



HAL
open science

Nouvelles approches de la détermination de la rigidité aortique par imagerie : Application dans l'obésité et l'inflammation

Laure Joly

► **To cite this version:**

Laure Joly. Nouvelles approches de la détermination de la rigidité aortique par imagerie : Application dans l'obésité et l'inflammation. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2009. Français. NNT : 2009NAN10076 . tel-01748355

HAL Id: tel-01748355

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748355>

Submitted on 29 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE NANCY I - HENRI POINCARE

UFR Médecine

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT

THESE

Présentée par

Laure Isabelle Anne Françoise JOLY

En vue d'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY 1

Mention: Ingénierie Cellulaire et Tissulaire

Le 09 Septembre 2009

<p>NOUVELLES APPROCHES DE LA DETERMINATION DE LA RIGIDITE AORTIQUE PAR IMAGERIE : APPLICATION DANS L'OBESITE ET L'INFLAMMATION</p>

Composition du Jury

Rapporteurs :

Pr Michel SAFAR, Université Paris Descartes, FRANCE

Pr Jean-Jacques MOURAD, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, FRANCE

Examineurs :

Pr Luc VAN BORTEL, Heymans Instituut voor Farmacologie, Ghent, BELGIQUE

Pr Faiez ZANNAD, Université Henri Poincaré Nancy I, FRANCE (Président du jury)

Dr Patrick LACOLLEY, Unité INSERM U961, Nancy, FRANCE

Pr Athanase BENETOS, Université Henri Poincaré Nancy I, FRANCE, (Directeur de Thèse)

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés dans le Service de Médecine Nucléaire du CHU de Nancy dirigé par Monsieur le professeur Gilles KARCHER, dans l'unité Inserm U 961 (facteurs de risques cardiovasculaires, rigidité, fibrose et hypercoagulabilité) dirigée par Monsieur le docteur Patrick LACOLLEY.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse Monsieur le professeur Athanase BENETOS pour le suivi très actif de la réalisation de ce travail, ses conseils avisés, et son enthousiasme. Il a su me communiquer sa passion pour cette thématique, ses larges connaissances ont permis l'aboutissement de ce travail dans d'excellentes conditions.

Je remercie Monsieur le professeur Pierre-Yves MARIE pour son implication sans faille, sa patience et son optimisme. Les différents échanges que nous avons eus ont toujours été fructueux et porteurs.

Je présente également toute ma reconnaissance à Monsieur le professeur Michel SAFAR d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'en être l'un des rapporteurs, ses critiques ont été constructives et porteront leurs fruits dans le futur.

Je remercie Monsieur le professeur Jean-Jacques MOURAD d'avoir accepté d'être le rapporteur de mon travail, son implication et travaux dans le domaine de la rigidité artérielle m'ont permis d'entrevoir de nouvelles perspectives.

Je remercie Monsieur le professeur Luc VAN BORTEL d'avoir accepté de faire partie de ce jury en tant qu'examineur. Les nombreuses remarques qu'il a formulées et ses connaissances dans le domaine m'ont permis d'appréhender ce sujet avec confiance.

Je tiens particulièrement à remercier Monsieur le professeur Faiez ZANNAD d'avoir accepté de présider ce jury. Son dynamisme et ses compétences sont pour moi un exemple.

Je voudrais aussi remercier Monsieur le professeur Paolo SALVI de m'avoir communiqué sa passion pour les domaines techniques de la rigidité artérielle et de m'avoir fait profiter de sa grande expérience.

Un grand merci, à Madame le docteur Anna KEARNEY SCHWARTZ, Madame le docteur Wassila DJABALLAH, à Monsieur Sylvain POUSSIER et à Monsieur le docteur Damien MANDRY pour leur aide dans la récupération des données dans le pôle d'imagerie du CHU de Nancy.

Je souhaite également remercier mes collègues de bureau, Monsieur le docteur Rachid MAHMOUDI, Monsieur le professeur Patrick MANCKOUNDIA et Monsieur le docteur Cosmin ALECU qui ont su déridier ces longues journées de travail.

Celui qui dit que deux et deux font quatre, a-t-il une connaissance de plus que celui qui se contenterait de dire que deux et deux font deux et deux?

Discours préliminaires à l'Encyclopédie (1751)

Jean le Rond d'Alembert

À toute ma petite famille, avec tout mon amour, Djilali, Sarah, Elias, mes chers parents, Annie et Jacques.

Pour leur confiance et soutien.

Résumé

Les technologies complexes d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) et tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP-CT) permettent d'établir de nouvelles approches de la mesure de la rigidité aortique. La rigidité artérielle est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire, indépendant des autres facteurs de risque classique. La mesure de la vélocité d'onde de pouls (VOP) est communément admise comme « étalon-or » de la mesure de la rigidité aortique, et ce, de par ses caractéristiques de simplicité, reproductibilité et non invasivité lorsqu'elle est réalisée à l'aide de capteurs externes (capteurs mécaniques, tonomètres d'aplanation). D'une part, le but du travail présenté est de confirmer la validité de la mesure de la rigidité aortique par capteurs externes dans une population de 32 patients présentant une obésité abdominale (situation pathologique considérée comme altérant la validité de la mesure de la VOP), en comparant les résultats de la rigidité régionale aux valeurs de rigidité obtenues par IRM. D'autre part, nous confirmons l'existence d'une relation entre la détection de foyers inflammatoires et calcifiés par TEP-CT et la mesure de la rigidité aortique régionale. Un travail portant sur 26 patients bénéficiant d'un TEP-CT permet de démontrer l'existence d'une corrélation importante entre la quantité de foyers calcifiés pariétaux de l'aorte thoracique et également entre le degré d'inflammation (SUV_{max}) relevé sur la paroi aortique et la rigidité régionale aortique. Ces informations combinées permettront de progresser dans le domaine de la recherche de facteurs influant sur la rigidité aortique.

Mots clés : rigidité aortique, vélocité d'onde de pouls, obésité, IRM, distensibilité aortique, inflammation, FDG, TEP-CT, aorte thoracique, vieillissement artériel, calcifications.

Abstract

New approaches for regional aortic stiffness measurement with MRI and hybrid FDG PET/CT: application in obesity and inflammation

Nuclear magnetic resonance imaging (MRI) and hybrid imaging with X-ray computed tomography (CT) and 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) permit a new approach for regional aortic stiffness measurement. Arterial stiffness has independent predictive value for total and cardiovascular mortality, coronary morbidity and mortality, fatal stroke in patients with essential hypertension, end-stage renal failure or diabetes. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is considered as the "gold-standard" measurement of arterial stiffness. In clinical practice, aortic stiffness can be assessed by transcutaneous waveforms over the right common artery and the right femoral artery. First, the aim of the present work is to confirm the validity of transcutaneous PWV measurements in a population of 32 obese patients ($BMI \leq 35 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$), comparing with MRI aortic elastic properties measurements. In fact, obesity is considered as a possible bias for PWV assessment. Second, we confirm the existence of a relationship between inflammatory foci and calcification foci detected by hybrid PET/CT on thoracic aorta (particularly ascending aorta and aortic arch) and arterial stiffness assessed by tonometer. 26 patients referred to our department for FDG-PET/CT imaging have PWV measurements. Aortic inflammation assessed by SUV_{max} on PET/CT, in these patients, is associated with significant variation in aortic stiffness. These results will allow us to progress for identifying aortic stiffness determinants.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave velocity, obesity, MRI, aortic distensibility, aortic compliance, inflammation, imaging, FDG, hybrid PET/CT imaging, thoracic aorta, arterial aging, calcification.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	11
1. PARTIE A : BASES METHODOLOGIQUES.....	21
1.1. Contexte du travail, concept d'«onde de pouls artérielle».....	23
1.1.1. Modèle à écoulement permanent (résistance pure) loi d'Ohm.....	24
1.1.2. Le modèle de Windkessel, modèle à écoulement périodique.....	25
1.1.3. Définition de la VOP.....	26
1.2. Les principes de la mesure de la vitesse d'onde de pouls par tonomètre d'aplanation et	
mécanotransducteur	28
1.2.1. Principes du tonomètre.....	28
1.2.2. Principes du mécanotransducteur ou capteur mécanique.....	31
1.3. Les principes de la mesure de la vitesse d'onde pouls par IRM	32
1.3.1. L'imageur : principes généraux	32
1.3.2. Le magnétisme nucléaire.....	34
1.3.3. Principes de bases de l'imagerie de flux.....	38
1.3.4. Absence de signal : phénomène de sortie de coupe.....	38
1.3.5. Renforcement du signal : phénomène d'entrée de coupe.....	40
1.3.6. La séquence d'imagerie de base pour flux cardiaque.....	42
1.3.7. Echo de spin bases et limites	42
1.3.8. La séquence écho de gradient:contraste vasculaire et séquences ciné.....	44
1.3.9. Imagerie de phase.....	45
1.4. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) couplée au scanner	46
1.4.1. Production des isotopes radioactifs, imagerie TEP:.....	46
1.4.2. Les émetteurs de positons du TEP.....	48
1.4.3. Le détecteur TEP.....	50
1.4.4. Mode d'acquisition et reconstruction tomographique.....	52
1.4.5. Mise en œuvre de la quantification des traceurs du TEP	52
1.5. Evaluation des calcifications par scanner	55
1.5.1. Principes de calibration du scanner.....	55
1.5.2. Méthodes de quantification du calcium	57
1.5.2.1. Score d'Agatston.....	57
1.5.2.2. Score de volume calcique	57
1.6. Les projets (intérêt médical, problématique scientifique)	58
2. PARTIE B MESURES DE LA RIGIDITE ARTERIELLE PAR TONOMETRE ET IRM SUR UNE	
POPULATION DE PATIENTS OBESES.....	61
2.1. Introduction.....	63
2.2. Contexte du travail	64
2.2.1. Les difficultés rencontrées lors de la mesure par capteurs externes	64
2.2.2. La mesure des propriétés élastiques de l'aorte par IRM	65
2.2.3. Comparaison VOP mesurée par tonométrie et VOP mesurée par IRM.....	71
2.3. Matériel et méthode	72
2.3.1. Méthode IRM	73
2.3.2. Analyse des données IRM	75
2.3.3. Mesure de la VOP par méthodes externes	78

2.3.3.1.	<i>Mesure des pressions</i>	78
2.3.3.2.	<i>Mesure de la VOP</i>	78
2.3.4.	Analyses statistiques.....	79
2.4.	Résultats	80
2.4.1.	Caractéristiques de la population et paramètres hémodynamiques	80
2.4.2.	Analyse des VOP et paramètres cross-sectionnels.....	80
2.5.	Discussion	87
3.	PARTIE C : RELATION ENTRE RIGIDITE ARTERIELLE ET INFLAMMATION	91
3.1.	Introduction	93
3.2.	Relation rigidité artérielle-inflammation	93
3.2.1.	Etudes cliniques menées sur des population de patients	93
3.2.2.	Etudes menées in vitro.....	97
3.2.3.	Calcifications et rigidité artérielle.....	98
3.2.4.	Relation entre indications vasculaires d'imagerie TEP utilisant le ¹⁸ F FDG et inflammation	100
3.2.4.1.	<i>Etudes sur les animaux</i>	101
3.2.4.2.	<i>Etudes cliniques</i>	104
3.3.	Matériel et méthode	106
3.3.1.	Mesure de la rigidité artérielle.....	106
3.3.1.1.	<i>La pression artérielle</i>	106
3.3.1.2.	<i>La rigidité artérielle</i>	106
3.3.1.3.	<i>Imagerie par TEP scanner</i>	107
3.3.2.	Analyse des images	107
3.4.	Statistiques	108
3.5.	Résultats	109
3.5.3.	Caractéristiques de la population étudiée et paramètres hémodynamiques.....	109
3.5.4.	Paramètres TEP scanner	111
3.5.5.	Relation entre les valeurs de vélocité d'onde de pouls et les paramètres mesurés au TEP scanner.....	115
3.6.	Discussion	118
3.7.	Conclusion	123
	CONCLUSION GENERALE	125
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	133
	Annexes	145

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'aorte et les gros troncs artériels (GTA) constituent un réseau capacitif proximal très distensible qui joue un rôle capital dans la transformation du débit pulsatile à la sortie du cœur en un débit continu dans les capillaires. La perte de distensibilité des GTA est une traduction de l'augmentation de la rigidité qui est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire (CV) indépendant. La rigidité artérielle est responsable d'une réduction de la distensibilité et d'une amplification des ondes de réflexion (ondes réfléchies provenant de la périphérie, naissant surtout à l'origine des artérioles résistives)[SAF2-06]. Des études récentes immunohistochimiques et ultra structurelles de la paroi artérielle ont conforté l'idée que la rigidité de la paroi n'est pas seulement due à la simple augmentation de densité de matériau rigide la composant mais également à l'organisation spatiale de ce matériau [LAU05].

De nombreuses situations, décrites dans la littérature internationale, sont associées à une augmentation de cette rigidité artérielle et des ondes de réflexion. Mis à part l'âge [LAK08], qui joue un rôle prédominant, on peut citer : (i) certaines conditions physiologiques comme un bas poids de naissance, le cycle menstruel, la ménopause, le manque d'activité physique ; (ii) des causes génétiques avec notamment des antécédents familiaux d'hypertension, de diabète ou d'hypertension artérielle (HTA) ; (iii) des situations de risque CV comme l'obésité, le tabagisme, l'HTA, l'hypercholestérolémie, l'intolérance au glucose, le syndrome métabolique, les diabètes de type 1 et 2, l'hyperhomocystéinémie, un taux élevé de protéine C réactive ; (iv) des maladies cardiovasculaires comme les coronaropathies, l'insuffisance cardiaque congestive, les accidents vasculaires cérébraux ; (v) et d'autres pathologies telles l'insuffisance rénale terminale, l'insuffisance rénale chronique, la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites systémiques, et le lupus érythémateux disséminé.

Les consensus d'experts ont établi différentes méthodes d'évaluation de la rigidité artérielle et des ondes de réflexion (tonomètre, mécano transducteur, échotracking, doppler, ciné IRM, photopléthysmographie...)[LAU06]. Chacune de ces méthodes a ses propres limites, et leur association peut permettre d'obtenir des informations complémentaires. Cette complémentarité peut s'avérer utile, notamment dans certaines situations qui perturbent la validité de la mesure de la rigidité artérielle. Ces situations

peuvent être d'ordre physiologique (fréquence cardiaque, taille, âge) ou d'ordre pathologique (obésité abdominale).

La rigidité artérielle segmentaire est mesurée de manière indirecte par la mesure de la vitesse d'onde de pouls (VOP) au travers d'un segment artériel. La VOP est inversement proportionnelle à la distensibilité artérielle, dont la valeur est donnée par l'équation de Bramwell-Hill (1922) [BRA22]:

$$VOP = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot \text{distensibilité}}} \text{ où } \rho \text{ est la viscosité sanguine}$$

Par ailleurs, la VOP évaluant la rigidité artérielle segmentaire peut être calculée par la formule suivante :

$$VOP = \frac{\Delta \text{dist}}{\Delta t} \text{ (m.s}^{-1}\text{)}$$

où Δdist est la distance entre les deux points artériels considérés, et Δt est le temps de transit entre les deux pieds des ondes enregistrées par la méthode considérée.

Comme cela a été évoqué ci-dessus, certaines situations peuvent perturber la mesure de la VOP. C'est le cas des patients obèses, chez lesquels, à la fois la mesure de la distance séparant les deux points artériels et à la fois les conditions de mesures rendues difficiles par le surpoids, vont perturber la mesure réalisée au moyen d'un tonomètre ou d'un mécano-transducteur et conduire à des biais d'estimation de la VOP [VAN02] [LAU06]. Ce sont face à ces difficultés techniques que la complémentarité d'un autre type d'évaluation de la rigidité artérielle par méthode d'imagerie, la ciné imagerie et l'imagerie par phase par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut permettre à l'opérateur de s'affranchir de l'obligation des mesures de distance en surface, usuelles dans l'utilisation des tonomètres d'aplanation et mécano-transducteurs.

Par ailleurs, d'autres méthodes d'imagerie peuvent s'avérer utiles dans l'établissement d'une relation entre la mesure de la rigidité artérielle et l'existence de phénomènes pariétaux artériels affectant les qualités élastiques des parois.

Le vieillissement artériel est caractérisé par un épaississement de l'épaisseur intima-média et une augmentation de la lumière artérielle [LEV06]. Ce vieillissement se traduit par des modifications structurales et cellulaires au niveau du mur artériel défini

par les phénomènes de dysfonction endothéliale, d'inflammation vasculaire, d'hyperplasie des cellules musculaires lisses, d'augmentation du contenu en collagène et dégradation de l'élastine [SAF2-06]. Ces modifications sont souvent associées à un état inflammatoire persistant qui conduit à une augmentation de la rigidité artérielle. La tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP scanner) est une technique associant une imagerie fonctionnelle quantitative, la tomographie par émission de positons (TEP), et la tomodensitométrie (CT) qui permet d'obtenir des informations morphologiques précises sur le patient. Le TEP permet de mesurer in vivo et de manière non traumatique la distribution volumique d'un traceur, en l'occurrence le ^{18}F Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) dont la propriété est sa captation intense par les cellules entrant en jeu dans les processus inflammatoires. En effet le ^{18}F -FDG est un marqueur très efficace de l'inflammation car sa captation est 50 fois supérieure dans les cellules inflammatoires activées (macrophages) que dans les cellules sanguines et myocytes [HUN96][KAI02][SUG98].

D'autre part, le TEP couplé au CT permet la détection et la quantification des calcifications présentes au niveau des parois artérielles [BENH04][DUN05]. Les foyers calcifiés ont des caractéristiques différentes des foyers de ^{18}F -FDG. Des études récentes suggèrent que l'inflammation chronique, asymptomatique, est associée avec une altération des propriétés élastiques des artères et donc de la rigidité artérielle. Si cette association « marqueurs de l'inflammation » systémiques et rigidité artérielle existe, elle doit se traduire sur le plan local aortique par une atteinte de l'intégrité endothéliale et un processus inflammatoire pariétal aortique qui doit pouvoir être détecté par des modes d'imagerie permettant d'identifier les zones inflammatoires par TEP.

C'est donc de ces nouvelles approches de la détermination de la rigidité aortique par imagerie que nous allons exposer dans ce travail de thèse, avec, notamment, leurs applications dans les domaines de l'obésité et de l'inflammation.

Dans la *première partie* (PARTIE A : «BASES MÉTHODOLOGIQUES»), nous présentons le contexte général de ce travail : les grandes lignes sur la théorie de l'analyse de l'onde de pouls, les caractéristiques de la méthode de mesure de l'onde de pouls par imagerie par résonance magnétique, les modalités de la TEP qui mesure la distribution tridimensionnelle de la molécule marquée, le ^{18}F -FDG, par un émetteur de

positons associée à un imageur scanner, et enfin nous décrivons les deux projets exposés dans ce travail de thèse ainsi que leur problématique scientifique.

Dans la *seconde partie* (PARTIE B : «MESURE DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE PAR TONOMÈTRE D'APLANATION ET IRM SUR UNE POPULATION DE PATIENTS OBÈSES»), nous exposons les résultats de notre premier travail qui a consisté en l'évaluation comparée de la VOP aortique par méthode usuelle par capteurs externes, le «gold standart», à la mesure de la VOP aortique (ainsi que l'évaluation de la compliance, la distensibilité aortiques) par IRM 1,5 teslas chez des patients présentant une obésité abdominale isolée. Les résultats de cette étude sont présentés dans l'une des deux publications internationales faisant partie de ce travail, **annexe1** : « *Pulse wave velocity assessment by external non-invasive devices and phase contrast magnetic resonance imaging in the obese* ». Le premier chapitre situe les résultats actuels de la mesure de la VOP par IRM ainsi que les méthodes utilisées. Puis nous abordons l'existence préalable de comparaison avec la mesure de la VOP aortique « externe » dans différents types de population. Le second chapitre présente la méthode détaillée utilisée pour réaliser cette comparaison dans notre population. Le troisième chapitre est celui consacré aux résultats de l'étude. Enfin, les résultats sont discutés dans le quatrième chapitre.

La *troisième partie* (PARTIE C: «RELATION ENTRE RIGIDITÉ ARTÉRIELLE ET INFLAMMATION») concerne l'établissement d'une relation, déjà décrite sur le plan biologique, entre la VOP aortique et l'inflammation. Ce travail concerne la seconde publication internationale de cette thèse, **annexe 2** : « *Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PET-CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification* ». Cette fois, la méthode d'imagerie dont nous avons précédemment parlé : la TEP couplée au scanner permet de repérer macroscopiquement des phénomènes inflammatoires pariétaux sur l'aorte thoracique des patients bénéficiant de la réalisation de cet examen dans le cadre de leur suivi oncologique. Il s'agit là, de nouvelles applications de TEP (TEP vasculaire), cette imagerie étant initialement dédiée à l'évaluation des infections et de l'évolution des maladies cancéreuses. Le premier chapitre permet d'exposer les connaissances sur la relation marqueurs de l'inflammation biologique et rigidité aortique. Dans un second temps, nous abordons l'état des connaissances actuelles sur l'imagerie TEP des parois artérielles. Puis nous rappelons également la relation entre calcifications des parois

artérielles et VOP aortique. Effectivement, la fonction hybride (association au scanner) de ce moyen d'imagerie permet, à l'aide d'un logiciel dédié, la quantification des calcifications pariétales artérielles. Le second chapitre pose les méthodes que nous avons utilisées. Le troisième chapitre est consacré aux résultats de l'étude : les caractéristiques générales de la population étudiée, la relation VOP/ inflammation, la relation VOP/calcifications. Le quatrième chapitre aborde une discussion des résultats obtenus avec la problématique du rapport entre les calcifications et les lésions inflammatoires pariétales ainsi que le rôle de l'inflammation dans la détermination de la rigidité, et enfin les limites de l'étude.

Dans la conclusion, nous discutons de l'apport et de l'avenir d'un projet combinant, à la fois, l'évaluation de la VOP par méthode externe et par IRM ainsi que la mesure de l'inflammation pariétale aortique et des calcifications par TEP dans une population bien définie de patients. Pour ce faire, nous exposons les perspectives de notre travail.

1. PARTIE A : BASES METHODOLOGIQUES

1.1.Contexte du travail, concept d'«onde de pouls artérielle»

L'onde de pouls artérielle est une fluctuation causée par la contraction ventriculaire cardiaque et survient à la même fréquence que la fréquence cardiaque. L'éjection de sang dans la circulation artérielle par l'aorte conduit à la genèse du débit cardiaque, aux variations de pression artérielle, et aux variations d'amplitude de diamètre des artères au travers de l'arbre artériel. La plupart de ces « fluctuations » pourraient être considérées comme « pouls » car pulsées, mais le clinicien considère comme « pouls » le phénomène qui permet de palper les pulsations de pression artérielle au niveau des grandes artères périphériques.

