE, *European radiology* 30(9) (2020) 5130-5138.
- [79] N.H. Yanagawa M, Kusumoto M, Awai K, Tsubamoto M, Satoh Y, Miyata T, Yoshida Y, Kikuchi N, Hata A, Yamasaki S, Kido S, Nagahara H, Miyake J, Tomiyama N, Diagnostic performance for pulmonary adenocarcinoma on CT: comparison of radiologists with and without three-dimensional convolutional neural network. , *European radiology* (2020).
- [80] P. Savadjiev, J. Chong, A. Dohan, M. Vakalopoulou, C. Reinhold, N. Paragios, B. Gallix, Demystification of AI-driven medical image interpretation: past, present and future, *European radiology* 29(3) (2019) 1616-1624.
- [81] S. Rizzo, F. Botta, S. Raimondi, D. Origgi, C. Fanciullo, A.G. Morganti, M. Bellomi, Radiomics: the facts and the challenges of image analysis, *European radiology experimental* 2(1) (2018) 36.
- [82] R. Sun, F. Orhac, C. Robert, S. Reuzé, A. Schernberg, I. Buvat, E. Deutsch, C. Ferte, In Regard to Mattonen et al, *International journal of radiation oncology, biology, physics* 95(5) (2016) 1544-1545.
- [83] P. Lambin, R.T.H. Leijenaar, T.M. Deist, J. Peerlings, E.E.C. de Jong, J. van Timmeren, S. Sanduleanu, R. Larue, A.J.G. Even, A. Jochems, Y. van Wijk, H. Woodruff, J. van Soest, T. Lustberg, E. Roelofs, W. van Elmpt, A. Dekker, F.M. Mottaghy, J.E. Wildberger, S. Walsh, Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine, *Nature reviews. Clinical oncology* 14(12) (2017) 749-762.

- [84] E.J. Limkin, R. Sun, L. Dercle, E.I. Zacharaki, C. Robert, S. Reuzé, A. Schernberg, N. Paragios, E. Deutsch, C. Ferté, Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28(6) (2017) 1191-1206.
- [85] C. Parmar, R.T. Leijenaar, P. Grossmann, E. Rios Velazquez, J. Bussink, D. Rietveld, M.M. Rietbergen, B. Haibe-Kains, P. Lambin, H.J. Aerts, Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for Lung and Head & Neck cancer, *Scientific reports* 5 (2015) 11044.
- [86] R. Sun, E.J. Limkin, L. Dercle, S. Reuzé, E.I. Zacharaki, C. Chargari, A. Schernberg, A.S. Dirand, A. Alexis, N. Paragios, É. Deutsch, C. Ferté, C. Robert, [Computational medical imaging (radiomics) and potential for immuno-oncology], *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 21(6-7) (2017) 648-654.
- [87] R.A. Lerski, L.R. Schad, R. Luypaert, A. Amorison, R.N. Muller, L. Mascaro, P. Ring, A. Spisni, X. Zhu, A. Bruno, Multicentre magnetic resonance texture analysis trial using reticulated foam test objects, *Magnetic resonance imaging* 17(7) (1999) 1025-31.
- [88] M.E. Mayerhoefer, P. Szomolanyi, D. Jirak, A. Materka, S. Trattnig, Effects of MRI acquisition parameter variations and protocol heterogeneity on the results of texture analysis and pattern discrimination: an application-oriented study, *Medical physics* 36(4) (2009) 1236-43.
- [89] D. Jiráková, M. Dezortová, M. Hájek, Phantoms for texture analysis of MR images. Long-term and multi-center study, *Medical physics* 31(3) (2004) 616-22.
- [90] M. Hajek, M. Dezortova, A. Materka, R. Lerski, Texture analysis for magnetic resonance imaging. 2006, Med4publishing, Prague.
- [91] F. Orhac, C. Nioche, M. Soussan, I. Buvat, Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 58(3) (2017) 387-392.
- [92] I. Shiri, A. Rahmim, P. Ghaffarian, P. Geramifar, H. Abdollahi, A. Bitarafan-Rajabi, The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies, *European radiology* 27(11) (2017) 4498-4509.
- [93] A. Carré, G. Klausner, M. Edjlali, M. Lerousseau, J. Briend-Diop, R. Sun, S. Ammari, S. Reuzé, E. Alvarez Andres, T. Estienne, S. Niyoteka, E. Battistella, M. Vakalopoulou, F. Dhermain, N. Paragios, E. Deutsch, C. Oppenheim, J. Pallud, C. Robert, Standardization of brain MR images across machines and protocols: bridging the gap for MRI-based radiomics, *Scientific reports* 10(1) (2020) 12340.
- [94] A. Simmons, P.S. Tofts, G.J. Barker, S.R. Arridge, Sources of intensity nonuniformity in spin echo images at 1.5 T, *Magnetic resonance in medicine* 32(1) (1994) 121-8.