Différents paramètres subissent donc ces variations pulsatiles : le flux artériel, l'onde de pression artérielle et le diamètre artériel. Ceux-ci peuvent être utilisés pour mesurer la vitesse d'onde de pouls ou VOP.

La contraction ventriculaire gauche et l'éjection de sang au travers des sigmoïdes aortiques crée une onde de pression qui chemine le long de la paroi artérielle. En raison du phénomène d'amplification, l'amplitude de la pression est en général plus élevée en périphérie que dans les gros troncs artériels, plus proches du cœur.

Les modifications de pression au sein des artères vont conduire à des modifications des diamètres de celles-ci. La relation pression-diamètre est une relation curviligne en raison des propriétés élastiques non linéaires du mur artériel. De plus, ces propriétés diffèrent d'un type d'artère à l'autre, en raison de leur structure propre.

L'éjection ventriculaire de sang dans l'aorte est à l'origine d'un flux de sang pulsatile qui est habituellement évaluable en méthode Doppler. En raison des propriétés du mur artériel et de l'augmentation cross-sectionnelle de la surface des artères, l'amplitude de la variation de flux est plus importante dans les gros troncs artériels (GTA) que dans les petites artères.

La pression pulsée peut être enregistrée de manière invasive par cathéter, ou de manière non invasive par un capteur de pression externe. De nombreuses méthodes non invasives ont été développées, mais l'avantage d'une mesure non invasive par capteur

externe est sa possibilité de mesurer cette onde de pression sur différents sites artériels (car l'amplitude et les contours de cette onde se modifient selon le site d'acquisition).

Le concept d'onde incidente et d'onde réfléchie, qui détermine la relation entre pression artérielle systolique et diastolique des artères centrales et périphériques, est fondamental. Il est établi que l'onde de pression pulsée doit être considérée comme la superposition de deux ondes séparées : l'onde incidente qui traverse du cœur vers la périphérie et l'onde réfléchie qui revient de son site de réflexion vers le cœur.

L'onde incidente dépend de l'éjection ventriculaire et de la rigidité artérielle (évaluée par VOP) alors que l'onde réfléchie est liée à la rigidité artérielle et aux propriétés des sites de réflexion (bifurcations artérielles, lit capillaire...).

La relation entre la pression et le flux intra artériel peut être décrite comme l'impédance vasculaire. On parle en effet d'impédance car le modèle est complexe, une simplification peut être envisagée en utilisant le corollaire électrique avec la loi d'Ohm.

1.1.1. Modèle à écoulement permanent (résistance pure) loi d'Ohm

En général, et pour simplifier, on utilise la loi d'Ohm ($R = \Delta U / I$) et on assimile l'écoulement sanguin réel à celui d'un mouvement permanent dans un réseau de conduites élastiques entre un réservoir haute pression (pression artérielle moyenne) p_a et un réservoir basse pression (pression veineuse moyenne) p_v . Pour chaque lit vasculaire traversé par le débit moyen q_v on peut définir le rapport :

$$R = \frac{p_a - p_v}{q_v}$$

comme étant celui d'une résistance.

Dans cette définition, les valeurs p_a , p_v et q_v sont des valeurs moyennes temporelles et le débit q_v est supposé le même à l'entrée et la sortie de la voie sanguine (pas de fuites) ; R est donc une résistance moyenne.

Cependant, on constate que si l'on étudie expérimentalement les variations de q_v en fonction de $p_a - p_v$, on ne trouve généralement pas une loi linéaire (R n'est donc pas constant) mais une courbe dont la concavité est tournée vers l'axe des q_v .

Ceci est valable dans le cas d'un écoulement linéaire, permanent, ce qui n'est pas le cas dans les artères où l'on enregistre un flux, comme nous l'avons décrit, pulsé.

C'est pourquoi d'autres modèles ont été utilisés.

1.1.2. Le modèle de Windkessel, modèle à écoulement périodique

Le rôle joué par l'élasticité des artères avait été perçu dès 1733 par Stephen Hales qui comparait cet effet à celui des cloches à air utilisées alors dans les pompes à incendie pour régulariser le débit d'eau pulsatile fourni par les pompes alternatives actionnées à la main.

Le plus ancien modèle théorique est fourni par Otto Franck qui représente le système artériel sous un modèle qu'il nomme le « modèle de Windkessel » (littéralement : chambre à air) (1899).

Ce modèle explique le passage d'un débit sanguin pulsé à un débit constant, ceci en se basant sur les propriétés élastiques des artères.

Il est constitué par une chambre d'accumulation élastique placée dans un conduit rigide comportant un clapet du côté amont, et une résistance hydraulique de Poiseuille R du côté aval. La chambre d'accumulation peut être une enceinte à paroi élastique et pleine de liquide. Le clapet y joue le rôle de valve cardiaque, la chambre élastique le rôle des GTA et la résistance hydraulique le rôle résistif des artérioles et des capillaires. L'écoulement y est périodique. Quand le clapet est ouvert (systole) le flux issu du ventricule s'accumule pour une partie dans la chambre élastique, s'échappe pour l'autre partie par la résistance hydraulique. Quand le clapet est fermé (diastole) le flux accumulé dans la chambre s'échappe à son tour par la résistance hydraulique, Figure A1.

Ce modèle ressemble au modèle cardiaque : en effet, au niveau des GTA, le sang est stocké pendant la phase d'éjection cardiaque (systole) puis est restitué durant la phase de remplissage cardiaque (diastole). Figure A2.

Mais, ce séduisant modèle n'est pas réaliste, car les propriétés élastiques des GTA ne sont pas regroupées, ainsi qu'il est montré dans le modèle de Windkessel, au niveau d'un dôme élastique. Ces propriétés sont, en réalité, réparties tout au long de l'arbre artériel.

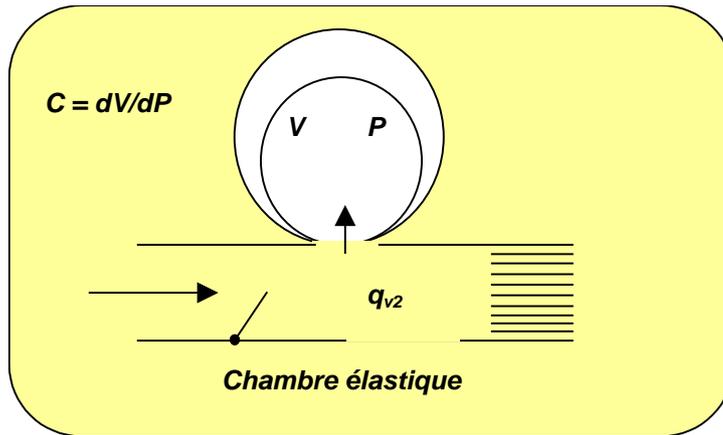


FIG. A1 –Modèle de Windkessel, 1899 (ici chambre élastique)

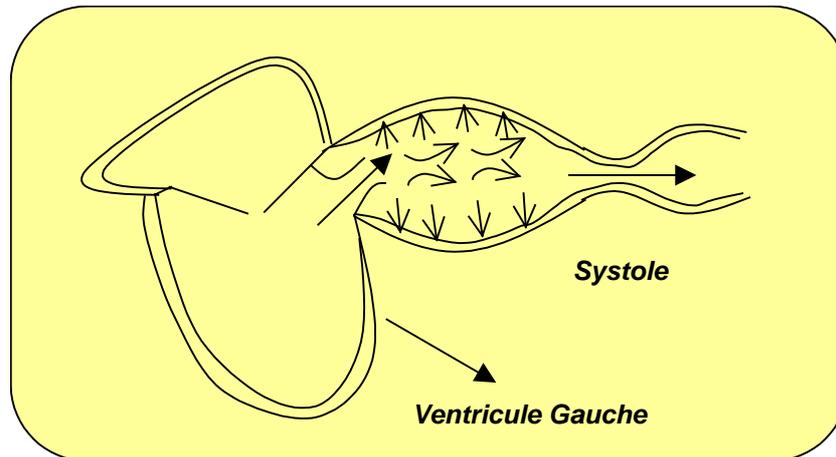


FIG. A2 –Le ventricule gauche génère une onde de pouls qui va se propager le long du mur artériel avec une vitesse finie. La vitesse de propagation est déterminée par les propriétés élastiques et géométriques du mur artériel et par les caractéristiques de viscosité sanguine.

1.1.3. Définition de la VOP

La contraction du ventricule gauche et l'éjection de sang dans l'aorte dilate les parois artérielles et génère une « onde de pouls ». Cette « onde de pouls » se propage le long de l'arbre artériel à une certaine vitesse. Cette vitesse, la vitesse de l'onde de pouls (VOP) constitue un index de distensibilité et rigidité artérielle.

Nous avons vu que le modèle de Windkessel n'était pas adaptable à la réalité, entre autre car la VOP y est considérée comme de valeur infinie. En vérité, cette vitesse est de valeur finie. Les mesures le prouvent, il existe une hétérogénéité de la vitesse des ondes de pouls le long de l'arbre artériel.

Ainsi, d'autres modèles ont été empruntés afin de décrire ce phénomène. Les relations entre VOP, pression, tension, distensibilité et volume des conduits ont été travaillées par Bramwell, Downing et Hill sur des segments d'artères carotides , et par Hamilton, Remington, et Dow sur des aortes de cadavres [HAM45].

Le concept de vitesse d'onde de pouls a finalement été formalisé par des modèles mathématiques et le modèle conservé est le suivant : l'arbre artériel est représenté par un tube élastique [WOR58] dont l'une des extrémités reçoit le flux pulsatile cardiaque et l'autre extrémité représente les résistances périphériques [BER64] [COX68].

Ainsi l'onde de pouls générée par le cœur traverse le long du tube jusqu'à la périphérie et est réfléchiée depuis la périphérie. L'onde, quelque soit sa localisation dans l'arbre artériel est la résultante de l'onde incidente et de l'onde réfléchiée. Ce modèle tient compte des modifications physiologiques survenant au cours de la vie : ainsi lorsque le sujet est jeune, le tube est alors distensible, la vitesse de l'onde est alors lente et l'onde de réflexion survient tardivement, retournant vers le cœur durant la phase diastolique ; au contraire, chez un sujet âgé, le tube s'étant rigidifié, l'onde de pression traverse rapidement les artères et l'onde réfléchiée arrive au cours de la partie systolique de l'onde incidente, ayant comme conséquence une plus haute pression en systole et une plus basse pression en diastole. Figure A3.

Dans ce modèle, la vitesse à laquelle l'onde de pouls traverse une artère donnée a une valeur finie. La valeur de la VOP est donnée par l'équation de Moens-Korteweg [MOE1878]:

$$VOP^2 = \frac{E \cdot h}{2 r \rho}$$

où h est l'épaisseur du mur artériel

r est le rayon interne de l'artère

ρ la viscosité sanguine

Selon Bramwell et Hill (1922) [BRA22], cette onde de pression et de déformation de la paroi artérielle générée par la contraction du ventricule gauche, se propage du cœur à la périphérie avec une vitesse finie (la VOP) qui est proportionnelle à la racine carrée de la rigidité de la paroi :

$$VOP = \sqrt{\frac{\Delta P \cdot V}{\rho \cdot \Delta V}}$$

où ΔP représente l'augmentation de pression,

ΔV l'augmentation de volume qui en résulte

et ρ la viscosité sanguine.

La VOP est donc inversement proportionnelle à la racine carrée de la distensibilité volumique ($\Delta V/V \cdot \Delta P$), ou directement proportionnelle à la racine carrée du module élastique de Young du matériau constitutif de la paroi.

1.2. Les principes de la mesure de la vitesse d'onde de pouls par tonomètre d'aplanation et mécanotransducteur

1.2.1. Principes du tonomètre

Cette méthode de mesure a été décrite en 1963 par Pressman et Newgard. Elle permet de façon continue et non invasive pour l'artère, la reproduction du signal de la pression intra artérielle tant dans sa forme que dans son contenu.

Son principe diffère du sphygmomanomètre par l'information supplémentaire qu'il apporte. En effet, au lieu de mesurer la pression artérielle lors des dilatations extrémales de l'artère (systole, diastole), elle fournit une mesure complète et continue de la pression artérielle.

Le problème fondamental de cette technique réside dans la nécessité de positionner le tonomètre exactement au centre de l'artère pour obtenir un signal identique à celui de la pression intra artérielle.

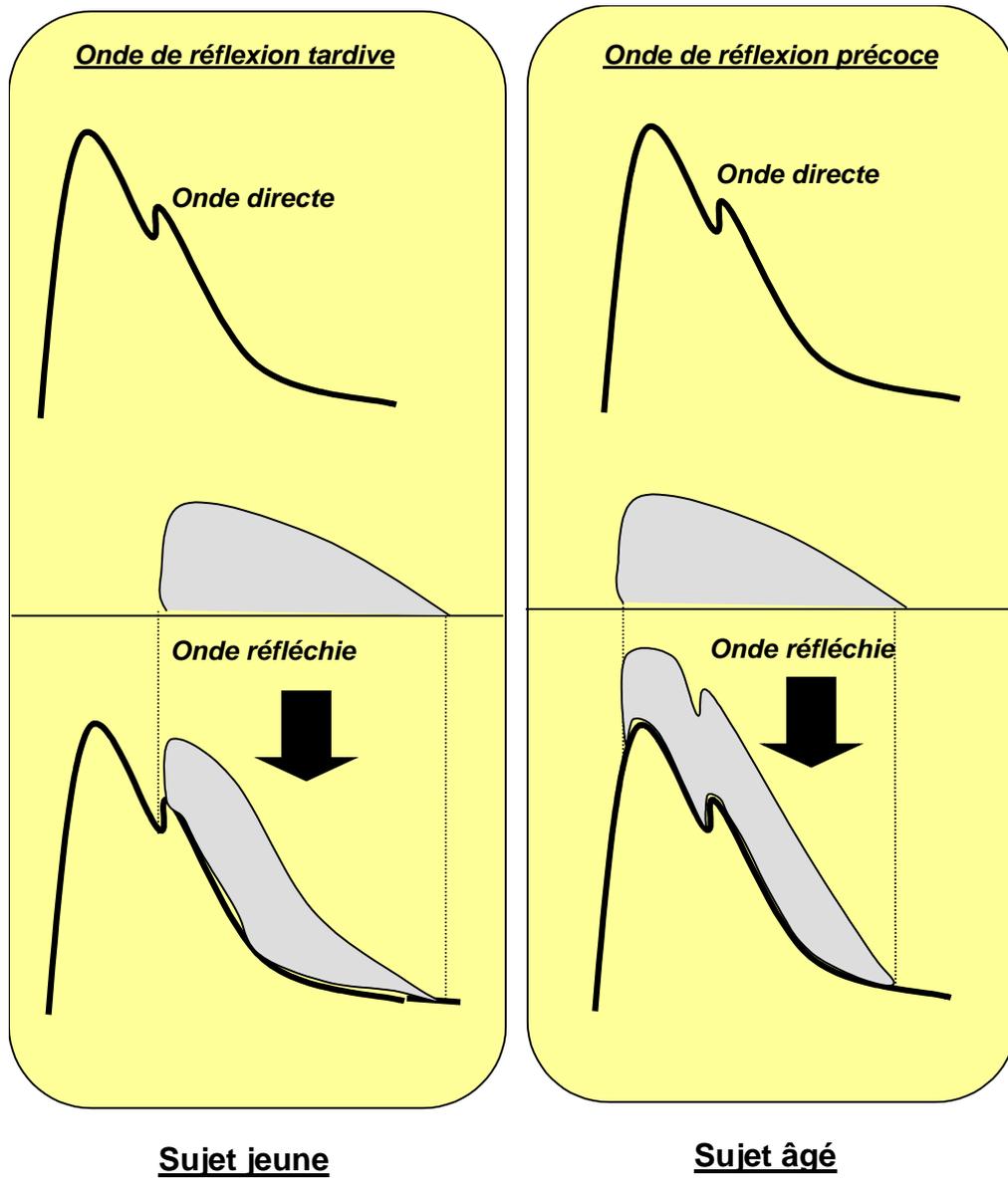


FIG. A3 –Schéma représentant deux cas de figures de l'onde réfléchie ; **sujet jeune** : le tube est alors distensible, la vitesse de l'onde est alors lente et l'onde de réflexion survient tardivement, retournant vers le cœur durant la phase diastolique ; **sujet âgé** : le tube s'étant rigidifié, l'onde de pression traverse rapidement les artères et l'onde réfléchie arrive au cours de la partie systolique de l'onde incidente, ayant comme conséquence une plus haute pression en systole et une plus basse pression en diastole.

Le principe de base de la tonométrie consiste à écraser l'artère sur laquelle on souhaite effectuer des mesures, à l'aide d'un transducteur.

Ceci impose que l'artère repose sur un support solide et que la pression exercée par le tonomètre soit Figure A4 :

- suffisamment faible pour ne pas occlure l'artère et ne pas modifier la pression intra artérielle,
- suffisamment importante pour égaler la pression exercée par le sang sur les parois sans faire intervenir les forces de tensions pariétales de l'artère.

La figure A4 représente le principe général de la tonométrie.

Différentes forces et moments agissent sur le transducteur de pression, ainsi que le montre la figure. Une membrane idéale ne transmet que la force de tension T et aucun moment de courbure. Le vecteur de tension T est alors perpendiculaire au vecteur de pression P . Ainsi la force enregistrée à la surface de l'artère est totalement indépendante de T et ne résulte que de la pression sanguine agissant sur la membrane du capteur. C'est ainsi que l'on obtient la relation : $F = A.P$. (A : surface; P : Pression; F : Force), Figure A5.

Pour obtenir un tonomètre idéal :

- la force d'écrasement du tonomètre doit simplement aplanir la paroi de l'artère sans l'occlure,
- l'épaisseur de la paroi de l'artère doit être négligeable par rapport à son diamètre,
- la paroi de l'artère doit avoir un comportement identique à celui d'une membrane idéale,
- le transducteur doit être plus petit que la zone écrasée, et bien centrée sur celle-ci. Une fois ces conditions satisfaites, le signal électrique délivré par le transducteur est directement proportionnel à la pression intra artérielle.

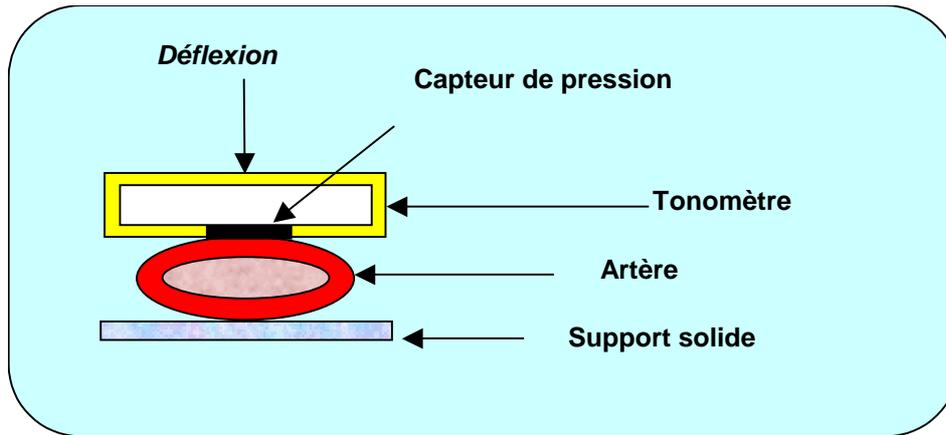


FIG. A4 – Principe général de la tonométrie

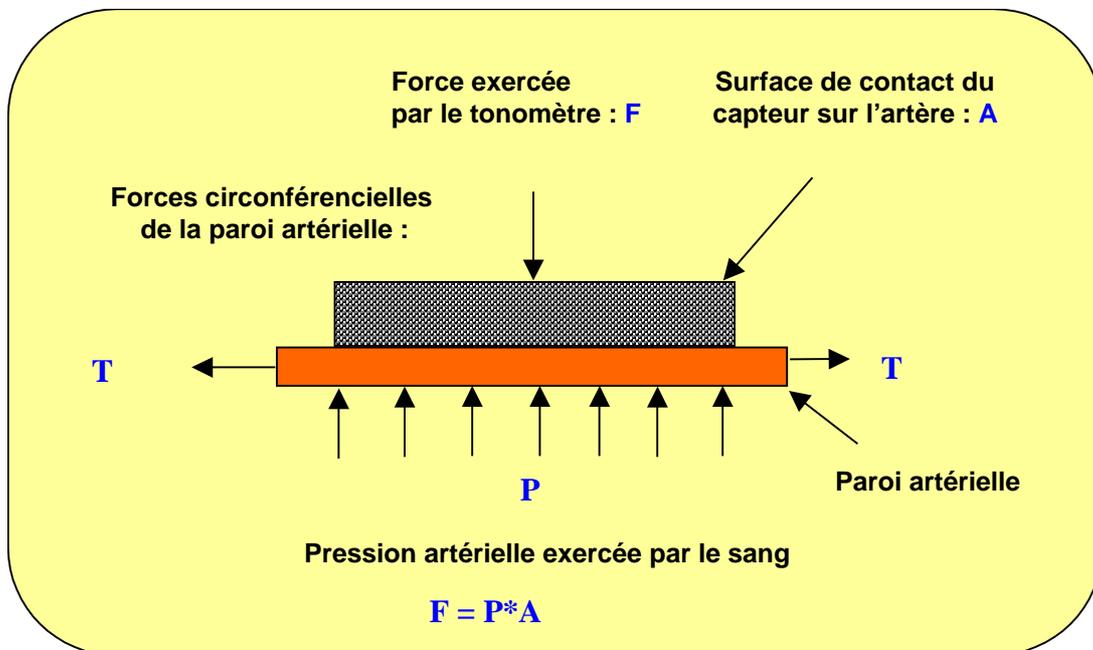


FIG. A5 – Diagramme des forces exercées sur l'artère

1.2.2. Principes du mécanotransducteur ou capteur mécanique

Les mécano transducteurs sont des capteurs mécaniques directement appliqués sur la peau. Le détecteur, utilisé pour détecter l'onde de pouls produit un signal qui est proportionnel à la dérivée de l'onde de pouls, ces signaux mesurés sont acquis de manière simultanée.