- [95] P. Chirra, P. Leo, M. Yim, B.N. Bloch, A.R. Rastinehad, A. Purysko, M. Rosen, A. Madabhushi, S.E. Viswanath, Multisite evaluation of radiomic feature reproducibility and discriminability for identifying peripheral zone prostate tumors on MRI, *Journal of medical imaging* (Bellingham, Wash.) 6(2) (2019).
- [96] H. Moradmand, S.M.R. Aghamiri, R. Ghaderi, Impact of image preprocessing methods on reproducibility of radiomic features in multimodal magnetic resonance imaging in glioblastoma, *Journal of applied clinical medical physics* 21(1) (2020) 179-190.
- [97] M. Bologna, V. Corino, L. Mainardi, Technical Note: Virtual phantom analyses for preprocessing evaluation and detection of a robust feature set for MRI-radiomics of the brain, *Medical physics* 46(11) (2019) 5116-5123.
- [98] M. Shafiq-Ul-Hassan, G.G. Zhang, K. Latifi, G. Ullah, D.C. Hunt, Y. Balagurunathan, M.A. Abdalah, M.B. Schabath, D.G. Goldgof, D. Mackin, L.E. Court, R.J. Gillies, E.G. Moros, Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels, *Medical physics* 44(3) (2017) 1050-1062.
- [99] S. Rathore, H. Akbari, M. Rozycki, K.G. Abdullah, M.P. Nasrallah, Z.A. Binder, R.V. Davuluri, R.A. Lustig, N. Dahmane, M. Bilello, D.M. O'Rourke, C. Davatzikos, Radiomic MRI signature reveals three distinct subtypes of glioblastoma with different clinical and molecular characteristics, offering prognostic value beyond IDH1, *Scientific reports* 8(1) (2018) 5087.
- [100] P.O. Zinn, S.K. Singh, A. Kotrotsou, I. Hassan, G. Thomas, M.M. Luedi, A. Elakkad, N. Elshafeey, T. Idris, J. Mosley, J. Gumin, G.N. Fuller, J.F. de Groot, V. Baladandayuthapani, E.P. Sulman, A.J. Kumar, R. Sawaya, F.F. Lang, D. Piwnica-Worms, R.R. Colen, A Coclinical Radiogenomic Validation Study: Conserved Magnetic Resonance Radiomic Appearance of Periostin-Expressing Glioblastoma in Patients and Xenograft Models, 24(24) (2018) 6288-6299.
- [101] S.S. Yip, H.J. Aerts, Applications and limitations of radiomics, *Physics in medicine and biology* 61(13) (2016) R150-66.
- [102] R.A. Lerski, J.D. de Certaines, Performance assessment and quality control in MRI by Eurospin test objects and protocols, *Magnetic resonance imaging* 11(6) (1993) 817-33.
- [103] I. Buvat, F. Orlhac, M. Soussan, Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand?, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56(11) (2015) 1642-4.
- [104] F. Orlhac, M. Soussan, J.A. Maisonobe, C.A. Garcia, B. Vanderlinden, I. Buvat, Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 55(3) (2014) 414-22.