L'intervalle de temps (Δt) mesuré est très dépendant de la qualité du signal acquis. L'intervalle de temps Δt est déterminé en réalisant une corrélation entre les deux courbes acquises, à l'aide d'un algorithme. Cette corrélation est réalisée au niveau de la partie initiale ascendante de l'onde de pouls jusqu'au pic de celle-ci (pic inclus).

1.3. Les principes de la mesure de la vitesse d'onde de pouls par IRM

1.3.1. L'imagerie : principes généraux

La méthode d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est la résultante d'une instrumentation complexe. Figure A7.

Le synoptique général de cette imagerie est présenté sur la figure A6: description d'un système d'imagerie « standard » [PRI95].

Ainsi qu'il est présenté sur le synoptique, l'appareil est constitué, entre autre, d'un aimant qui va créer un champ statique. Ce champ statique (B_0) a pour but de créer une magnétisation macroscopique. C'est probablement l'élément le plus important du système (dans le cas de notre étude l'aimant crée un champ d'intensité de 1.5 teslas, et dans nos futures projets l'imagerie qui sera utilisée aura un champ de 3 teslas). Quatre critères définissent les qualités de l'aimant :

- L'intensité : en imagerie clinique de 1.5 à 3 teslas.
- La stabilité du champ : il doit être stable dans le temps au moins pendant la durée de l'examen
- L'homogénéité : facteur essentiel pour la qualité des mesures et la conformité des images
- Le volume utile : les critères sus-cités sont en général vérifiés dans un volume restreint de l'espace. L'objet à analyser doit donc être entièrement compris dans ce volume qui est assimilé à une sphère.

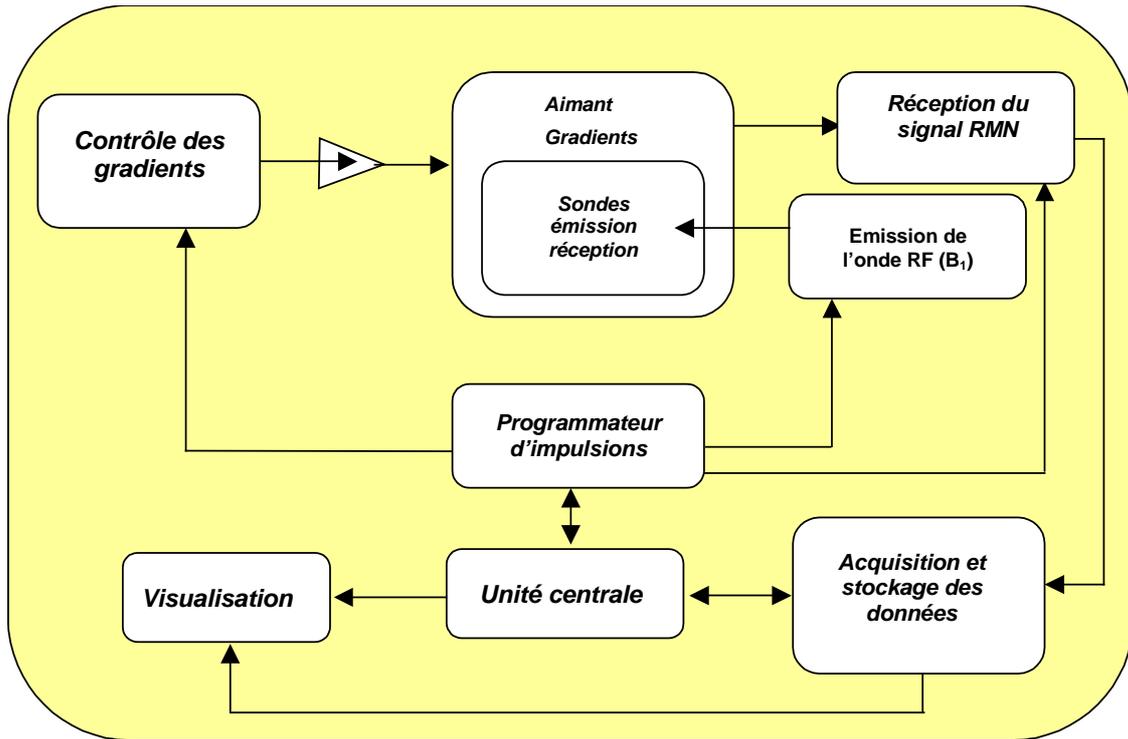


FIG. A6 – Architecture générale d'un imageur par RMN



FIG. A7 – Appareil de résonance magnétique nucléaire

Autre élément nécessaire : la production et contrôle de gradients. En effet, la possibilité d'assigner un signal à une région spatiale particulière d'un échantillon dépend de l'application d'un second champ magnétique (B_1) dont la dépendance spatiale est connue (le plus souvent linéaire). En général, on utilise trois structures

généralisant trois gradients G_x , G_y et G_z , deux sont utilisés pour la reconstruction de l'image dans un plan (gradient de codage de phase G_y , ou G_Φ et gradient de fréquence G_x ou G_ω) le rôle du troisième étant de sélectionner un plan de coupe particulier (G_z ou G_{ss} = gradient de sélection de coupe).

Il faut également une chaîne d'émission et de réception du champ radiofréquence.

Pour créer un champ magnétique tournant (=onde radiofréquence, onde RF) on fait passer un courant oscillant dans une bobine appelée antenne émettrice. Dans le but d'effectuer des opérations cohérentes, les différents éléments de l'appareillage tels que la source RF, la source RF de référence pour l'émission et la réception du signal de résonance magnétique nucléaire (RMN) ainsi que le contrôle des impulsions doivent être impérativement pilotés par un même oscillateur.

Enfin elle nécessite un déclenchement et modulation de la source radiofréquence.

Comme la plupart des appareils d'imagerie fonctionnent selon un régime d'impulsions, il est nécessaire de déclencher la source RF de façon à générer des impulsions de largeur variable en fonction des séquences utilisées (de quelques μ s jusqu'à 50 ms).

1.3.2. Le magnétisme nucléaire

Le noyau de l'atome est constitué d'un certain nombre de protons et de neutrons animés d'un mouvement collectif complexe comportant une rotation individuelle autour d'un axe passant par leurs propres centres.

Une particule qui tourne sur elle-même induit autour d'elle un moment cinétique ou « spin » aligné sur son axe de rotation (\vec{S}). Les protons (noyaux d'hydrogène) portent une charge positive. Une charge qui tourne autour d'elle-même induit autour d'elle un champ magnétique appelé *moment magnétique* lié au spin. Le moment magnétique est représenté par le vecteur $\vec{\mu}$. Figure A8.

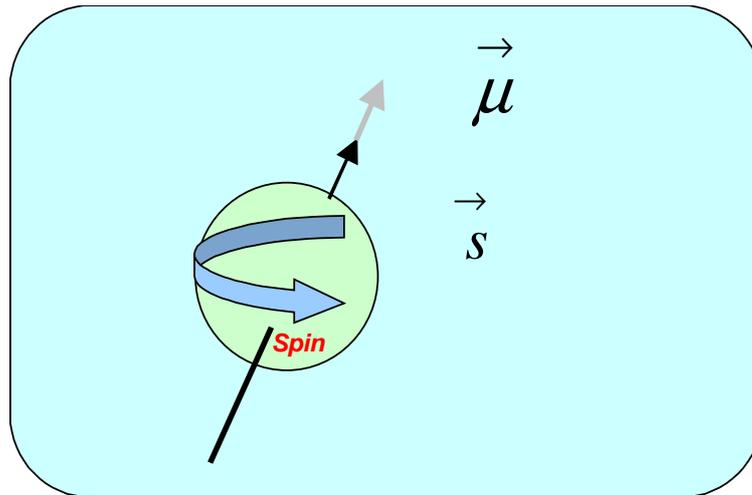


FIG. A8 – Représentation d'un proton (noyau d'hydrogène) qui tourne et induit autour de lui un moment cinétique ou spin aligné sur son axe de rotation représenté par le vecteur \vec{S} .

Une charge qui tourne induit autour d'elle un champ magnétique appelé moment magnétique noté $\vec{\mu}$.

L'hydrogène (qui représente 2/3 des atomes de l'organisme) possède un moment magnétique intrinsèque. Le proton peut donc être assimilé à un petit aimant (dipôle magnétique).

Des protons soumis à un champ magnétique B_0 qui est, selon les conventions, vertical (selon Oz) vont tourner individuellement autour de B_0 à une fréquence angulaire de : $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ (formule de Larmor ($\omega = 2 \cdot \pi \cdot F$), où γ est le rapport gyromagnétique et B_0 est le champ magnétique).

Seuls deux angles de précession sont permis : un où le vecteur d'aimantation est dans le sens de B_0 (parallèle) et l'autre dans le sens contraire de B_0 (antiparallèle).

Il y a toujours un peu plus de protons qui précessent dans le sens parallèle que antiparallèle et ce sont ces protons qui vont produire le signal RMN.

A l'état d'équilibre, ces protons parallèles en excès vont être à l'origine de l'apparition d'un vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} . Pour des raisons de simplification, tous les autres protons ne sont pas considérés car leurs aimantations s'annulent.

A l'équilibre, ce vecteur M est aligné sur B_0 .

Par la suite, l'état d'équilibre que nous venons de décrire va être perturbé par un champ magnétique tournant B_1 . B_1 est appliqué dans le plan xOy selon Ox . Pour qu'il y ait transfert d'énergie au système qui est en état d'équilibre, il faut que B_1 aie une vitesse de rotation ω_r égale à ω_0 . On dit alors que les deux systèmes sont en «résonance». La fréquence de Larmor étant dans le domaine de fréquence des ondes radiophoniques, le champ B_1 est une onde électromagnétique de radiofréquence (RF).

Lorsque B_1 est administré sur les protons, le vecteur \vec{M} bascule autour de B_1 de Oz dans le plan xOy (pour une impulsion de 90° ie $\pi/2$). Figure A9.

Lorsque B_1 est administré sur les protons pour une impulsion de 180° , le vecteur \vec{M} bascule autour de B_1 , il y a une inversion de la composante longitudinale de $\vec{M} = -M_{z0}$.

Une fois l'état d'excitation passé, les deux types d'aimantation qui concernent les tissus vont disparaître. Il existe donc deux types d'aimantation tissulaire : l'aimantation longitudinale M_z parallèle à B_0 (concerne le $T1=$ temps de relaxation $T1$) et l'aimantation transversale M_{xy} perpendiculaire à B_0 (concerne le $T2=$ temps de relaxation $T2$).

Il existe donc une relaxation longitudinale (la repousse de M_z , qui correspond au $T1$ avec une repousse progressive) et une relaxation transversale $T2$ (avec une composante transversale qui décroît rapidement et également un déphasage des spins qui avaient été mis en phase par l'excitation RF). Ce sont les mesures de $T1$ et $T2$, les temps de relaxation, qui sont à l'origine des images IRM.

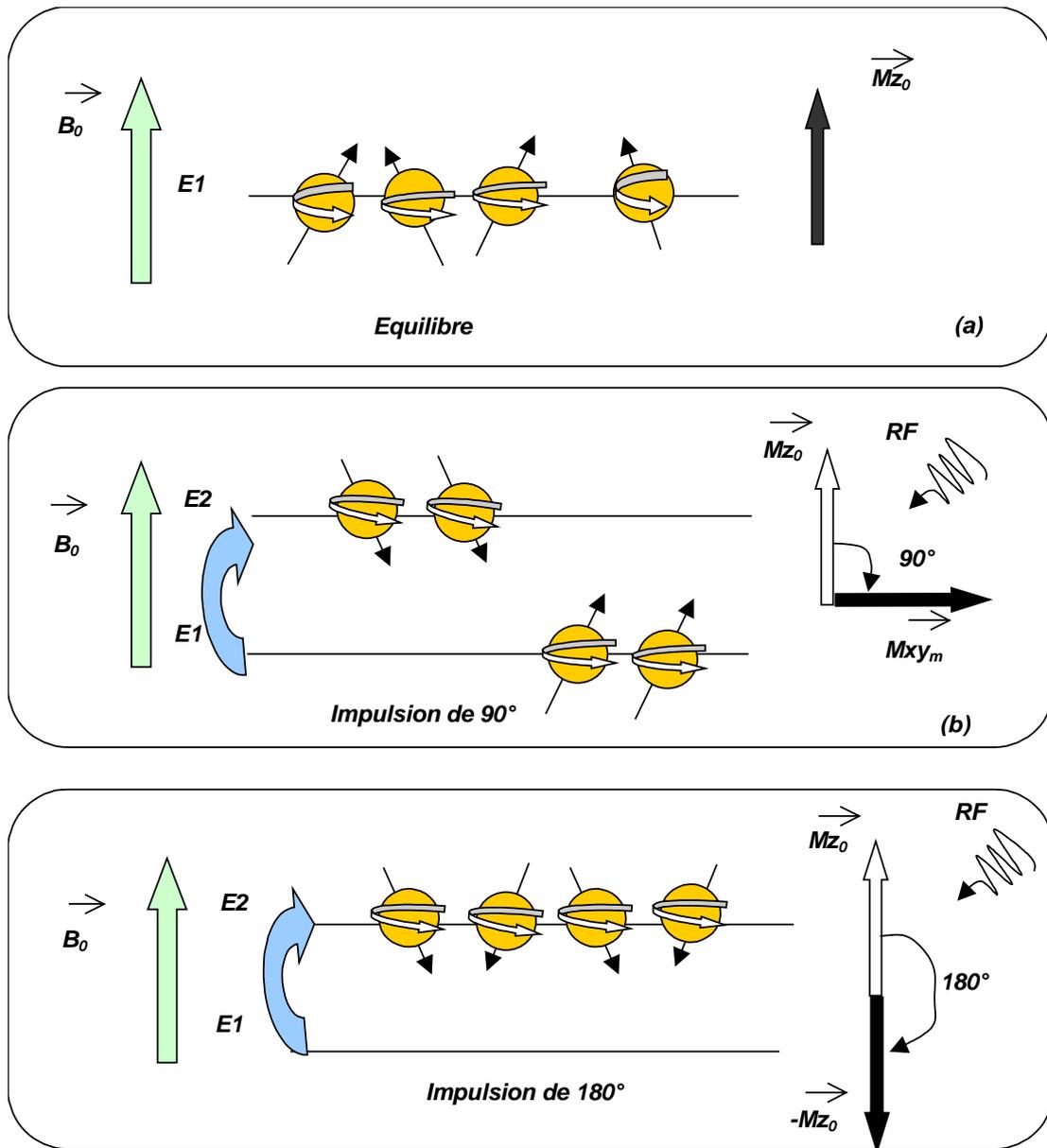


FIG. A9 – Effets des impulsions RF sur le vecteur d’aimantation macroscopique M . (a) Avant l’impulsion RF il y a 4 protons parallèles en surnombre qui vont être à l’origine de l’apparition d’un vecteur d’aimantation macroscopique M aligné sur B_0 , sans composante transversale car les protons sont déphasés : M est aligné sur Oz , $M = Mz_0$ et $M_{xy}=0$. (b) L’impulsion RF provoque des transitions de $E1$ à $E2$ (parallèles à antiparallèles) et un rephasage des protons (Mz diminue et M_{xy} croit). Lorsque deux des protons en surnombre sont passés du niveau $E1$ au niveau $E2$ il y a égalisation des populations sur les deux niveaux d’énergie ; il n’y a plus de composante longitudinale de M ($Mz=0$) et M_{xy} est maximal (M_{xy_m}) : impulsion de 90° . (c) Lorsque les 4 protons en surnombre sont passés du niveau $E1$ au niveau $E2$, il y a inversion des protons sur les niveaux d’énergie d’où inversion de la composante longitudinale de $M=-Mz_0$: impulsion de 180° .

1.3.3. Principes de bases de l'imagerie de flux

Le flux et en particulier le flux macroscopique est l'un des paramètres importants du contraste en IRM [KAS06]

Les protons circulants sont à l'origine de phénomènes pouvant s'apparenter à des artefacts mais qui peuvent s'avérer utile du point de vue diagnostique. Les phénomènes de flux permettent de visualiser les vaisseaux sanguins « spontanément », sans injection de produit de contraste : leurs répercussions sur l'image dépendent du type de séquence utilisée (Echo de Spin ou Echo de Gradient) et des paramètres de la séquence utilisée (temps de relaxation TR, temps d'écho TE, épaisseur de coupe, angle de bascule), de la vitesse du flux, de l'orientation du vaisseau par rapport au plan de coupe ; ces phénomènes sont à l'origine de l'imagerie du flux sanguin.

Les phénomènes qui seront détaillés vont s'appliquer sur tout un plan de coupe, c'est-à-dire sur des « millions » de protons. Ce qui sera observé sera donc leur « sommation » à l'intérieur des différents voxels composant la zone sélectionnée du patient.

Lorsque le vaisseau traverse le plan de coupe, c'est-à-dire lui est perpendiculaire, dans le meilleur des cas, l'intensité du signal du flux dépendra du temps de transit ou « temps de vol » des protons, défini par le temps T_t que met la quantité de sang de vitesse V supposée constante (sur une petite distance) pour traverser l'épaisseur de coupe Δz . Nous verrons par la suite les différences de signaux engendrées par la variation de T_t par rapport aux paramètres de mesure du signal que sont TR, TE (de manière simplifiée).

1.3.4. Absence de signal : phénomène de sortie de coupe

Ce phénomène permet de comprendre qu'un grand nombre de vaisseaux sanguins soient visibles « par défaut » (absence ou vide de signal : noir) générant un contraste naturel (paroi-lumière).

Les impulsions RF étant sélectives dans un plan de coupe donné par G_{ss} , seuls les protons ayant subi les impulsions d'un angle θ° (90° et 180° si l'imagerie est en écho de spin) peuvent engendrer un signal. Au-delà d'un certain seuil de vitesse, les protons stimulés par l'impulsion $\pi/2$ (90°) quittent totalement le plan de coupe avant de recevoir

l'impulsion π ; c'est-à-dire avant le temps $TE/2$. Donc le temps de transit T_t sera $\leq TE/2$ dans ce cas. Les protons stimulés par l'onde RF sont remplacés par des protons n'ayant pas été soumis à l'impulsion RF initiale de $\pi/2$ et n'ont donc pas d'aimantation transversale (donc pas de signal). Ils ne génèrent donc pas de signal. Pour un vaisseau strictement perpendiculaire au plan de coupe, ce phénomène est maximal quand la quantité de protons considérée traverse le plan de coupe dans un temps $T_t \leq TE/2$, donc pour $V \geq \Delta z / (TE/2)$ Ceci est caractéristique d'un flux rapide. (le flux rapide n'est pas forcément artériel, les grosses veines entrent aussi dans cette catégorie). Figure A10 et figure A 11.

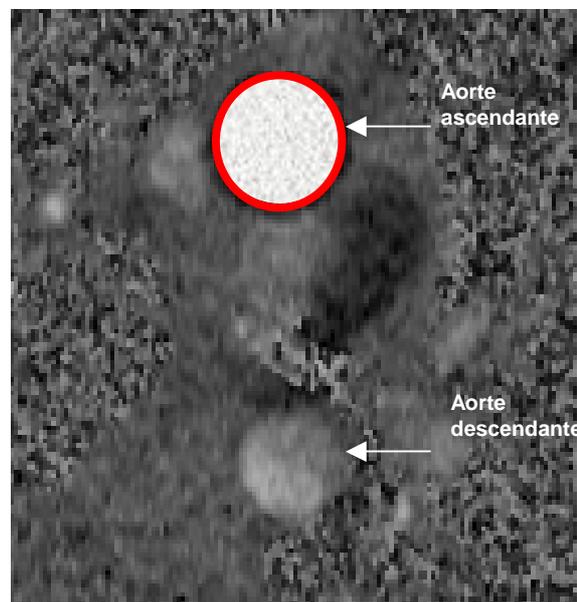


FIG. A10 – Illustration d'une image prise sur un cycle cardiaque chez un jeune patient d'une mesure de débit au niveau de l'aorte thoracique en coupe axiale. Sur cette image de phase en systole, la ROI en rouge permet de définir la zone où sera mesurée le flux.

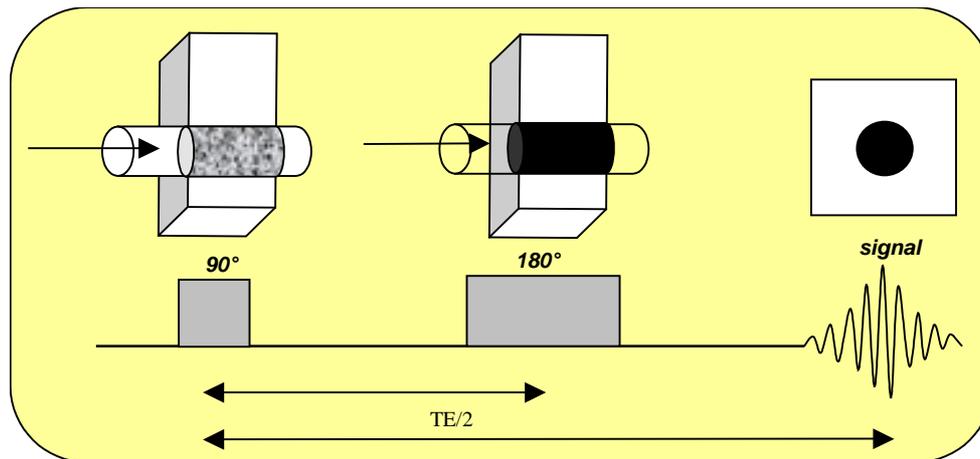


FIG. A11 – Absence de signal : phénomène de sortie de coupe (flux rapide). Les protons quittent le plan de coupe entre l’impulsion 90° et l’impulsion 180° : pas de signal : vaisseau noir. Ce phénomène est maximal quand les protons traversent le plan de coupe en un temps $T_t \leq TE/2$, donc pour $V \geq \Delta z / (TE/2)$.

1.3.5. Renforcement du signal : phénomène d’entrée de coupe

Ce phénomène de renforcement paradoxal (appelé également renforcement lié au flux) a été mis en évidence dès le début de l’IRM. Il apparaît lorsque la vitesse des protons est telle qu’il y a renouvellement total ou partiel des protons circulants au travers du plan de coupe à chaque cycle, c’est-à-dire pendant l’intervalle TR. En début de cycle, ce sont les protons frais encore non stimulés qui subissent l’impulsion $\pi/2$: leur vecteur d’aimantation longitudinal est maximal (protons non saturés) et le signal qu’ils engendrent est donc maximal (par rapport aux protons stationnaires qui ont déjà subi de multiples impulsions $\pi/2$ et sont donc partiellement saturés).

Pour un vaisseau perpendiculaire au plan de coupe, le phénomène est maximal quand tous les protons du plan de coupe sont remplacés par des protons frais soit pour $T_t = TR$ c’est-à-dire $T_t = TR$ c’est-à-dire pour $V = \Delta z / TR$. Figure A12.

Dans une séquence multi coupes, ce signal paradoxal prédomine sur la ou les premières coupes suivant le sens du flux. En effet, sur les coupes intermédiaires, les protons sont préalablement stimulés par les impulsions successives des coupes en amont et sont donc partiellement saturés.

Dans une séquence écho de gradient (celle utilisée dans notre travail), ce phénomène de renforcement paradoxal du signal est très fréquent, même pour un flux rapide comme le flux artériel, en effet les TR courts s'adaptent aux Tt courts. De plus lorsque le Tr est très court, la séquence est généralement acquise en mono coupe et chaque coupe successive se comporte comme une coupe d'entrée.

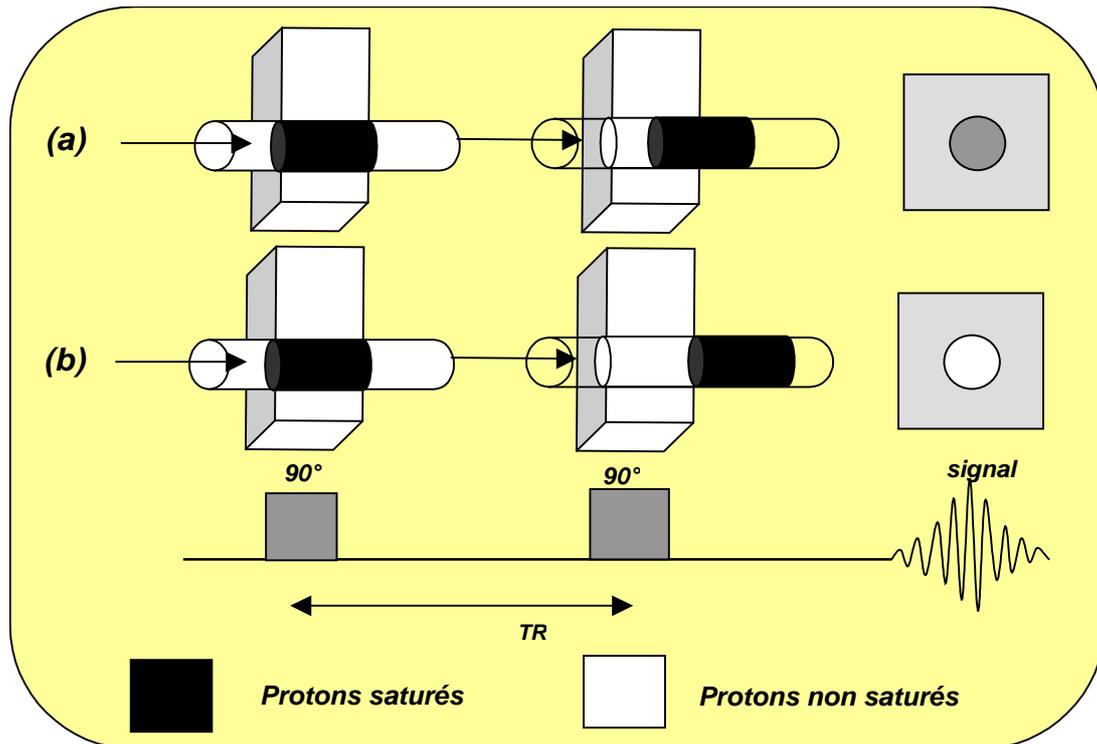


Fig. A12 – Phénomène d'entrée de coupe/ renforcement paradoxal du signal (flux lents). (a) : les protons du plan de coupe préalablement stimulés sont partiellement remplacés par des protons non encore stimulés durant le TR : apparition d'un renforcement paradoxal du signal (le vaisseau devient blanc) ce phénomène est maximal quand $T_t=TR$, pour $V= \Delta z/TR$. (b) : les protons du plan de coupe préalablement stimulés sont totalement remplacés par des protons non encore stimulés durant le TR : apparition d'un renforcement paradoxal du signal (le vaisseau devient blanc) ce phénomène est maximal quand $T_t=TR$, pour $V= \Delta z/TR$.

1.3.6. La séquence d'imagerie de base pour flux cardiaque

Classiquement, en écho de spin ou en écho de gradient, pour chaque battement cardiaque, un pas de codage de phase est acquis. Il faut donc typiquement 256 battements cardiaques pour obtenir un image de 256 lignes (soit environ 4 minutes). La nécessité de synchroniser à l'ECG rend l'acquisition dépendante de la fréquence cardiaque de chaque patient (et des arythmies éventuelles) Ceci entraîne que :

- La durée d'acquisition est liée à la fréquence cardiaque avec $TR = \text{intervalle R-R de l'ECG} = 60/\text{Fréquence cardiaque}$.

- La notion de pondération T1 ou T2 sera donc moins stricte qu'en IRM classique puisque le TR ne peut être contrôlé précisément.

Les deux familles de séquences classiques sont l'écho de spin et l'écho de gradient. Pour les applications cardiaques, on peut schématiquement considérer que l'écho de spin apporte des informations anatomiques « sang noir » tandis que l'écho de gradient « sang blanc » permet le ciné-IRM qui explore l'aspect fonctionnel (écoulement).

1.3.7. Echo de spin bases et limites

En écho de spin, le signal recueilli résulte de l'application d'une onde RF sélective (sur la tranche étudiée) de $\pi/2$ (excitation) suivie d'une impulsion RF sélective de π (qui permet de donner l'écho de spin après le temps TE). Figure A13.

A chaque battement cardiaque on acquiert une ligne du plan de Fourier. Puis pour chaque battement, le pas de codage est incrémenté. Après 256 QRS, les 256 lignes du plan de Fourier sont remplies et une image peut ensuite être construite.

Seuls les spins ayant reçu les deux impulsions ($\pi/2$ et π) renverront un signal de telle sorte que seuls les tissus stationnaires seront visibles tandis que les protons du sang circulant (n'ayant pas pu recevoir les deux impulsions RF puisqu'ils ont quitté la tranche entre temps) n'apparaîtront pas sauf si l'écoulement est très lent.

Le temps TE entre l'excitation et le recueil de l'écho (25 ms) par exemple est court par rapport à l'intervalle R-R qui sépare deux battements cardiaques (1000ms par exemple pour une fréquence cardiaque de 60 bpm). Afin d'utiliser au mieux ce délai, on répète le processus à différents niveaux de coupe. Des coupes parallèles sont ainsi acquises durant les 256 battements cardiaques que dure la séquence. On doit connaître le timing de chaque niveau de coupe (systole ou diastole). Cette technique est plutôt utilisée pour l'imagerie morphologique.

Cette séquence est par ailleurs peu utilisée car elle est trop dépendante des artéfacts dus à la respiration des patients.

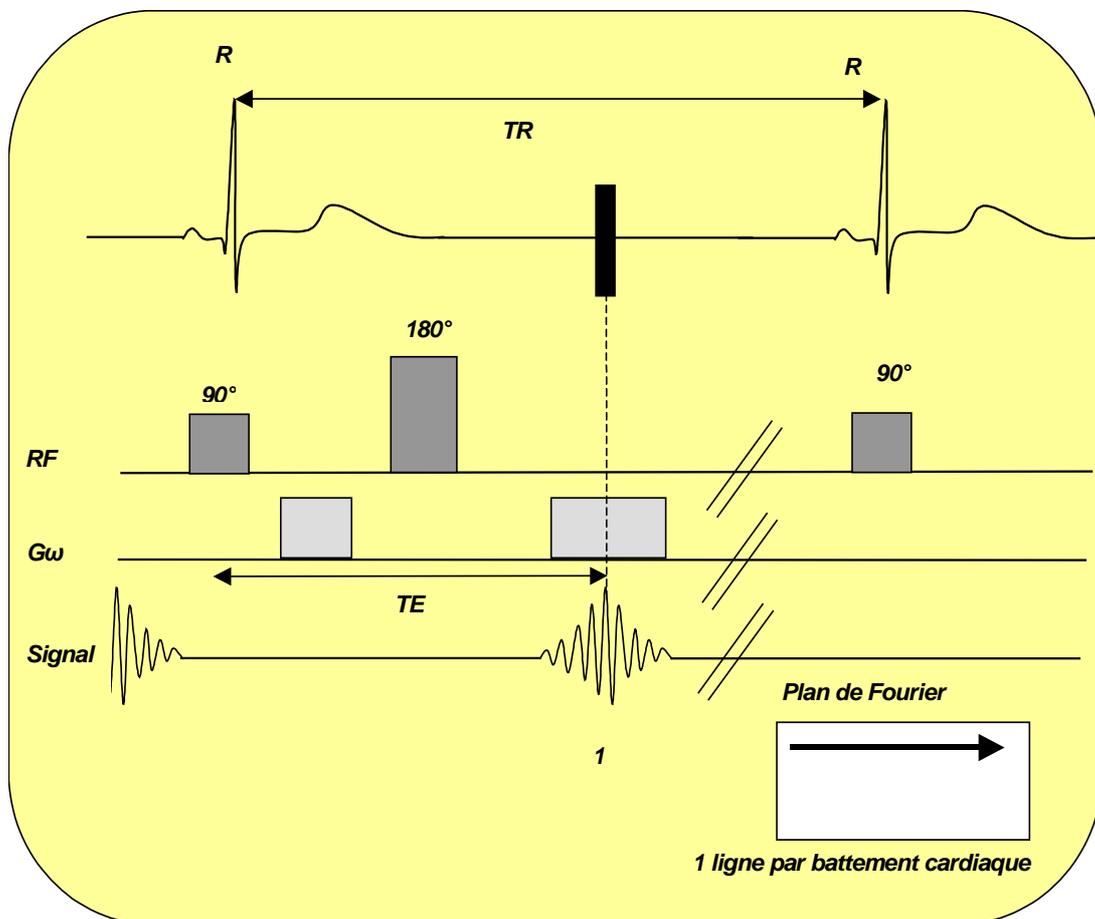


FIG. A13 – Echo de spin basique en imagerie cardiaque. La séquence est déclenchée après l'onde R de l'ECG. Chaque onde R dicte le temps de répétition TR et commande le processus : excitation puis recueil d'un signal d'écho, correspond à une ligne du plan de fourier.

1.3.8. La séquence écho de gradient:contraste vasculaire et séquences ciné

Comme pour l'écho de spin, il est nécessaire d'effectuer 256 séquences : excitation, recueil d'un signal d'écho pour obtenir les 256 lignes de l'image. La différence réside dans la méthode d'induction de l'écho. Ici une seule impulsion RF d'angle de bascule faible (angle flip de 30° par exemple) est appliquée et le signal d'écho est généré non pas par une deuxième impulsion de 180° mais par l'inversion du gradient de lecture au temps TE (application d'un gradient bilobé). Tous les spins intra vasculaires ayant reçus l'impulsion d'excitation initiale vont ainsi contribuer à un signal d'écho fort. TR et TE étant faibles ils vont renforcer le signal blanc obtenu : réhaussement paradoxal du aux spins qui entrent dans la coupe (peu de phénomènes de sortie de coupe). Figure A14.

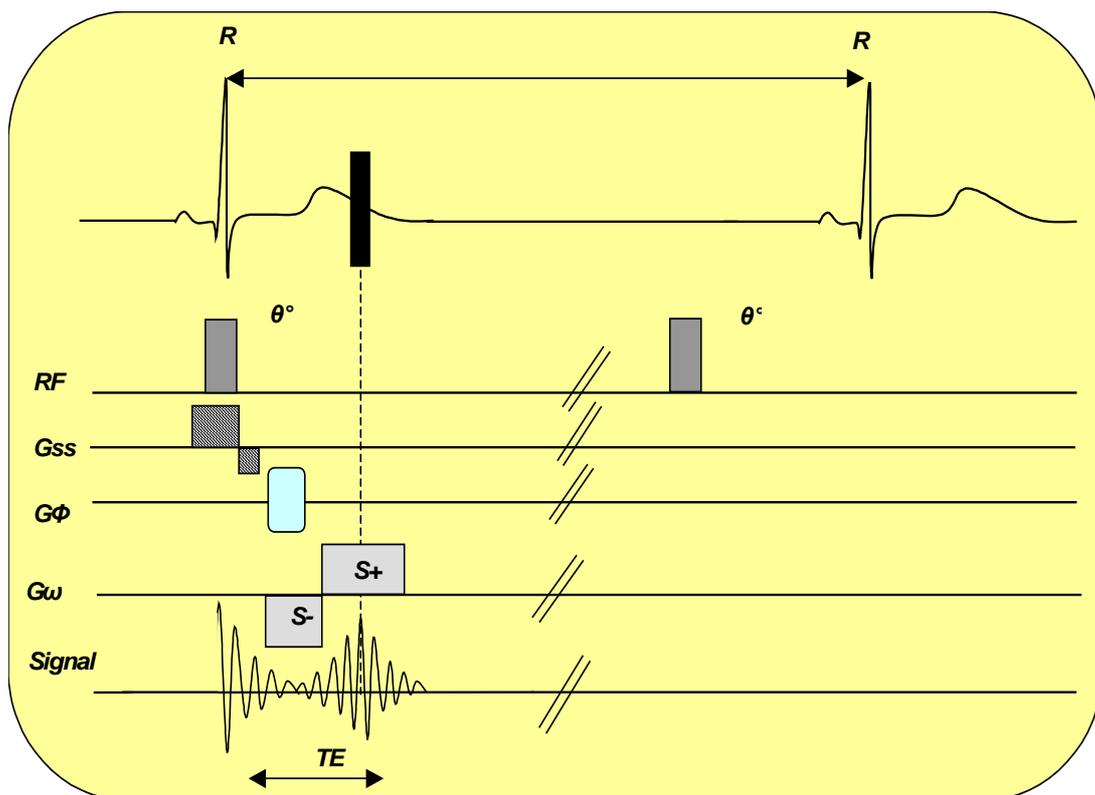


FIG. A14 – Echo de gradient basique en imagerie cardiaque. Une seule impulsion d'excitation θ est appliquée. Le signal d'écho apparaît au moment où la surface négative sous la courbe du gradient de lecture (S-) est égale à la surface sous la courbe positive (S+). En mode ciné, ce

motif est répété plusieurs fois lors des phases successives du cycle cardiaque pour pouvoir constituer une image en boucle.

Pour réaliser des séquences ciné, il suffit de répéter les excitations dans la même tranche plusieurs fois dans le cycle cardiaque. Par exemple, avec un TR de 50ms on peut obtenir 20 images d'une même coupe à travers le cycle cardiaque si la période est de 1000 ms (fréquence cardiaque FC = 60 bpm). Dans notre travail, le TR est fixé à 6 ms ce qui permet d'obtenir 200 images d'une même coupe. C'est le cas du « gating » prospectif que nous utilisons. Le « gating » rétrospectif permet de palier aux inconvénients de différences de FC, en effet le train d'excitation y est continu et le système détermine rétrospectivement les intervalles correspondant aux différentes phases du cycle.

1.3.9. Imagerie de phase

La cartographie des flux permet de mesurer la vitesse de déplacement des spins au sein d'un voxel. Les images obtenues en séquence ciné en écho de gradient constituent des cartes de vitesse à chaque instant du cycle. Il est ainsi possible d'accéder au débit à travers les conduits artériels en faisant l'intégrale des vitesses sur le cycle.

C'est le même principe que l'angiographie IRM par contraste de phase. En partant de la formule de Larmor : $\omega = \gamma \cdot B$ ($\omega = 2 \cdot \pi \cdot F$), γ est le rapport gyromagnétique et B est le champ magnétique ; il résulte que la phase Φ des spins situés en x, soumis à un gradient de champ G durant un temps t est :

$$\Phi = \gamma \cdot G \cdot x \cdot t \text{ (pour les spins fixes)}$$

$$\text{et } \Phi = \gamma \cdot G \cdot V \cdot t^2 \text{ (pour les spins se déplaçant à la vitesse V dans la direction du gradient).}$$

A partir de ces expressions on peut construire des gradients :

- tripolaires symétriques qui annulent la phase des spins en mouvement (compensation en flux)
- tripolaires asymétriques qui encodent la phase de manière linéaire par rapport au flux.

Pour chaque pas de codage de phase, une paire d'acquisition est réalisée (une compensée en flux, l'autre encodée en flux). La soustraction entre ces deux données

permet d'extraire la phase liée au flux et donc la vitesse d'écoulement pour chaque pixel.

Bien entendu, un logiciel spécifique de post traitement est nécessaire avec ce type de séquence car il faut pouvoir convertir la phase en cm/s, dessiner des ROI vasculaires, intégrer les mesures sur le cycle cardiaque, corriger l'offset de phase éventuel et dessiner les courbes correspondantes pour calculer les débits.

1.4.La Tomographie par Emission de Positons (TEP) couplée au scanner

1.4.1. Production des isotopes radioactifs, imagerie TEP:

Les atomes radioactifs de courte durée de vie, nécessaires à la réalisation de l'imagerie nucléaire sont obtenus à l'aide d'un cyclotron. Le cyclotron est un accélérateur de particules électromagnétiques de haute fréquence mis au point en 1929 par Ernest Orlando Lawrence (Etats-Unis). Le principe du cyclotron est d'utiliser l'action combinée d'un champ magnétique et d'un champ électrique pour délivrer un faisceau de particules accélérées. Ces particules électriquement chargées (protons, deutons), sont introduites au sein d'une enceinte où règne un vide très poussé. Elles décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'aux bords tandis que leur vitesse s'accroît. Figure A15.

Les particules parcourent plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur puis projetées à très grande vitesse sur une cible située à quelques mètres. Il se produit alors des transmutations avec production d'isotopes radioactifs et des désintégrations d'atomes, lesquels retrouvent un état stable en émettant un rayonnement.

L'atome radioactif obtenu est ensuite incorporé dans une molécule choisie en fonction de ses capacités à marquer un paramètre biologique donné. La courte durée de vie des isotopes produits impose que le cyclotron, le laboratoire de radiochimie et l'appareillage d'imagerie se situent à proximité. Figure A16. Pour être utilisable en médecine l'isotope doit remplir certaines conditions :

- délivrer une radiation la plus faible possible,
- avoir une durée de vie dans l'organisme courte mais suffisante pour permettre une observation physiologique,

- émettre un rayonnement qui présente le plus d'innocuité possible et soit décelable à l'extérieur du corps.

Le rayonnement gamma, qui par nature interagit peu avec la matière, est le rayonnement le plus utilisé en médecine nucléaire. Figure A17. On utilise donc des isotopes émetteurs de positons qui donnent naissance à l'émission de photons gamma.

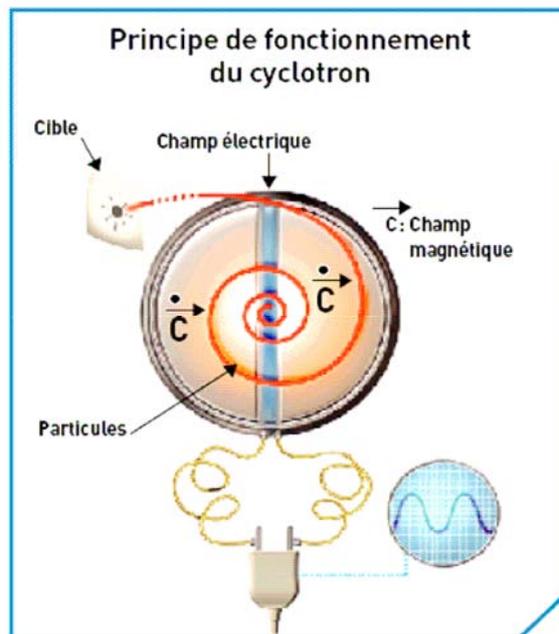


FIG. A15 – Schéma du principe de fonctionnement d'un cyclotron. (d'après cea)

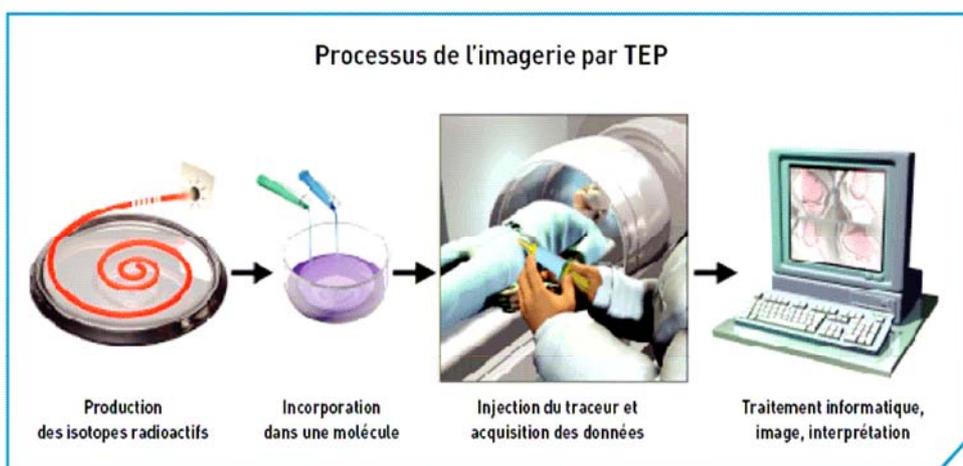


FIG. A16 – Processus de l'imagerie par TEP. Plusieurs étapes se succèdent depuis la production par le cyclotron d'isotopes radioactifs. Puis l'incorporation de l'isotope dans une molécule dans notre cas analogue au glucose. Injection du produit au patient puis réalisation de l'examen TEP. Dernière étape : traitement des données. (d'après cea)

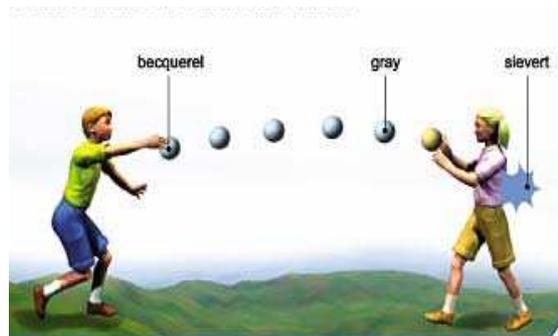


FIG. A17 – Symbolisation de la relation entre les trois unités de mesure de la radioactivité. : un petit garçon lance une balle en direction de sa camarade. Le nombre de balles envoyées peut se comparer au becquerel (nombre de désintégrations par seconde) ; le nombre d'objets reçus par la camarade , au gray (dose absorbée ; les marques laissées sur son corps selon la nature des balles, lourdes ou légères, au sievert (effet produit). (d'après cea)

1.4.2. Les émetteurs de positons du TEP

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie fonctionnelle quantitative avec une résolution spatiale de 7 mm à 5 mm pour les meilleurs appareils. Elle permet de mesurer in vivo et de manière non traumatique la distribution volumique au sein des organes d'un paramètre physiologique [DED02].