- [105] G. Shukla, G.S. Alexander, S. Bakas, R. Nikam, K. Talekar, J.D. Palmer, W. Shi, Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review, *Chinese clinical oncology* 6(4) (2017) 40.
- [106] Y.B. Xi, F. Guo, Z.L. Xu, C. Li, W. Wei, P. Tian, T.T. Liu, L. Liu, G. Chen, J. Ye, G. Cheng, L.B. Cui, H.J. Zhang, W. Qin, H. Yin, Radiomics signature: A potential biomarker for the prediction of MGMT promoter methylation in glioblastoma, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 47(5) (2018) 1380-1387.
- [107] L. Dercle, S. Ammari, M. Bateson, P.B. Durand, E. Haspinger, C. Massard, C. Jaudet, A. Varga, E. Deutsch, J.C. Soria, C. Ferté, Limits of radiomic-based entropy as a surrogate of tumor heterogeneity: ROI-area, acquisition protocol and tissue site exert substantial influence, *Scientific reports* 7(1) (2017) 7952.
- [108] J. Lao, Y. Chen, Z.C. Li, Q. Li, J. Zhang, J. Liu, G. Zhai, A Deep Learning-Based Radiomics Model for Prediction of Survival in Glioblastoma Multiforme, *Scientific reports* 7(1) (2017) 10353.
- [109] S. Leger, A. Zwanenburg, K. Pilz, F. Lohaus, A. Linge, K. Zöphel, J. Kotzerke, A. Schreiber, I. Tinhofer, V. Budach, A. Sak, M. Stuschke, P. Balermipas, C. Rödel, U. Ganswindt, C. Belka, S. Pigorsch, S.E. Combs, D. Mönnich, D. Zips, M. Krause, M. Baumann, E.G.C. Troost, S. Löck, C. Richter, A comparative study of machine learning methods for time-to-event survival data for radiomics risk modelling, *Scientific reports* 7(1) (2017) 13206.
- [110] A. Materka, Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging, *Dialogues in clinical neuroscience* 6(2) (2004) 243-50.
- [111] G. Collewet, M. Strzelecki, F. Mariette, Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification, *Magnetic resonance imaging* 22(1) (2004) 81-91.
- [112] S.A. Waugh, R.A. Lerski, L. Bidaut, A.M. Thompson, The influence of field strength and different clinical breast MRI protocols on the outcome of texture analysis using foam phantoms, *Medical physics* 38(9) (2011) 5058-66.
- [113] L. Bianchini, F. Botta, D. Origgi, S. Rizzo, M. Mariani, P. Summers, P. García-Polo, M. Cremonesi, A. Lascialfari, PETER PHAN: An MRI phantom for the optimisation of radiomic studies of the female pelvis, *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 71 (2020) 71-81.
- [114] J. Mongan, L. Moy, C.E. Kahn Jr, Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM): A guide for authors and reviewers, *Radiological Society of North America*, 2020.
- [115] A. Zwanenburg, Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 46(13) (2019) 2638-2655.

[116] A. Zwanenburg, S. Leger, M. Vallières, S. Löck, Image biomarker standardisation initiative—feature definitions. 2016, eprint, 2019.

[117] D.W. Kim, H.Y. Jang, K.W. Kim, Y. Shin, S.H. Park, Design Characteristics of Studies Reporting the Performance of Artificial Intelligence Algorithms for Diagnostic Analysis of Medical Images: Results from Recently Published Papers, Korean journal of radiology 20(3) (2019) 405-410.

**Titre :** Optimisation des séquences IRM et positionnement en carcinologie cervico-faciale de la TEP-IRM

**Mots clés :** TEP-IRM ; cancer ; otorhinolaryngologie

**Résumé :** Le bilan d'imagerie des cancers des voies aérodigestives supérieures utilise l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP). La TEP-IRM réunit ces deux imageries et permettent d'envisager l'exploration multiparamétrique des cancers ORL. La mise en place d'un protocole d'imagerie TEP-IRM pose des questions d'instrumentation. Le travail de thèse porte sur l'optimisation séquences IRM pour une utilisation en TEP-IRM.

Les résultats contribuent à l'élaboration d'un protocole d'acquisition d'images TEP-IRM en cancérologie ORL. Deux études cliniques loi Jardé 3 sont en cours et utilisent ces résultats. Ces études permettront d'évaluer les performances de l'appareil TEP-IRM et de la combinaison des imageries paramétriques IRM et TEP en carcinologie ORL, ceci avec un haut niveau de preuve histologique.

**Title :** MRI sequences optimization for PET-MRI use in head and neck cancer

**Keywords :** PET-MRI ; cancer ; head and neck

**Abstract :** The imaging workup for Head and Neck (ENT) cancers uses magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) imaging. PET-MRI combines these two modalities and makes it possible to consider multiparametric exploration of ENT cancers. The implementation of a PET-MRI imaging protocol raises instrumentation questions. The thesis work focuses on the optimization of MRI sequences for use in PET-MRI.

The results contribute to the development of a protocol for acquiring PET-MRI images in ENT oncology. Two clinical studies are in progress using these results. These studies will make it possible to evaluate the performance of the PET-MRI and of the combination of parametric MRI and PET imaging in ENT cancer, with a high level of histological evidence.