Le principe fondamental du TEP est la détection simultanée de deux photons d'annihilation du positon qui s'échappent du sujet.

On distingue différents isotopes émetteurs de positons, leur classification et utilisation dépend de leur demie-vie (ou période) radioactive. L'isotope le plus utilisé est le fluor 18 (^{18}F), qui a une durée de vie de 120 minutes. Le ^{18}F FDG

(fluorodeoxyglucose), qui est un analogue du glucose, est l'une des molécules les plus employées dans les centres TEP. Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de l'isotope émetteur de positons : le fluor 18 (^{18}F)

Isotope	^{18}F
Energie cinétique maximale des β^+ (MeV)	0.63
Energie cinétique la plus probable des β^+ (MeV)	0.25
Libre parcours maximal dans l'eau (mm)	2.3
Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	0.6
Période des radioéléments (min)	109.8

Les émetteurs de positons sont caractérisés par un excès de charges positives dans leurs noyaux. Ils se désintègrent vers un état stable, par une transformation d'un proton en un neutron qui conduit à l'émission d'un neutrino et d'un positon, Figure A18. Le positon est de masse égale à un électron, mais est de charge opposée. Une fois émis, le positon parcourt une certaine distance dans les tissus, selon les caractéristiques physiques de l'isotope émetteur. C'est dans ces tissus qu'il perd toute son énergie cinétique. Lorsque le positon est enfin au repos, il interagit avec un électron du milieu en s'annihilant et lors de cette réaction, la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV, émis dans des directions opposées, Figure A18.

Le principe de base de l'imagerie TEP est la détection simultanée des deux photons pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. L'information mesurée correspond donc au lieu d'annihilation et non à celui de l'émission β^+ . La distance entre ces deux points s'appelle le « libre parcours moyen » du positon et est déterminée par l'énergie d'émission des positons, et constitue une limite en terme de résolution spatiale ; autre

limite en terme de résolution spatiale : la non-colinéarité des deux photons de 511 keV, résultant de l'annihilation d'un positon qui n'a pas complètement perdu son énergie cinétique. Ce défaut, représenté par l'angle α sur la Figure A18 peut être de l'ordre de 0.5° . Cette limite intrinsèque en terme de résolution spatiale est pour le ^{18}F inférieure au millimètre.

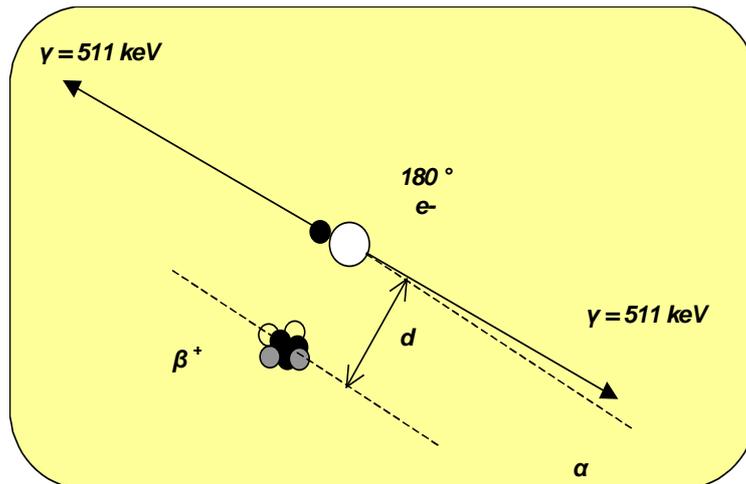


FIG. A18 – Désintégration du positon et réaction d'annihilation. D'après [DED02]. Une fois émis, le positon (β^+) parcourt quelques millimètres (d) dans les tissus, durant lesquels il perd toute son énergie cinétique.

La formation d'images d'un paramètre physiologique est utilisée pour fabriquer une cartographie tridimensionnelle des organes liés à un paramètre physiologique comme le métabolisme du glucose.

1.4.3. Le détecteur TEP

Un TEP est constitué d'une série de couronnes de détecteurs élémentaires disposés en anneau autour du patient Figure A19. Chaque détecteur est constitué d'un cristal scintillateur et d'un photomultiplicateur qui détecte les photons gamma. C'est un circuit électronique, aussi nommé circuit de coïncidence qui permet de localiser la zone d'annihilation. Cette information est ensuite positionnée dans une matrice qui contient

l'ensemble des éléments de projection d'une coupe de l'objet. Les images sont ensuite obtenues par reconstruction tomographique.

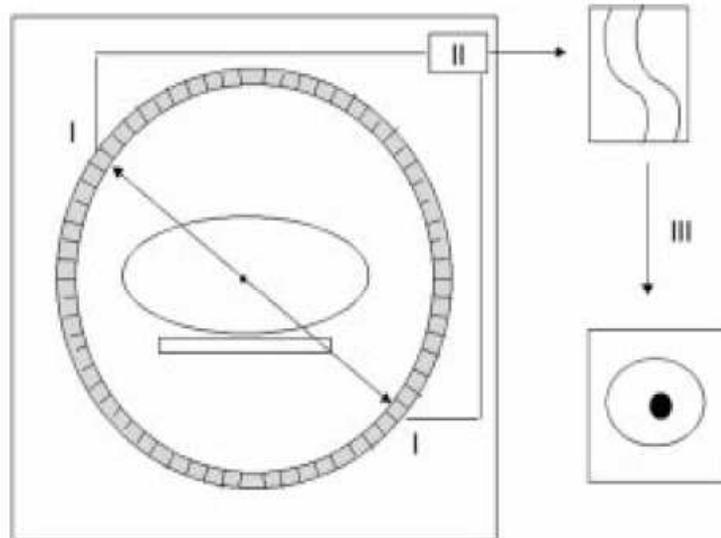


FIG. A19 – Etapes de formation d'une image par TEP : la formation de l'image résulte de la détection de 2 photons γ de 511 keV émis lors de la réaction d'annihilation. (I) Des détecteurs élémentaires sont répartis en anneau autour du patient. (II) Le circuit électronique accepte la coïncidence si les 2 événements arrivent dans une fenêtre temporelle de 10 ns. (III) Reconstruction des données permettant d'obtenir l'image de la distribution radioactive au sein du patient. [DED02]

L'électronique de détection est basée sur deux critères :

- une fenêtre temporelle de 6 à 15 ns,
- et une fenêtre d'énergie.

Le système mesure les coïncidences vraies, correspondant à la détection de deux photons provenant d'une annihilation vraie.

Les photons entrant dans la chaîne de détection sont analysés individuellement. Les photons interagissent avec les électrons du cristal en cédant leur énergie soit en totalité par effet photoélectrique, soit en partie par effet Compton. Les électrons vont alors exciter d'autres électrons du réseau cristallin et générer des mécanismes de scintillation. L'énergie lumineuse ainsi créée est proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal,

une photocathode convertit l'énergie lumineuse en électrons ; ceux-ci sont accélérés et focalisés sur la première dynode où le nombre d'électrons est multiplié par le facteur d'émission secondaire. Le signal en sortie du photomultiplicateur fournit une impulsion électrique mesurable dont l'intégrale est proportionnelle à l'énergie du photon déposée par le cristal.

1.4.4. Mode d'acquisition et reconstruction tomographique

Différentes méthodes de reconstruction peuvent être utilisées 2D ou 3D. Le grand principe utilisé par les appareillage TEP est la reconstruction itérative. L'algorithme le plus utilisé en TEP est dérivé des méthodes EM (expectation maximization) accélérées par le principe des sous-ensembles ordonnés (ordered subset), ce qui correspond au sigle OSEM [MAR05]. Les reconstructions itératives permettent d'éliminer les artefacts en étoile autour des structures hyperfixantes. Le mode d'acquisition 3D, par rapport au mode 2D, entraîne une augmentation importante de la sensibilité du système qui permet une diminution des activités injectées et/ou une réduction de la durée des examens.

1.4.5. Mise en œuvre de la quantification des traceurs du TEP

La connaissance précise de la quantité de traceur fixée par les différentes lésions doit permettre de fournir des indications quantitatives sur la fonction étudiée. Des problèmes pratiques liés à la quantification peuvent être répartis en deux catégories :

- exactitude de la mesure de la concentration radioactive qui suppose la correction des différents phénomènes physiques afin d'obtenir une information réellement représentative de la distribution du traceur.
- La corrélation entre le niveau de la fixation et la quantification d'une fonction biologique comme par exemple l'inflammation.

Les fixations sont le plus couramment exprimées en standardized uptake value (SUV) qui constitue l'index quantitatif le plus largement utilisé en pratique clinique.

Son calcul s'effectue par le rapport entre la fixation du traceur et la dilution homogène du traceur dans le volume du patient selon la formule suivante :

$$SUV = \frac{\text{Fixation (Bq/mL)}}{\text{activité (Bq)/volume (mL)}}$$

La fixation, exprimée en Bq/mL, correspond à l'image quantifiée de manière absolue,

L'activité (en dénominateur) correspond à l'activité au moment de la mesure et au volume du patient. Pour simplifier, le volume du patient est remplacé par son poids en supposant une densité moyenne de 1.

La possibilité de mesurer la valeur SUV d'une lésion permet de disposer d'une information quantitative qui peut être utilisée pour :

- comparer l'intensité de la fixation par rapport à une population de patients,
- évaluer la réponse thérapeutique.

La préparation du patient ainsi que les conditions de réalisation de l'examen conditionnent la distribution du traceur au sein de l'organisme. Figure A20. Elles peuvent donc influencer sur la signification des valeurs de SUV. Le délai de 60 à 90 minutes entre l'injection et le début de l'acquisition résulte d'un compromis entre le temps nécessaire pour atteindre le plateau de fixation pour des lésions vasculaires pariétales, et la décroissance du traceur.

La glycémie est un autre facteur qui influence directement la fixation du FDG, et donc les valeurs SUV. Si la glycémie est trop élevée, on a une rétention plus faible du FDG dans les tissus. Pour s'affranchir de ces problèmes, le patient non diabétique doit être à jeun depuis 6 heures au moins.

Il existe une fixation différentielle du ¹⁸F-FDG au sein de l'organisme (entre tissus mou et tissus adipeux).

D'autres normalisations ont été proposées, en se basant par exemple sur la masse maigre du patient :

$$SUV_{poids} = \frac{\text{Fixation(Bq/mL)}}{\text{activité(Bq)/Masse maigre(kg)}}$$

la masse maigre est évaluée par les formules suivantes :

$$\text{femme (kg)} = 1.07P - 148 (P/h)^2$$

$$\text{homme (kg)} = 1.10P - 120(P/h)^2$$

D'autres méthodes de mesure de la distribution du traceur au sein de l'organisme sont utilisées dans la pratique courante :

- la mesure de la SUV en fonction de la surface corporelle :

$$SUV = \frac{\text{Fixation (Bq/mL)}}{\text{activité (Bq)/X}} = \frac{\text{activité moyenne du voxel dans la ROI (MBq/mL)}}{\text{activité injectée (MBq)/X}}$$

où X est soit le poids du patient (en grammes), soit la masse maigre du patient , comme vu ci-dessus (grammes), soit la surface corporelle (cm²).

- La mesure du TBR (Tissue to Background Ratio) ou VBR (Vessel wall to Blood Ratio) dans le cas des vaisseaux sanguins

On divise la SUV par l'activité sanguine moyenne estimée au niveau de la veine cave inférieure ou de la veine jugulaire et on obtient les valeurs de TBR (Tissue to Background Ratio), valeurs relatives de l'activité de la lésion par rapport à l'activité sanguine de base, encore appelée VBR.

$$VBR = \frac{\text{valeur moyenne du voxel dans la ROI (MBq/ml)}}{\text{valeur moyenne du voxel au niveau de la ROI de la veine jugulaire (MBq/ml)}}$$

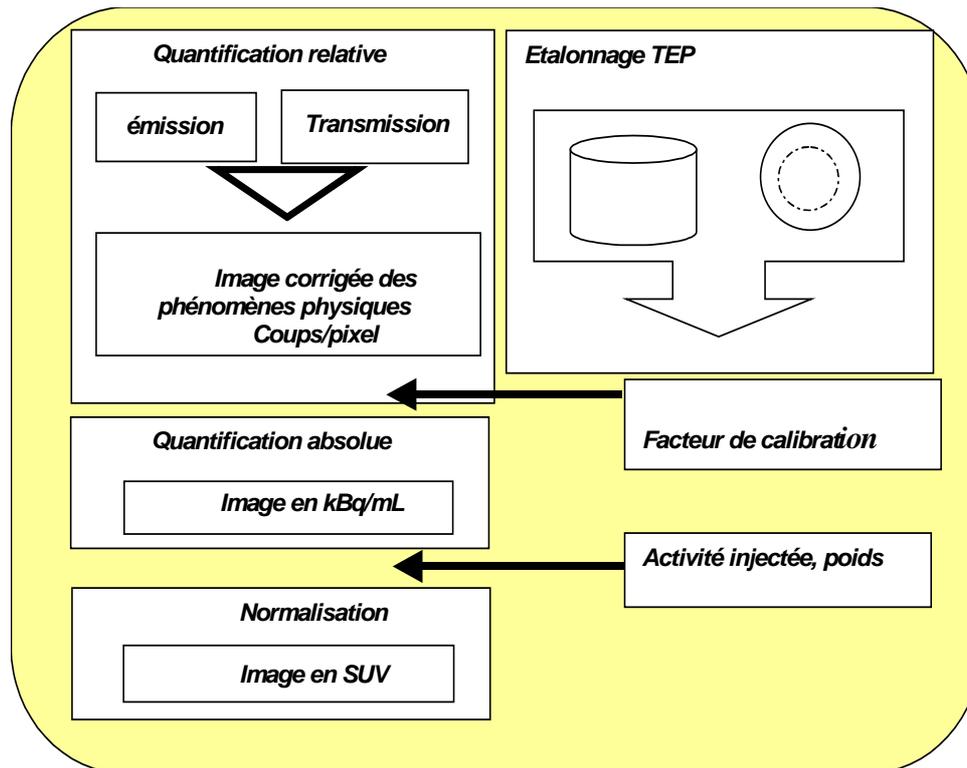


FIG. A20 – Organigramme représentant les différentes étapes pour obtenir une image calibrée en SUV. (I) Correction des phénomènes physiques pour obtenir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient. (II) Etalonnage de la caméra TEP au moyen d'un cylindre (correspondance nombre de coups mesurés par pixel et concentration radioactive). (III) Image en kBq/mL. (IV) Normalisation donnant les SUV.

1.5. Evaluation des calcifications par scanner

1.5.1. Principes de calibration du scanner

Une méthode de standardisation de la mesure de la quantité de calcifications a été développée de manière multi institutionnelle, afin de convenir aux radiologues, médecins nucléaires et aux industries. Il s'agit de la standardisation de la mesure des calcifications coronaires, qui, par extension, est appliquée à l'aorte thoracique. [MCC07]

Un fantôme est réalisé dans ce but; constitué de deux parties : une partie représentant le thorax (même propriétés d'atténuation et de densité que les tissus cardiaques et pulmonaires) et une seconde partie où se trouve l'insert de calibration. Le calcium utilisé dans la constitution de l'insert est de l'hydroxyapatite de calcium. L'insert contient 9 petits cylindres d'hydroxyapatite de calcium qui varient en taille et en densité de calcium, et deux larges cylindres de calibration, l'un contenant de l'eau et l'autre composé de 200 g.cm^{-3} d'hydroxyapatite de calcium. Figure A21.

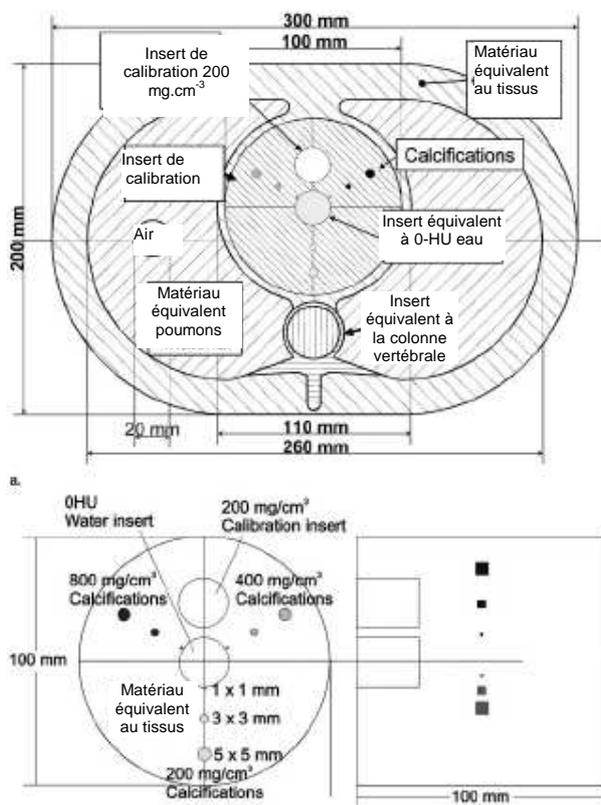


FIG. A21 – (a) Diagramme de la coupe frontale du fantôme de thorax humain comprenant l'insert de calibration. (b) Diagrammes des vues frontales gauche et droite de l'insert de calibration, avec les 9 petits cylindres calcifiées de densité différente et tailles différentes et les deux plus larges inserts cylindriques (0-UH eau et hydroxyapatite de calcium à 200 mg.cm^{-3}).

Les valeurs mesurées des différents cylindres de calcium dépendent des paramètres d'acquisition du scanner et des caractéristiques du scanner en particulier du spectre de rayons x et de l'épaisseur de section étudiée.

La procédure de calibration, durant laquelle les valeurs connues sont comparées aux valeurs mesurées, est utilisée de manière à établir des paramètres de calibration et d'améliorer la qualité de la mesure quantitative des calcifications.

1.5.2. Méthodes de quantification du calcium

1.5.2.1. Score d'Agatston

La méthode la plus connue est le score d'Agatston, introduit en 1990 [AGA90]. Le score calcique est déterminé par scanner hélicoïdal multi coupes, qui permet d'effectuer des coupes fines, jusqu'à 1 mm d'épaisseur, avec une durée d'acquisition des images particulièrement brève. La vitesse de rotation de l'ensemble du statif (tube+détecteur) atteint 0.5 secondes pour 360° et 4 coupes de 1 mm sont réalisées à chaque rotation avec un déplacement du lit de 2 mm par tour. Ainsi la durée de l'examen est de deux minutes. Une synchronisation cardiaque rétrospective permet la reconstruction des images en télé diastole. Toute zone dont la densité est supérieure à 130 unités Hounsfield est de nature calcique.

Le score pour chaque artère est nommé le score calcique total (TCS), il est calculé en réalisant la somme des valeurs de scoring de calcifications de chaque région d'intérêt (CS_i).

$$TCS = \sum_{all\ ROIs} CS_i$$

1.5.2.2. Score de volume calcique

Ce score est très populaire, c'est d'ailleurs celui que nous utilisons dans notre étude sur l'inflammation aortique.

Il serait plus reproductible que le score d'Agatston. Le score en volume représente le volume de calcifications (V). Il est calculé comme le nombre de voxels (N_{vox}) dans le volume calcifié multiplié par le volume d'un voxel (V_{vox}) :

$$V = N_{vox} \cdot V_{vox}$$

L'approche usuelle pour déterminer quelles sont les voxels qui contiennent du calcium est d'utiliser tous les voxels qui ont une valeur d'atténuation au-dessus d'une certaine valeur seuil de, classiquement, 130 HU.

1.6. Les projets (intérêt médical, problématique scientifique)

Nous disposons donc d'outils d'imagerie évolués, complexes, qui, au moyen de logiciels permettent d'obtenir des informations complémentaires sur la rigidité artérielle par rapport à des outils de d'utilisation « simple » et validés par des conférences de consensus.

Dans ce contexte, le premier travail réalisé consiste, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, à démontrer la fiabilité des capteurs externes (tonomètre d'aplanation et mécanotransducteur), utilisés en pratique courante, dans une situation « morphologique » difficile qu'est l'obésité.

Nous l'avons vu dans cette première partie, l'IRM est un imageur complexe utilisant les propriétés des ondes RF sur les protons du corps humain afin de reconstruire des séquences « ciné » du flux pulsé aortique [BOL98]. Différentes méthode de mesure de la vélocité d'onde de pouls peuvent être envisagée avec l'IRM, nous avons fait le choix d'utiliser la superposition de la partie ascendante de la phase systolique précoce à différents sites de l'aorte thoracique à l'aide d'un logiciel de conception original (IRM analyzer). Ces valeurs de VOP moyennées seront comparées aux valeurs de VOP obtenues par les capteurs externes (Pulsepen et CompliorII), eux-mêmes étant comparés entre eux étant donné la population ciblée (obésité abdominale isolée).

Le second travail, dans un esprit de développement d'outils utiles à l'analyse de phénomènes « physiopathologiques » intervenant dans la genèse de la rigidité artérielle, concerne l'évaluation de l'inflammation par des images fusionnées de TEP et scanner en utilisant comme marqueur le ^{18}F -FDG.

Ces mesures d'inflammation seront comparées aux valeurs de VOP mesurées par tonomètre d'aplanation (Pulsepen) afin d'établir une relation entre l'inflammation constatée sur le plan macroscopique (fixation du 18 F FDG sur les macrophages) et les relations qui ont été auparavant décrites par de nombreuses études liant rigidité et marqueurs biologiques de l'inflammation.

**2. Partie B MESURES DE LA RIGIDITE ARTERIELLE PAR
TONOMETRE ET IRM SUR UNE POPULATION DE
PATIENTS OBESES**

2.1.Introduction

Comme je l'ai précisé dans l'introduction générale, cette partie a fait l'objet d'une publication internationale [JOL1-09] jointe en annexe. J'ai fait le choix de présenter, à la fois le contexte scientifique général et l'état des connaissances actuelles dans ce domaine, avant d'aborder les résultats de l'étude. Des compléments d'informations, non cités dans l'article, sont également exposés dans la partie des résultats de l'étude.

La perte de distensibilité des gros troncs aortiques est une traduction de l'augmentation de la rigidité qui est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Le « gold standard » actuel d'évaluation de la rigidité artérielle est la mesure de la vélocité d'onde de pouls carotido-fémorale (VOP) [LAU06] [MAC02] [MAN07]. Cette mesure de la VOP se réalise donc entre l'artère carotide droite commune et l'artère fémorale droite.

$$VOP = \frac{\Delta dist}{\Delta t}$$

Δt ou temps de transit est mesuré entre les deux pieds des ondes (selon l'instrument de mesure envisagé : ondes de pression, ondes de distension ou ondes doppler). La distance ($\Delta dist$), quant à elle, est évaluée par la mesure en surface entre les deux points considérés.

Certaines situations cliniques, comme l'obésité, peuvent rendre difficile la mesure de la VOP. En effet, la méthode la plus couramment employée est l'utilisation de capteurs positionnés sur la carotide commune et l'artère fémorale, on comprend aisément les difficultés qui seront rencontrées par l'opérateur face à un patient avec un plastron abdominal [VAN02]: d'une part la qualité du signal mesuré pourra être altérée, d'autre part la mesure de la distance nécessaire au calcul de la VOP sera gênée [DAV03].

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire par contraste de phase (IRM PC ciné) est une nouvelle méthode qui permet de mesurer la VOP. L'IRM est une méthode fiable, grâce à laquelle on peut mesurer la distance intra aortique, mais également mesurer, à l'aide de logiciels dédiés, la vitesse du flux intra aortique (grâce aux acquisitions en séquence ciné écho de gradient, comme nous l'avons vu dans la partie

A), les surfaces aortiques en systole et télédiastole conduisant aux calcul de la distensibilité, compliance, index de rigidité, module élastique aortiques (ceci grâce aux acquisition en imagerie morphologique) [FIE08]. On sait que la rigidité aortique est un marqueur indépendant du risque cardiovasculaire [BEN1-02] [BEN2-02] [VAN01].

Il est important d'insister sur le fait que la mesure de la rigidité artérielle est d'intérêt chez des patients obèses afin de valider les techniques de mesure [WILD03]. Les mécanismes physiopathologiques liant l'adiposité abdominale à la rigidification des gros troncs artériels, et ceci particulièrement chez le sujet âgé, sont mal connus. Il est possible qu'ils soient liés au travers de l'insulinorésistance, bien que l'on en ai pas la preuve [STE08] [SAF1-06] [SAF3-06] [CZE05]. Toutes les études concernant cette interaction seront donc inévitablement soumises à ces considérations métrologiques.

2.2.Contexte du travail

2.2.1. Les difficultés rencontrées lors de la mesure par capteurs externes

Les dernières conférences de consensus ont établi la nécessité de proposer une standardisation de la mesure de la vitesse d'onde de pouls.

Parmi ces conditions, d'après la Task Force III, [VAN02] le sujet doit rester au repos au moins pendant 10 minutes dans une salle calme. Celui-ci ne doit avoir consommé ni nourriture, ni drogue, ni alcool, ne doit pas avoir fumé ou bu de la caféine avant les mesures. Des mesures répétées doivent être réalisées de manière optimale par le même manipulateur.

Il est bien précisé, que la mesure de la rigidité artérielle locale ou régionale chez les patients obèses est difficile et souvent irréalisable selon les sites d'acquisition en ce qui concerne l'enregistrement du signal par les capteurs.

Dans la conférence de consensus de 2006 [LAU06] le problème de la validité de la mesure de la distance est bien mis en évidence. En effet, il existe plusieurs méthode d'évaluation de la distance $\Delta dist$. Toutes les méthodes sont des approximations et leur différence absolue, sur le plan statistique, dans de nombreuses études, sont peu

importantes et considérées comme non significatives. Cependant, l'obésité abdominale, surtout chez les hommes, et les fortes poitrines chez les femmes sont des situations où la mesure de la distance peut être faussée, augmentée de manière inappropriée. Figure B1.

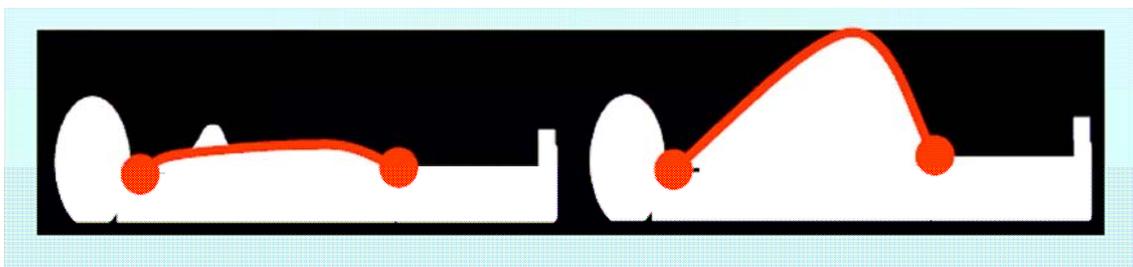


FIG. B1 – Problématique de la mesure de la distance pour le calcul de VOP chez le patient présentant une obésité abdominale. On constate bien l'exagération de la mesure de la distance en cas d'obésité abdominale (en cas d'utilisation d'un mètre ruban). Ceci peut être évité si l'on utilise une toise qui permet d'éviter de suivre les lignes du corps.

2.2.2. La mesure des propriétés élastiques de l'aorte par IRM

Pour l'instant, la Task Force III ne reconnaît comme mesure validée de la rigidité par IRM que les données obtenues en compliance et en distensibilité (des données obtenues par imagerie morphologique avec gating ECG), et non pas les données obtenues par imagerie de phase avec mesure des flux intra aortiques. [VAN02]. Or, distensibilité et compliance nécessitent la mesure de la pression pulsée, celle-ci peut être la pression pulsée périphérique ou mieux centrale. Les brassards utilisés devront donc être adaptés en cas d'obésité, et en cas d'évaluation de la pression centrale, un autre système de mesure devra être utilisé (tonomètre ou mesure de pression centrale invasive).

Dans le domaine de l'IRM, une fois les contraintes techniques franchies (due aux mouvements respiratoires ou aux apnées, aux gating sur l'ECG, à l'utilisation de multiples gradients et reconstruction d'image...) les méthodes de mesure de la rigidité aortique sont multiples.

L'équipe de Vulliémoz et al. [VUL02] a comparé 3 méthodes différentes de mesure de la compliance aortique chez 13 patients de 26 à 48 ans sans maladies cardiovasculaires.

a)- *La première méthode, nommée méthode QA est une méthode de mesure de la VOP et de la compliance à partir du flux systolique initial et de la surface aortique (VOP_{QA})*

Cette méthode est basée sur certains pré requis d'importance :

-durant la phase systolique précoce, on considère que l'onde de flux n'est pas soumise à l'effet des ondes réfléchies (en considérant que celles-ci mettent un temps fini pour aller des artères périphériques à l'aorte)

- on établit donc le postulat que l'onde précoce de systole est libre de toute onde de réflexion et est unidirectionnelle.

Pour des ondes unidirectionnelles, le rapport entre la variation de pression (ΔP) et la variation du flux (ΔQ) est égale à l'impédance Z_c :

$$Z_c = \frac{\Delta P}{\Delta Q}$$

Par définition, la compliance locale C_A est donnée par la formule suivante :

$$C_A = \frac{\Delta A}{\Delta P}$$

où ΔA est la variation cross-sectionnelle de l'aire de l'aorte et ΔP la variation de pression (PAS-PAD).

Z_c , l'impédance, est liée à la compliance par la formule suivante:

$$Z_c = \sqrt{\left(\frac{\rho}{A} \cdot \frac{1}{C_A}\right)}$$

ρ est la densité sanguine

A est l'aire cross-sectionnelle de l'aorte en télédiastole. Si l'on élimine ΔP des expressions ci-dessus, on obtient l'expression suivante pour C_A :

$$C_A = \left(\frac{\Delta A}{\Delta Q} \right)^2 \cdot \frac{A}{\rho}$$

C_A est lié directement à la formule de la VOP par la relation suivante (VOP_{QA}):

$$VOP_{QA} = \sqrt{\left(\frac{A}{\rho} \cdot \frac{1}{C_A} \right)}$$

On obtient finalement :

$$VOP_{QA} = \frac{\Delta Q}{\Delta A}$$

b)- La seconde méthode est le calcul de la VOP en utilisant la méthode du temps de transit ou méthode « foot to foot » :

Vulliémoz calcule cette VOP, nommée VOP_{TT} sur une courte distance, mesurée au niveau de l'arche aortique (de l'ordre d'une quinzaine de cm).

On a donc classiquement :

$$VOP_{TT} = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

Conditions de validité : fluide incompressible et mur artériel non visqueux ; il s'agit la donc aussi d'une approximation.

c)- La troisième méthode est la mesure de la VOP et de la compliance grâce à la mesure de la pression artérielle périphérique brachiale : (VOP_{BR}).

Il s'agit de la méthode la plus simple, qui consiste à déterminer la valeur de la compliance par le rapport entre la variation de surface de l'aorte aux différents temps du cycle cardiaque et la pression pulsée centrale (PP_P). Mais comme nous l'avons dit précédemment, la mesure de la PP_C nécessite soit une évaluation par tonomètre soit une évaluation invasive ; dans cette étude le choix a donc porté sur la PP_P .

$$C_{BR} = \frac{\Delta A}{PP_P} \text{ et } VOP_{BR} = \sqrt{\left(\frac{A}{\rho} \cdot \frac{1}{C_P}\right)}$$

La comparaison entre les trois types de VOP sur cette petite population retrouvait des valeurs moyennes pour VOP_{QA} à $4.9 \text{ m.s}^{-1}(\pm 1.1)$, VOP_{TT} à $4.4 \text{ m.s}^{-1} (\pm 0.9)$, et VOP_{BR} à $4.9 \text{ m.s}^{-1}(1.4)$.

Les valeurs de VOP_{QA} et TT par test de Student n'étaient pas différentes statistiquement.

La conclusion de l'étude, réalisée toutefois sur un très petit effectif, était de préférer les deux premières méthodes, comparables.

d)- Une autre méthode d'évaluation de la VOP par IRM est l'utilisation du « profil spatial de la vitesse de flux » le long de l'axe de l'aorte.

Cette méthode a été développée par l'équipe de Yu et al. en 2006 [YU06]. Elle consiste à effectuer les mesures de vitesse sur l'aorte thoracique sur des segments consécutifs de 10 mm. Les vitesses sur chaque segment sont calculées sur des sections perpendiculaires à l'aorte, Figure B2.

En moyennant les valeurs de vitesse sur chaque segment, on obtient un profil des vitesses dans un espace Oxyz, avec en x la distance le long de l'aorte thoracique, en y le temps en ms et en z la vitesse de l'onde de flux. Figure B3a.

Sur ces profils de vitesse d'onde de flux, on identifie deux phases : la phase présystolique (dernière Figure B4) en noir, et la phase systolique initiale (en gris sur la figure B4 ou protosystolique) qui est définie comme la période pour obtenir 50 % de la vitesse à partir d'un seuil fixé. Ce seuil est défini comme 1 déviation standard de plus que la moyenne axiale de la vitesse en télédiastole.

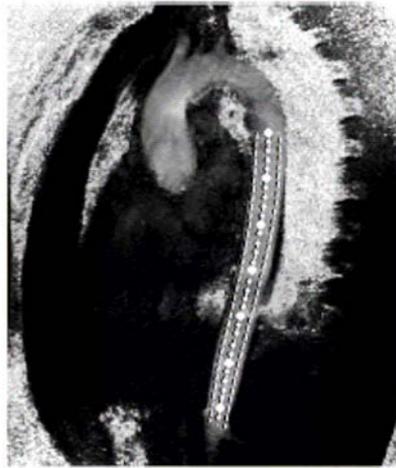


FIG. B2 – Coupe sagittale de l’aorte thoracique montrant les différents segments d’analyse de la propagation de l’onde de pouls (mesure tous les 10 mm), il s’agit d’une mesure axiale indiquée par les points blancs. Extrait de [YU06].

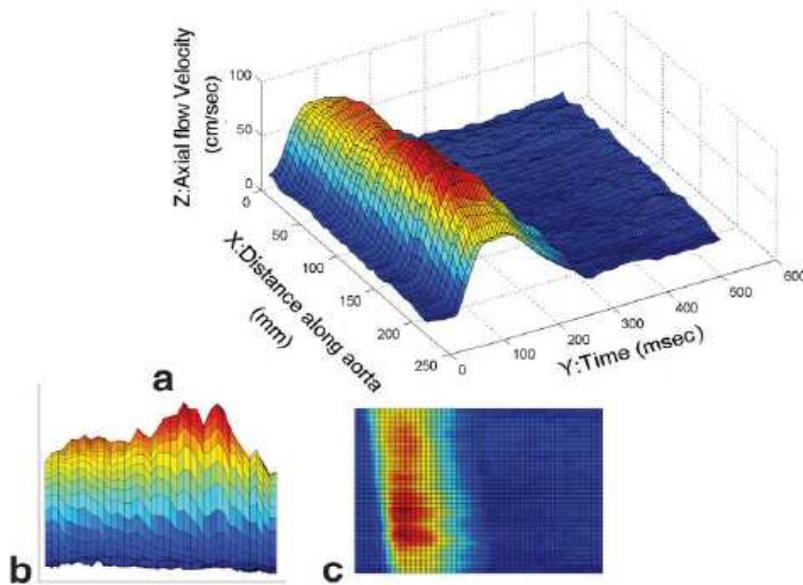


FIG. B3 – a Coordonnées spatiale (axe X) et temporelles (axe Y) donnant le profil axial de vitesses mesurées sur l’aorte thoracique descendante. b. dans le plan X-Z, profil des vitesses axiales à différents temps. Sur cette vue, la propagation du signal s’effectue depuis la partie proximale à gauche à la partie distale de l’aorte à droite. c. dans le plan X-Y : propagation des

contours d'iso vitesse depuis la partie proximale de l'aorte en phase proto systolique jusqu'en phase télésystole. Extrait de [YU06].

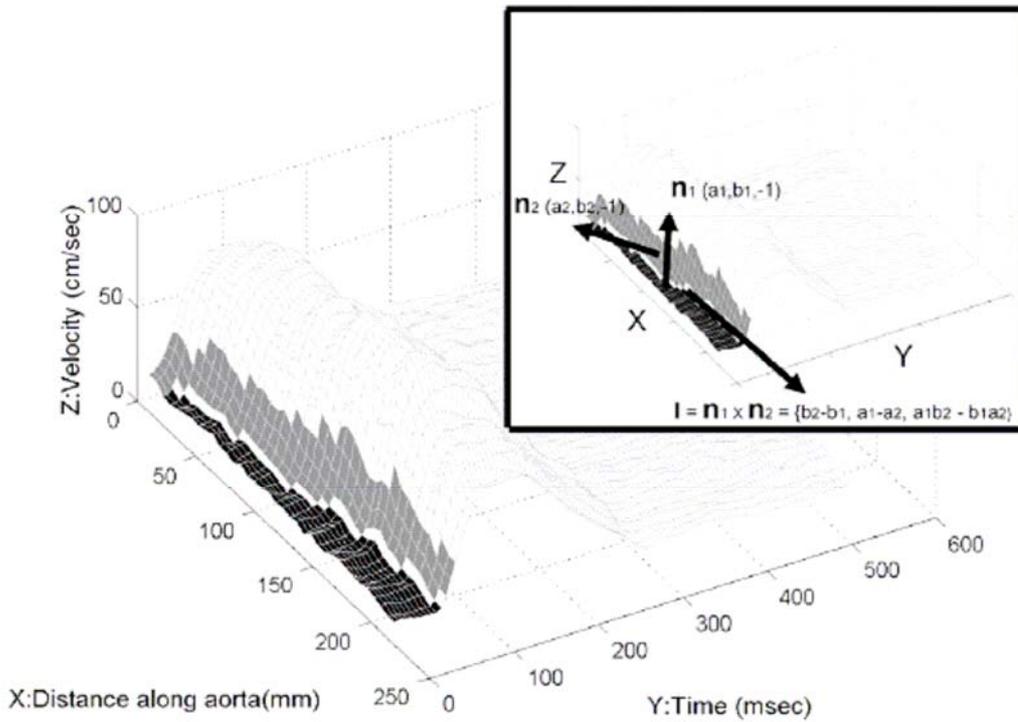


FIG. B4 – La VOP est déterminée à l'aide d'une ligne (blanche) séparant la phase présystolique (en noir) de la phase protosystolique (systolique précoce= en gris). On voit dans l'encart la représentation de des 2 vecteurs n_1 et n_2 servant au calcul du vecteur I de vitesse d'onde de pouls (loi du bonhomme ampère ou du « tire-bouchon »). Extrait de [YU06].

On peut voir en blanc sur la figure le ligne de seuils séparant les deux phases présystolique et systolique précoce (=protosystolique).

Les profils pré systoliques et systoliques précoces étaient traduits en deux équations :

$$V_1 = a_1 \cdot x(\text{distance}) + b_1 \cdot y(\text{temps}) + c_1$$

$$V_2 = a_2 \cdot x(\text{distance}) + b_2 \cdot y(\text{temps}) + c_2$$

On peut démontrer que $n_1=(a_1,b_1,-1)$ et $n_2=(a_2,b_2,-1)$ sont deux vecteurs perpendiculaires au plan définis par nos deux précédentes équations. On peut démontrer que les deux vecteurs n_1 et n_2 sont normaux à 2 plans perpendiculaires. Figure B4 (encart).

Si on considère un vecteur I comme étant le produit vectoriel de $n_1 \times n_2$, il sera orienté dans la direction perpendiculaire aux deux vecteurs initiaux (règle du « tire-bouchon » en électromagnétisme) ; ce vecteur est dans le sens de déplacement de la VOP. Le calcul de cette dernière est obtenu par les formules suivantes :

$$u=b_2-b_1$$

$$v=a_1-a_2$$

$$w=a_1b_2-b_1a_2 \quad (\text{calcul du produit vectoriel})$$

$$\text{La VOP est donnée par } VOP = \frac{u}{v}$$

2.2.3. Comparaison VOP mesurée par tonométrie et VOP mesurée par IRM

La seule étude dont nous disposons comparant des valeurs de VOP obtenues par capteur externe à des valeurs de VOP obtenues par IRM est celle conduite par Rogers et al [ROG01].

Le tonomètre choisi est la sonde Millar SP-301 (Millar Instruments, Houston, Texas). La méthode IRM utilisée pour mesurer la VOP est la méthode « foot to foot » décrite ci-dessus.

La différence réside dans la qualité des courbes obtenues avec méthode des moindres carrés et normalisation des courbes pour superposition et calcul du délai temporel (les paramètres d'acquisition d'imagerie étant par ailleurs peu différents entre

les deux études). Chez ces patients, qui ne présentent ni facteurs de risque cardiovasculaire ni maladies cardiovasculaires, la encore les VOP moyennes obtenues par IRM sur l'aorte thoracique totale ($7.9 \pm 2.3 \text{ m.s}^{-1}$) étaient comparées statistiquement aux valeurs de VOP moyennes obtenues par tonomètre ($7.6 \pm 2.4 \text{ m.s}^{-1}$) et la différence n'était pas significative ($p=0.380$).

2.3. Matériel et méthode

Nous avons recruté de manière prospective au centre CIC (Centre d'Investigation Clinique) de Nancy 32 patients volontaires consécutifs présentant une obésité abdominale isolée. Les patients ont bien entendu donné leur consentement éclairé et le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique local.

Parmi ces 32 patients il y avait 18 hommes et 14 femmes d'âge moyen 55.70 ± 5.14 ans.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

Une obésité abdominale définie par un tour de taille au dessus de 102 cm pour les hommes et 88 cm pour les femmes (tour de taille considéré comme reflétant un haut risque de maladies cardiovasculaires) [POI06], les patients devaient être en rythme sinusal (l'un des paramètres fondamentaux de l'acquisition du signal IRM est sa synchronisation avec le signal d'électrocardiogramme (ECG) ; ce qui est aussi l'une des limites de l'acquisition de la VOP par détecteur transcutané), et avoir, bien entendu, signé le consentement éclairé.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants :

- une obésité sévère définie par un index de masse corporelle $> 35 \text{ kg.m}^2$,
- une hypertension artérielle définie par une pression artérielle $> 160/90 \text{ mmHg}$,
- des antécédents de dyslipidémie traitée ou non,
- la présence d'un diabète sucré,

- des antécédents de maladie cardio-vasculaire,
- de maladie inflammatoire aiguë ou chronique,
- une insuffisance rénale ou pulmonaire,
- et bien sûr de contre indication à l'IRM (par exemple le port d'un pace maker, ou claustrophobie importante).

Tous les patients arrivaient à jeun au centre d'imagerie médicale, ils bénéficiaient de la réalisation de l'IRM par contraste de phase puis des mesures hémodynamiques et de VOP.

2.3.1. Méthode IRM

L'examen IRM est réalisé sur un aimant de 1.5 Teslas (Signa Excite, GE Medical Systems) avec une antenne cardiaque 8 canaux, l'amplitude maximale du gradient est de 33 mT.m⁻¹ le patient étant en décubitus dorsal. Le patient est équipé d'électrodes ECG pour la synchronisation des acquisitions IRM et d'un brassard pour la mesure automatisée de la pression artérielle brachiale. La durée de l'examen est de 40 minutes. La procédure d'examen comprend:

- 1)- l'installation du patient et l'acquisition des images initiales de repérage sur 3 plans comprenant l'aorte ascendante, l'arche aortique et l'aorte thoracique descendante (séquence FIESTA [écho de gradient rapide avec gradients équilibrés dans les 3 axes], GE Medical Systems)(durée = 10 min),
- 2)- une mesure du débit cardiaque par une séquence de contraste de phase appliquée à la portion médiane de l'aorte ascendante (durée = 5 min),
- 3)- une mesure de la vitesse de l'onde pouls aortique entre un site proximal (portion médiane de l'aorte ascendante) et distal (portion proximale de l'aorte abdominale) et , avec des séquences de contraste de phase et une résolution temporelle de 7 ms, cette acquisition se fait en apnée sur 2 minutes, avec 200 phases (mesures) par cycle cardiaque [VUL02].

- 4)- les paramètres d'acquisition sont les suivants : épaisseur de coupe 8 mm, angle de bascule (= angle de flip) 15°, temps d'écho (TE) 3 à 4 ms, temps de répétition (TR) 6 à 7 ms, bande passante de 31-kHz, segmentation du plan de Fourier 6-K lignes par segment, 32 phases par cycle cardiaque, encodage unidirectionnel de la vitesse avec un maximum à 150 cm.s⁻¹, champs de vue (surface couverte par une image) aussi petit que possible entre 300 et 380 mm avec un champs de vue de phase de 0.85, matrice de 256x128 étendue à 512x512 après interpolation des voxels.
- 5)- des mesures de la distribution segmentaire de la compliance et de la distensibilité de l'aorte thoracique (durée= 15 min). Ces dernières mesures sont réalisées sur des coupes enregistrées en séquence SSFP (écho de gradient avec état d'équilibre de l'aimantation transversale résiduelle et renforcement du contraste T2) et orientées de manière à être strictement perpendiculaire à l'axe aortique. Cinq coupes équidistantes sont positionnées de manière à couvrir chaque segment aortique, l'aorte thoracique étant divisée en 4 segments : (i) l'aorte ascendante (de la racine de l'aorte au tronc artériel brachio-céphalique), (ii) aorte horizontale (jusqu'à l'isthme aortique), (iii) l'aorte descendante proximale (jusqu'au niveau de la racine de l'aorte) et l'aorte descendante distale (jusqu'au diaphragme). Un total de 20 coupes est donc enregistré pour couvrir l'ensemble de l'aorte thoracique et sur chacune de ces coupes, les surfaces aortiques maximales (AoArea_{max}) et minimales (AoArea_{min}) sont déterminées à l'aide d'un logiciel permettant une détection automatique des contours (« CV flow », Medis, Hollande). La mesure de la compliance aortique est réalisée au niveau d'une coupe passant par la lumière de l'artère pulmonaire droite et perpendiculaire à la lumière de l'aorte thoracique ascendante. La compliance est mesuré par la formule suivante :

$$DistensibilitéAortique = [ComplianceAortique/(AoArea)_{min}]$$

$$= \frac{(AoArea)_{max} - (AoArea)_{min}}{(AoArea)_{min} \times \Delta P}$$

Où ΔP est la pression pulsée centrale (PPc) mesurée par tonomètre , en l'occurrence le Pulsepen.

2.3.2. Analyse des données IRM

Deux plans de coupe ont été positionnés de manière perpendiculaire à l'aorte, séparés par une distance de 15 cm ; le premier plan coupait à la fois la partie moyenne de l'aorte ascendante (perpendiculaire), puis de manière toujours perpendiculaire, coupait l'aorte thoracique descendante identifiant ainsi les deux premières régions d'intérêt (ROI₁ et ROI₂) pour les mesures de VOP. La troisième ROI était déterminée par le second plan de coupe, situé 15 cm plus bas et toujours perpendiculaire à l'aorte thoracique descendante (ROI₃). Cette ROI₃ était située sous le plan du diaphragme.

Ces trois ROIs permettaient la mesure de 3 types de vitesse d'onde de pouls par IRM, en utilisant toujours la même équation [LAU06] [RES97] :

$$VOP = \frac{\Delta dist}{\Delta t}$$

$\Delta dist$ représente la distance mesurée entre les différentes ROIs par un logiciel de mesure en intra artériel.

Δt = qui représente le temps entre les deux ondes de vitesse était mesuré à l'aide du logiciel « MRI Analyzer » designé par Giuseppe Lio (DiaTecne, Milan, Italy). Ce logiciel permet de visualiser et de superposer les courbes d'acquisition de vitesse pour la mesure du délai temporel entre les deux courbes. Les deux courbes considérées sont interpolées en temps et en amplitude avec une résolution temporelle de 1 ms. Il utilise un système de calcul automatique de délai temporel entre les deux courbes, basé sur la méthode des moindres carrés. Logiciel permet la superposition des deux courbes normalisées et la localisation de la meilleure superposition de la phase ascendante des deux courbes donnait le temps Δt utilisé pour le calcul de la VOP [ROG01].

Le calcul de la VOP nécessitait également la mesure intra artérielle de la distance entre les différentes ROIs. La distance entre les ROI₁ et ROI₂ ($dist_1$, qui inclut l'aorte ascendante, l'arche aortique et une partie de l'aorte thoracique descendante) permettait la mesure de la VOP aortique IRM proximale ($VOP_{aoprox}IRM$). La section mesurée entre les ROI₂ et ROI₃ ($dist_2$, qui inclut l'aorte thoracique descendante une portion sus diaphragmatique et une portion sous diaphragmatique) permet la mesure de la VOP aortique IRM distale ($VOP_{aodist}IRM$). Enfin, la distance mesurée entre les ROI₁ et ROI₃

permettait la mesure de la VOP IRM aortique totale ($VOP_{aotot}IRM$). Des courbes de Temps-vélocité étaient générées pour chaque ROI, FigureB5.

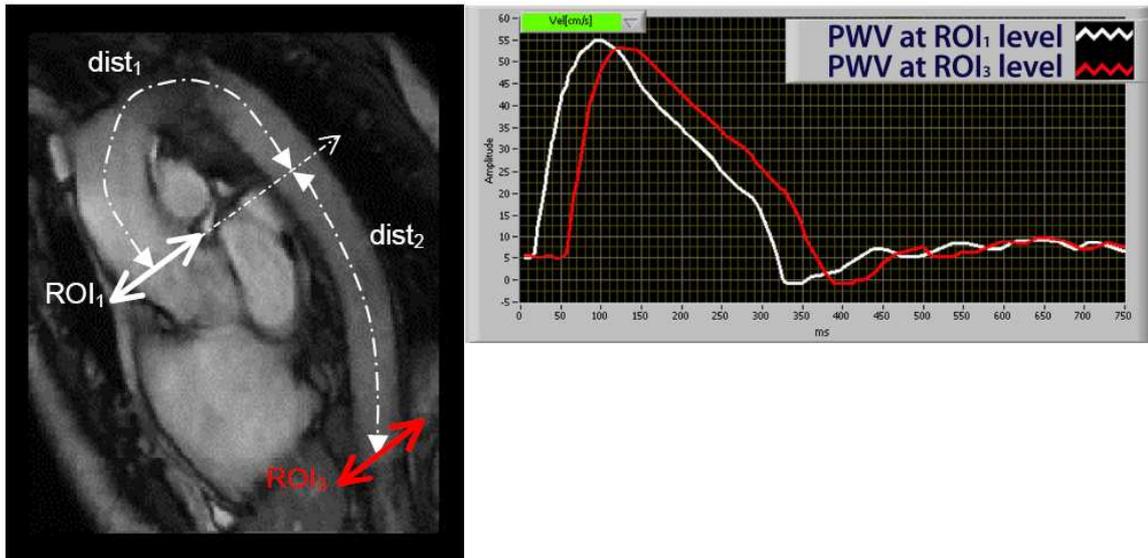


FIG. B5 – Image IRM. **A Gauche:** Coupe sagittale montrant l’aorte ascendante, l’arche aortique et l’aorte descendante. Deux plans séparés de 15 cm définissent les trois ROIs. Sont représentées sur cette image, les ROI1 et ROI3. La $VOP_{aoprox}IRM$ était calculée avec l’utilisation de la distance d_1 , et la $VOP_{aodist}IRM$ était calculée avec l’utilisation de la distance d_2 ; la $VOP_{aotot}IRM$ était déterminée en utilisant dans le calcul la distance d_1+d_2 . **A Droite :** exemple de deux courbes de vitesse normalisées générées entre deux plans de coupe (ROI1 et ROI3). Les courbes sont normalisées pour présenter le même valeur de pic.

Nous avons également calculé d’autres paramètres d’élasticité de l’aorte : la distensibilité aortique, la compliance aortique, le module élastique de l’aorte, et l’index de rigidité aortique.

Comme décrit dans le paragraphe des méthodes IRM, les aires cross-sectionnelles de l’aorte ascendante (au niveau de la visualisation de la lumière de l’artère pulmonaire droite) étaient dessinées à l’aide d’un logiciel d’analyse ceci à deux temps du cycle cardiaque : pic systolique et phase de télé diastole.

La distensibilité aortique et la compliance aortique étaient calculées à partir des formules suivantes [RES97] [ORO02]:

$$\begin{aligned} \text{DistensibilitéAortique} &= [\text{ComplianceAortique}/(\text{AoArea})_{\min}] \\ &= \frac{(\text{AoArea})_{\max} - (\text{AoArea})_{\min}}{(\text{AoArea})_{\min} \times \Delta P} \end{aligned}$$

Où AoAreamax et Aoarea min représentent les aires maximale et minimale mesurées pendant le cycle cardiaque et où ΔP représente la pression pulsée centrale mesurée dans cette étude par tonomètre (Pulsepen).

Nous avons également utilisé un autre paramètre pour l'évaluation de l'élasticité de l'aorte : l'inverse de la racine carrée de la distensibilité ; en effet, la VOP est inversement proportionnelle à la $\sqrt{\text{distensibilité}}$.

Le module élastique était déterminé par la formule suivante [DAN03]:

$$Ep = \frac{\Delta P(\text{mmHg})}{S_{AD}}$$

Où S_{AD} est le taux de cisaillement de l'aire aortique défini par la formule :

$$S_{AD} = \frac{(\text{Aoarea}_{\max} - \text{Aoarea}_{\min})}{\text{Aoarea}_{\min}}$$

Les calculs obtenus avec ces deux formules sous-tendent que l'aire aortique est assimilée à l'aire d'un cercle.

Quant à l'index de rigidité aortique, sa formule de calcul est :

$$\beta = \frac{\ln(\text{PAS} / \text{PAD})}{(\text{Aoarea}_{\max} - \text{Aoarea}_{\min}) / \text{Aoarea}_{\min}}$$

où PAS est la pression artérielle brachiale systolique et PAD la pression artérielle brachiale diastolique.

2.3.3. Mesure de la VOP par méthodes externes

2.3.3.1. Mesure des pressions

Les pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) brachiales étaient mesurées après au moins 10 minutes de repos, l'appareil utilisé était un appareil de mesure semi-automatique électronique (Omron 705IT). Les pressions artérielles ont été mesurées 3 fois et les analyses statistiques ont été réalisées avec la moyenne de ces 3 mesures.

La pression pulsée périphérique (PPp) était calculée comme la différence entre la PAS et la PAD ($PPp = PAS - PAD$).

Les pressions systolique et diastolique centrales, la pression pulsée centrale (PPc) et la pression artérielle moyenne (PAM) étaient estimées en enregistrant la courbe de d'onde de pouls carotidienne avec le Pulsepen.

2.3.3.2. Mesure de la VOP

Le tonomètre Pulsepen peut donner une courbe d'onde de pouls, mais ne peut pas donner la valeur exacte des pressions systoliques et diastoliques. Ces valeurs peuvent être déduites en appliquant le concept que la PAM reste inchangée depuis l'aorte jusqu'aux artères périphériques. C'est pourquoi, les valeurs de pression enregistrées par tonomètre sont calibrées aux valeurs moyennes de PAS et PAD brachiales mesurées en utilisant une méthode classique mais validée (comme l'appareil électronique semi-automatique Omron 705 IT). Les valeurs de pression sont ensuite assignées aux pixels appropriées et les valeurs de pression artérielle systolique et tous les autres paramètres de mesure sont ainsi redéterminés. La PPc est définie comme la différence entre les valeurs de pression artérielle systolique centrale déterminée par l'acquisition de l'onde de pouls carotidienne avec Pulsepen [SAL04], quant à la valeur de la pression artérielle diastolique, celle-ci est la même que la valeur périphérique brachiale (humérale).

La VOP aortique (carotido-fémorale) a été mesurée avec deux appareils externes validés : Complior II (Artec Medical) et Pulsepen (DiaTecne) [SAL08].

Il faut rappeler que les mesures de VOP externes ont été réalisées tout de suite après la réalisation de l'examen par IRM.

Le Complior, caractérisé par la mesure simultanée des ondes de pouls, utilise des « capteurs intelligents » : les mécano transducteurs qui sont directement appliqués sur la peau. La première sonde était appliquée au niveau de la carotide commune, et la seconde sonde était positionnée au niveau de l'artère fémorale. Le détecteur, utilisé pour détecter l'onde de pouls produit un signal qui est proportionnel à la dérivée de l'onde de pouls, ces signaux mesurés sont acquis de manière simultanée [ASM95].

L'intervalle de temps (Δt) mesuré est très dépendant de la qualité du signal acquis. L'intervalle de temps Δt est déterminé en réalisant une corrélation entre les deux courbes acquises, à l'aide d'un algorithme. Cette corrélation est réalisée au niveau de la partie initiale ascendante de l'onde de pouls jusqu'au pic de celle-ci (pic inclus).

Avec Pulsepen, le délai (Δt) entre les ondes de pouls est déterminé à l'aide d'un tonomètre d'aplanation haute fidélité qui permet d'obtenir les ondes de pouls carotide et fémorale enregistrées de manière séquentielle rapide en utilisant comme référence le tracé électrocardiographique. Δt est déterminé en calculant le temps écoulé entre le sommet de l'onde R et le « pied » de l'onde de pouls. Ce pied « foot », est déterminé comme étant à l'intersection d'une ligne horizontale tangente au point le plus bas de la courbe d'onde de pouls qui suit le complexe QRS et de la prolongation d'une ligne résultant du calcul des moindres carrés de tous les points acquis sur la phase initiale ascendante rapide proto systolique de l'onde de pouls.

2.3.4. Analyses statistiques

Comme pour notre étude sur le TEP-scanner, les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel de statistiques NCSS. Les variables discrètes sont exprimées en pourcentages, les variables quantitatives sont exprimées avec leur moyenne \pm écart type. Les valeurs moyennes de VOP mesurées avec les différentes méthodes ont été comparées à l'aide d'un test paramétrique t pour échantillons appariés,

et non paramétriques (Wilcoxon). L'analyse univariée de la relation entre la VOP et les propriétés élastiques de l'aorte a été réalisée avec le coefficient de corrélation de Spearman. Les comparaisons entre les différentes méthodes de mesure de la VOP ont été tout d'abord réalisées à l'aide d'une analyse univariée (coefficient de corrélation de Spearman) après quoi les résultats ont été analysés selon les recommandations de Bland et Altman [BLAN86]. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

2.4. Résultats

2.4.1. Caractéristiques de la population et paramètres hémodynamiques

Nous avons donc inclus 32 patients, 18 hommes et 14 femmes, d'âge moyen 55.70 ± 5.14 ans, présentant une obésité abdominale considérée comme étant le reflet d'un haut risque cardiovasculaire et défini par un tour de taille > 102 cm pour les hommes et > 88 cm pour les femmes. Les valeurs moyennes de leurs caractéristiques cliniques, hémodynamiques, mesures des distances externes (par toise) et des distances intra aortiques (logiciel IRM), données aortiques cross-sectionnelles (distensibilité, compliance, index de rigidité aortique, module élastique aortique), valeurs de VOP sont données dans le Tableau 2.

La valeur de la $VOP_{aototIRM}$ était de $8.00 \pm 2.66 \text{ m.s}^{-1}$. Comme nous l'attendions, des valeurs de VOP plus basses ont été enregistrées au niveau de la partie proximale de l'aorte ($VOP_{aoproxIRM} = 6.80 \pm 2.24 \text{ m.s}^{-1}$) versus des valeurs plus élevées en distalité ($VOP_{aodistIRM} = 9.51 \pm 5.50 \text{ m.s}^{-1}$), $p < 0.0005$. Les valeurs de VOP obtenues avec Complior étaient plus basses que celles observées avec le Pulsepen, respectivement ($7.88 \pm 1.38 \text{ m.s}^{-1}$ versus $9.01 \pm 1.64 \text{ m.s}^{-1}$; $p < 0.0001$).

2.4.2. Analyse des VOP et paramètres cross-sectionnels

Comme le montre l'analyse bivariée exposée sur le Tableau 3, les VOP mesurées par Complior et Pulsepen étaient corrélées avec l'âge, la MAP, la PPp, la PPc. La

VOP_{aotot}IRM était corrélée de manière significative avec la MAP, et il y avait une tendance à la corrélation avec les PPc et PPp. On ne retrouvait pas de corrélation entre les VOP IRM et l'âge.

La figure B6 montre la relation, en régression linéaire, observée entre les mesures de VOP par Pulsepen et la VOP_{aotot}IRM ($p=0.005$, $r=0.47$; Figure B6C), ainsi que la relation entre la mesure de la VOP par Complior et la mesure de la VOP_{aotot}IRM ($p=0.01$, $r=0.43$; Figure B6E), avec une bonne corrélation entre ces différentes méthodes de mesure chez ces patients obèses comme le montre l'analyse de Bland-Altman (Figures B6D et B6F).

Le même type d'analyse montre l'excellente corrélation entre les mesures de VOP effectuées par Pulsepen et Complior ($p<0.0001$, $r=0.75$), avec des valeurs toujours un peu plus élevées pour le Pulsepen versus Complior (comme cela a déjà été démontré dans des publications antérieures). L'analyse de Bland-Altman retrouve une différence moyenne \pm 2DS entre les deux méthodes de $1.1\pm 1.9 \text{ m.s}^{-1}$ (Figure B6A et B6B, respectivement).

Tableau 2 : Principaux paramètres cliniques, hémodynamiques, mesures de distances, paramètres cross-sectionnels aortiques et valeurs de VOP dans la population étudiée.

Nombre de patients (Femmes/Hommes)	32 (14/18)
Age (années)	55.7±5.1
Index de masse corporelle (kg.m ⁻²)	31.4±2.0
<i>Paramètres Hémodynamiques</i>	
Pression artérielle systolique (mmHg)	121.4±14.7
Pression artérielle diastolique (mmHg)	71.5±8.7
Pression pulse périphérique (mmHg)	49.9±10.3
Pression artérielle moyenne (mmHg)	96.6±10.4
Pression pulse centrale (mmHg)	39.3±9.3
Pression systolique centrale (mmHg)	118.5±13.0
Fréquence cardiaque (cpm)	73.0±10.0
<i>Mesures des distances internes (IRM)</i>	
Distance entre ROI ₁ et ROI ₂ (cm)	12.67±2.23
Distance entre ROI ₂ et ROI ₃ (cm)	16.12±0.24
<i>Mesure des distances externes (capteurs externes)</i>	
Creux sus-sternal-artère fémorale (cm)	57.15±3.60
Carotide-creux sus-sternal (cm)	9.65±1.10
<i>Paramètres cross-sectionnels (IRM)</i>	
Compliance aortique (cm.mmHg ⁻¹)	1.69±0.73
Distensibilité aortique (mmHg ⁻¹)	2.07 10 ⁻³ ±0.93 10 ⁻³
Index de rigidité	6.45±4.54
Module élastique (mmHg)	627±439
<i>Vélocité d'onde de pouls</i>	
VOP Pulsepen (m.s ⁻¹)	9.01±1.64
VOP Complior (m.s ⁻¹)	7.88±1.38
VOP _{aoprox} IRM (m.s ⁻¹)	6.80±2.24
VOP _{aodist} IRM (m.s ⁻¹)	9.51±5.50
VOP _{aotot} IRM (m.s ⁻¹)	8.00±2.66

Tableau 3 : Analyse bivariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre les mesures de VOP (par Pulsepen, Complior et IRM) et l'âge, la PPp, la PPc, et la MAP (MAP = DBP + pPP/3).

IRM	VOP Complior		VOP Pulse Pen		VOP _{aotot}	
	r	p	r	p	r	p
<i>Caractéristiques des sujets</i>						
Age	0.36	0.044	0.41	0.021	0.20	0.264
PP _{périphérique}	0.48	0.005	0.52	0.002	0.33	0.067
PP _{centrale}	0.48	0.006	0.52	0.002	0.33	0.067
MAP	0.42	0.015	0.40	0.024	0.41	0.018

La Figure B7 montre la relation univariée entre $1/\sqrt{\text{distensibilité}}$ mesurée par IRM au niveau de l'aorte ascendante et les trois mesures de VOP par Pulsepen, Complior II et IRM.

$1/\sqrt{\text{distensibilité}}$ est bien corrélée avec la VOP Pulsepen ($p=0.02$, $r=0.42$) et la VOP_{aotot}IRM ($p=0.01$, $r=0.45$), il y également une tendance à la corrélation avec la VOP Complior ($p=0.06$, $r=0.33$).

La compliance mesurée par IRM était corrélée inversement avec la VOP Pulsepen ($p=0.01$, $r=-0.44$) et avec la VOP_{aotot}IRM ainsi qu'avec la VOP_{aotot}IRM ($p=0.02$, $r=-0.40$), il y a la même tendance avec VOP Complior ($p=0.07$, $r=-0.32$). Figure B8.

En ce qui concerne l'étude de la relation univariée avec l'index de rigidité aortique calculé à l'aide des acquisitions IRM, les relations les plus fortes étaient celles avec la VOP mesurée par IRM ($p=0.02$, $r=0.41$) et VOP Pulsepen ($p=0.03$, $r=0.38$), cette relation n'était pas significative entre la VOP Complior et l'index de rigidité aortique ($p=0.12$, $r=0.28$).

Des résultats similaires étaient obtenus à la relation avec l'index de rigidité lorsqu'on considérait le module élastique.

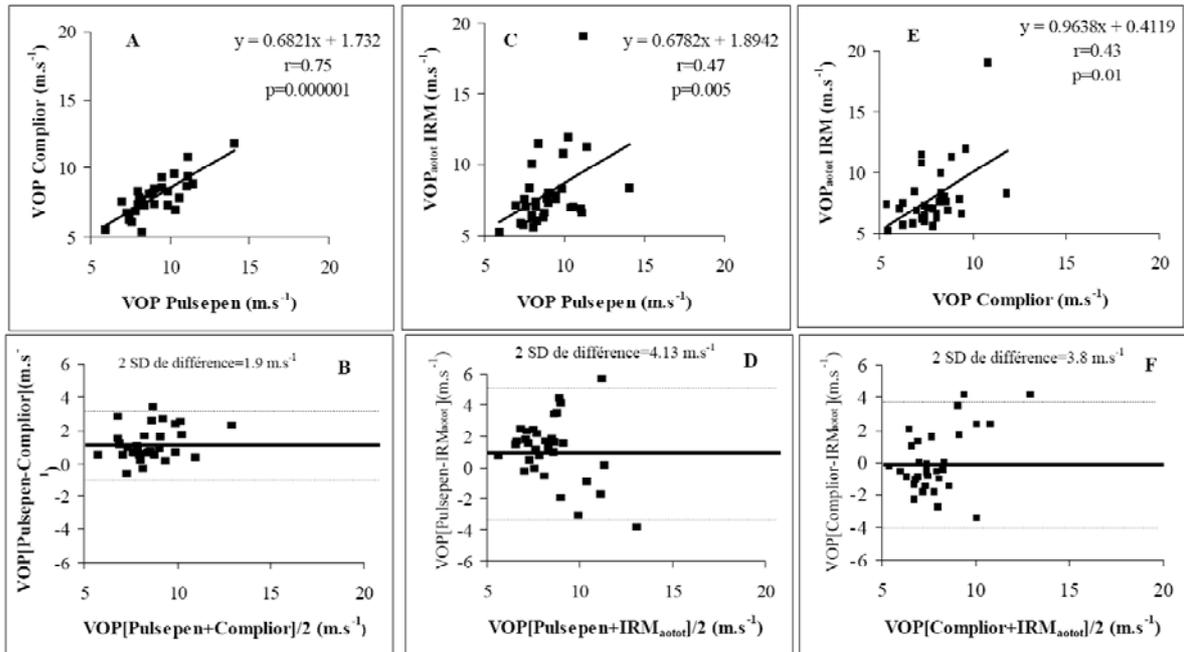


FIG. B6 – A : Figure représentant la relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP aortique mesurée par Pulsepen et la VOP aortique mesurée par Complior II. B : Analyse de Bland Altman de la validité des mesures de VOP aortique par Pulsepen et Complior II. C : Figure représentant la relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP aortique mesurée par Pulsepen et la VOP aortique mesurée par IRM sur l'aorte totale. D : Analyse de Bland Altman de la validité des mesures de VOP aortique par Pulsepen et par IRM su niveau de l'aorte totale. E : Figure représentant la relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP aortique mesurée par Complior II et le mesure de la VOP par IRM sur l'aorte thoracique totale). F : Analyse de Bland Altman de la validité des mesures de VOP aortique par Complior II et IRM sur l'aorte totale.

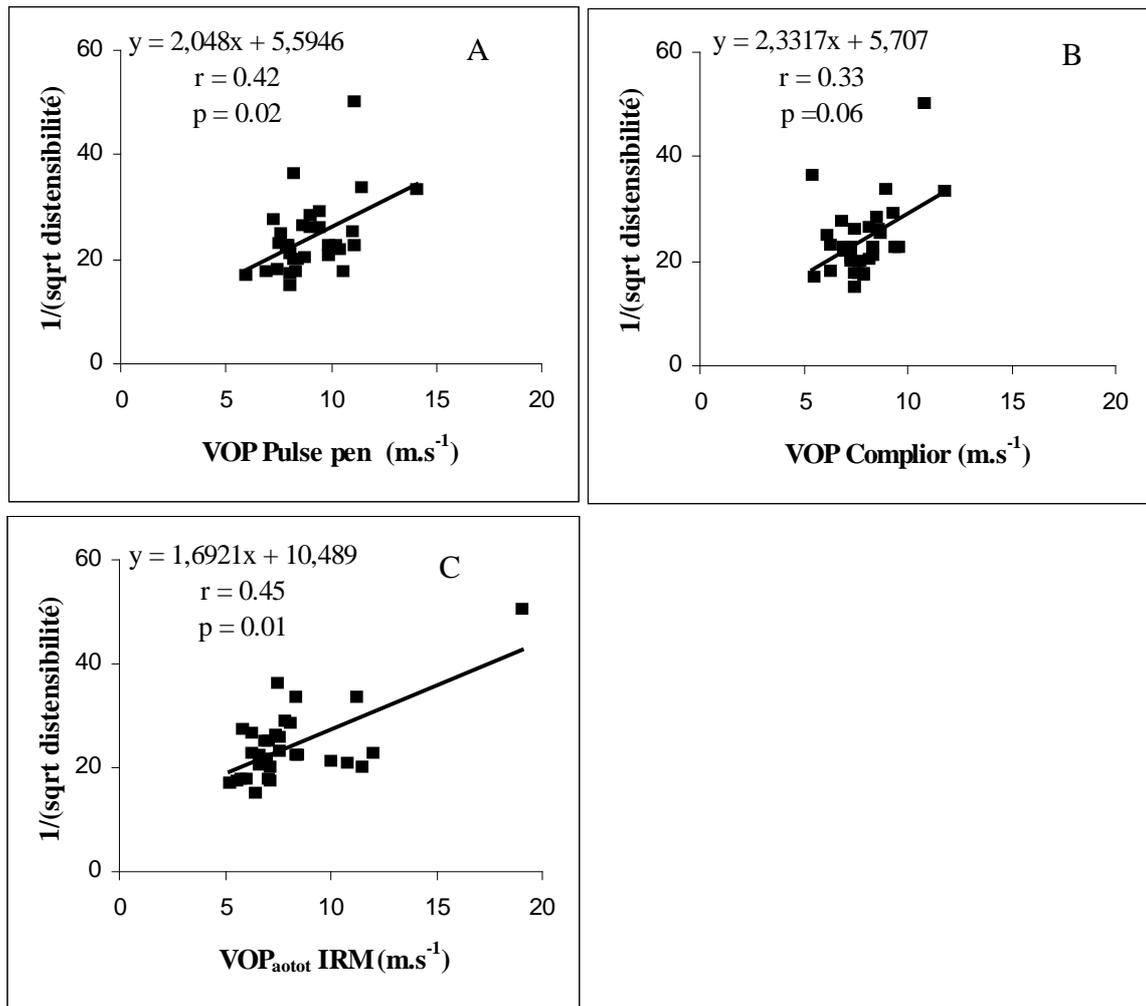


FIG. B7 – A : Relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP Pulsepen et $1/\sqrt{\text{distensibilité}}$ mesurée par IRM. B : Relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP Complior II et $1/\sqrt{\text{distensibilité}}$ mesurée par IRM. C : Relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP_{atot}IRM et $1/\sqrt{\text{distensibilité}}$ mesurée par IRM.

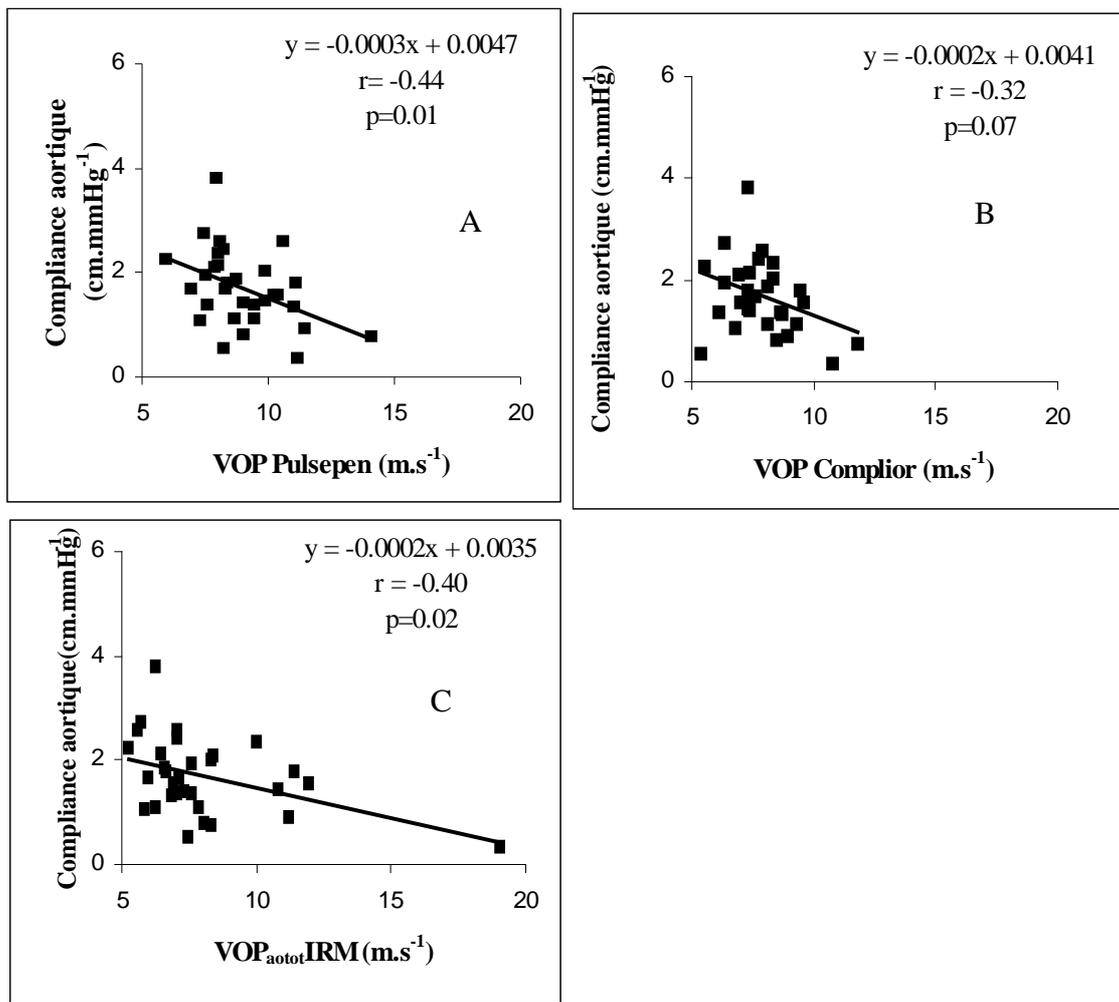


FIG. B8 – A : Relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP Pulsepen et la compliance mesurée par IRM. B : Relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP Complior II et la compliance mesurée par IRM. C : Relation univariée (coefficient de corrélation de Spearman) entre la VOP_{aotot}IRM et la compliance mesurée par IRM.

2.5. Discussion

Il s'agit de la première étude portant sur des sujets présentant une obésité abdominale isolée comparant la validité de la mesure entre les VOP obtenues par capteurs externes (Complior II et Pulsepen) et les mesures d'élasticité aortique obtenues avec IRM (VOP, distensibilité, compliance, index de rigidité aortique, module élastique).

On sait que l'obésité est une situation clinique liée à des désordres métaboliques, et que cet état augmente la mortalité de cause cardiovasculaire, par accidents cérébraux toutes les causes de mortalité chez les patients d'âge moyen et les patients âgés [WIL02].

Bien que certaines études aient retrouvé un lien entre obésité, masse grasse, et propriétés élastiques de l'aorte thoracique [SUT01] [IAC07] [MANG95] [ORR08], les liens physiopathologiques entre la masse adipeuse abdominale et la rigidité artérielle reste à préciser [CZE08].

C'est dans ce contexte que la mesure validée de la VOP, chez des patients en surpoids ou obèses, prend toute son importance.

Il existe différentes méthodes de mesure de la VOP, et comme nous l'avons déjà dit, le « gold standard » de cette mesure est la mesure de la VOP entre l'artère carotide commune et l'artère fémorale [LAU06]. Cette mesure sous-tend une bonne évaluation de la distance entre les deux points considérés, ce qui est chose délicate chez des patients à plastron abdominal [LAU06] [VAN02]. Ce plastron peut rendre par ailleurs difficile l'obtention d'une courbe d'onde de pouls « lisse ».

C'est pourquoi, l'IRM, qui permet de s'affranchir de la mesure de distance externe soumise à des facteurs cliniques et morphologiques, est une méthode intéressante. En effet, la mesure de la distance, cette fois, s'effectue de manière automatisée, en tridimensionnel (les plans de coupe étant orientables) par logiciel. Cette méthode est considérée par certains comme « exempte de biais » bien que cela ne soit pas vraiment le cas [OLI03]. Comme toute méthode d'imagerie reconstructrice, les principales limites des ces examens sont leur capacité de résolution dans l'espace, les autres limites sont les

difficultés d'acquisition dues aux mouvements respiratoires des patients qui conduisent également à utiliser des algorithmes de reconstruction visant à corriger ces défauts. Par ailleurs, en ce qui concerne l'IRM, la netteté du signal ECG sur lequel les phases d'acquisition d'images sont lancées (200 phases par cycle cardiaque) peut être altérée du fait de la puissance des champs magnétiques régnant dans l'IRM et nécessite, en outre, des interventions par mise en place de filtres passe bas (traitement du signal).

Le signal ECG est en effet perturbé par l'effet hydromagnéto-dynamique lié au champ magnétique principal et par les courants induits (de Foucault) liés aux commutations de gradients. C'est pourquoi il importe d'obtenir un tracé de qualité, avec un aspect monophasique et bien sûr de bonne amplitude. La combinaison de plusieurs dérivations (vectocardiogramme) améliore l'immunité au bruit et la qualité de synchronisation. Cependant, certaines conditions, telles que l'obésité (ou des épanchements péricardiques...) peuvent conduire à obtenir un tracé microvolté et rendre la synchronisation très difficile.

Une étude réalisée en 2001 par l'équipe de Rogers [ROG01] portant sur une population de patients âgés de 21 à 72 ans a établi que pour cette population la mesure de la VOP par IRM sur la longueur totale de l'aorte thoracique était comparable à celle obtenue par tonométrie d'aplanation.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une bonne corrélation non seulement entre les deux VOP mesurées par capteurs externes (Complior II et Pulsepen), mais aussi avec les mesures réalisées par IRM et ce sur les différents segments étudiés (aorte ascendante et arche et aorte thoracique descendante ainsi que aorte totale) et ceci chez des patients obèses.

L'utilisation systématique chez ce type de patients d'une toise afin de mesurer la distance entre la carotide commune et la fémorale, peut être l'une des explications à ces bonnes corrélations.

A la fois pour Complior et Pulsepen, les distances entre carotide et fémorale étaient mesurées par toise, comme une ligne droite. La distance utilisée pour le calcul était la ligne droite obtenue entre creux supra sternal à la fémorale moins la distance (en ligne droite) entre creux supra sternal et carotide. La même méthode de mesure de distance

servait aux calculs de VOP pour Complior II et pour Pulsepen, ceci étant validé par conférence de consensus sur la mesure de rigidité artérielle.

Sur un plan anatomique, on peut dire que ce type de mesure est celui qui approcherait le plus de la « vraie distance » mesurée en intra artériel entre les ROI₁ et ROI₃ de l'aorte thoracique.

Les corrélations observées entre les valeurs moyennes de VOP par IRM et par capteurs externes sont significatives. Or les valeurs moyennes de ces mêmes VOP sont différentes. En effet, la VOP mesurée par tonomètre ou mécano transducteur ne reflète pas seulement la rigidité du tronc aortique, mais également la rigidité de l'aorte abdominale et des artères iliaques. Le fait que les valeurs moyennes de VOP obtenues par IRM sur le segment proximal de l'aorte soient plus faibles que les valeurs moyennes obtenues sur la partie distale de l'aorte est en concordance avec les connaissances physiologiques : on sait que la valeur de la VOP augmente lorsque l'on s'éloigne en distance du cœur.

Par méthode IRM, les propriétés locales d'élasticité artérielles sont définies par des mesures cross-sectionnelles afin d'obtenir des valeurs de surface aortiques et par la mesure de la pression pulsée. Comme attendu, les valeurs de distensibilité et compliance aortiques étaient inversement corrélées aux différentes valeurs de VOP [RES97]. Les VOP étaient corrélées de manière positive avec le module élastique et l'index de rigidité artérielle.

Les meilleures corrélations entre VOP et propriétés élastiques locales de l'aorte étaient retrouvées lorsque l'on utilisait l'inverse de la racine carrée de la distensibilité [ORO02]

Jusqu'à présent l'obésité était considérée comme une situation dans laquelle la mesure de la VOP était délicate et proie à des erreurs. Or la mesure de la VOP chez des patients obèses qui sont à risque d'évènement cardiovasculaire est particulièrement intéressante. Notre étude démontre que pour des valeurs d'index de masse corporelle allant jusqu'à 35 kg.m⁻² cette mesure est valide. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer cette mesure chez des patients ayant un IMC au dessus de 35 kg.m⁻².

3. PARTIE C : RELATION ENTRE RIGIDITE ARTERIELLE ET INFLAMMATION

3.1.Introduction

Cette partie a également été enrichie, en complément des résultats de l'article publié sur ce thème [JOL2-09] de l'état des connaissances actuel dans le domaine complexe de l'inflammation, rigidité artérielle et imagerie par TEP scanner et IRM. Des iconographies et résultats complémentaires à la publication internationale illustrent le texte.

Comme nous l'avons précisé dans l'introduction générale, d'autres méthodes d'imagerie peuvent s'avérer utiles dans l'établissement d'une relation entre la mesure de la rigidité aortique et l'existence de phénomènes pariétaux aortiques affectant les qualités élastiques des parois artérielles, notamment les altérations engendrées par un état inflammatoire.

Il y a maintenant de nombreuses preuves concernant l'association entre rigidité artérielle, augmentation de la pression artérielle, inflammation et augmentation des risques de maladies cardio-vasculaires [MAT04][MCE06] [ROM05].

C'est dans ce cadre que nous avons souhaité tester l'hypothèse d'une association entre phénomènes pariétaux inflammatoires aortiques identifiés à l'aide du TEP scanner et la rigidité artérielle évaluée par VOP carotido-fémorale. Afin de bien cibler la problématique du sujet, le premier chapitre va détailler les connaissances actuelles sur les relations rigidité-marqueurs biologiques de l'inflammation (in vivo et in vitro), ainsi que sur les utilisations du TEP dans le domaine vasculaire (utilisation à laquelle il n'était pas destiné au départ). Nous aborderons ensuite la méthode utilisée pour réaliser l'étude, suivra la présentation et résultats et enfin la discussion.

3.2.Relation rigidité artérielle-inflammation

3.2.1. Etudes cliniques menées sur des population de patients

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'étude de la relation entre marqueurs biologiques de l'inflammation et rigidité artérielle chez des patients en « bonne santé », et non pas aux cas des maladies inflammatoires chroniques.

Une étude menée par l'équipe de Chae et al. [CHA01] portant sur 508 hommes en bonne santé, sans antécédents d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué relève qu'il existe une association significative entre la pression artérielle systolique, la pression pulsée (et ceci après ajustement aux facteurs de risque cardiovasculaires de la population étudiée) et les taux de marqueurs d'inflammation plasmatiques sICAM-1 (molécule 1 d'adhésion intercellulaire) et IL6 (interleukine 6).

En outre, une seconde étude menée par Schillaci G et al.[SCH03] portant sur 135 patients hypertendus et un groupe contrôle de 40 patients indemnes, retrouve une corrélation entre le niveau de pression artérielle systolique ainsi que la pression pulsée et le taux de CRP (protéine C réactive plasmatique).

Dans la même lignée, en 2004, Yasmin et al. [YAS04] mesurent les vitesses d'onde de pouls brachiale et aortique, la pression pulsée chez 427 individus, en excluant les patients diabétiques, avec un taux de cholestérol au dessus de 6.5 mmol/l, une insuffisance rénale ou une maladie cardio-vasculaire (patients hypertendus ($\geq 140/90$ mmHg) non traités inclus dans l'étude). Le taux de CRP est également mesuré. Il semble que, d'après leurs résultats, la rigidité artérielle des gros troncs et la pression pulsée soient liés au niveau d'inflammation mesuré sur une population apparemment en « bonne santé » et ceci sur une large tranche d'âge (il faut noter, cependant, que 40% de la population étudiée étaient des patients hypertendus, donc dans un état « inflammatoire » relatif et certains d'entre eux recevaient des traitements anti-inflammatoires, ce qui peut être un facteur confondant). Le résultat principal était que les taux sériques de CRP étaient corrélés de manière significative avec les pressions pulsées centrale ($p=0.001$) et périphérique ($p=0.02$). Ces données suggèrent donc, la encore, que le processus inflammatoire peut être mis en cause dans le processus de rigidification des artères.

Le travail conduit par Amar et al. [AMA04], ne retrouve aucune corrélation entre le taux de sICAM-1 (mesurée par une méthode immunonéphélométrique) et la pression artérielle, la pression pulsée. Le taux de CRP est toutefois associé indépendamment à la pression pulsée. Dans cette étude intéressant 891 sujets (1015 patients au départ recrutés au niveau du centre MONICA de Toulouse entre 1995 et 1997), l'âge moyen est de 49 ans, il y a 52,8 % d'hommes et certains patients sont traités pour dyslipidémie, diabète,

hypertension, maladies coronariennes, et d'autres ont reçu des anti-inflammatoires. Les patients sont considérés comme asymptomatiques. La conclusion de l'étude est que la pression pulsée périphérique, *per se*, influence la production de CRP (mesurée par méthode immunoenzymatique). L'étude retrouve une tendance à la corrélation entre VOP et taux de sICAM1 (coefficient de corrélation de Spearman, $r=0.08$; $p<0.05$), il y a une corrélation avec les taux de CRP ($r=0.19$, $p<0.001$), avec la pression pulsée ($r=0.40$, $p<0.001$). Par ailleurs, ils trouvent que l'association entre la pression pulsée et la CRP est indépendante de l'athérosclérose (mesurée par doppler carotidien) et de la VOP.

L'article de l'équipe de Vlachopoulos et al. [VLA05] traite de la relation entre l'inflammation aiguë systémique, l'étude de la VOP et des ondes de réflexions chez des patients asymptomatiques. Elle porte sur 100 patients, en bonne santé, recrutés au sein du milieu professionnel hospitalier. Les sujets ne sont pas fumeurs, non obèses, n'ont ni diabète, ni dyslipidémie, ou histoire personnelle ou familiale de maladie cardiovasculaire. Ils ne prennent aucun anti-oxydant ni traitement à visée cardiaque, ne consomment pas de café, alcool ou dérivés flavonoïdes. Ils n'ont pas eu de maladies bactériennes ou virales depuis les 2 derniers mois, et pas de vaccination anti-typhoïde dans les 6 derniers mois. Les femmes ne prennent pas de contraception orale. L'étude est séparée en deux sous études ; randomisée double aveugle. Chaque sous-étude comporte deux bras de traitement, les uns reçoivent un vaccin comportant un extrait polysaccharidique de *Salmonella Typhi* (0.025 mg, Typhim Vi, Pasteur Mérieux, MSD), les autres du sérum salé. L'une des sous étude concerne les variations de VOP et ondes de réflexion et corrélation avec la mesure des paramètres inflammatoires biologiques à l'état de base, 8 heures et 32 heures après la vaccination. L'autre sous étude consiste à suivre les effets d'un agent anti-inflammatoire (acide acétyl salicylique) sur les indices d'élasticité artérielle et les paramètres biologiques de l'inflammation. Tous les participants bénéficient de mesures de la VOP carotido-fémorale (Complior), ondes de réflexions, PP, et dosages de CRP_{us} (CRP ultra sensible, mesurée par immuno-néphélométrie), IL6_{us} (ultra sensible) (ELISAs), les matrix métallo protéinases 9 (MMP-9) (ELISAs) et le facteur soluble CD 14 (sCD-14).

Les résultats montrent que la vaccination seule conduit à une élévation significative des marqueurs inflammatoires excepté le sCD-14.

La vaccination associée à la prise d'aspirine conduit à une élévation des marqueurs inflammatoires que sont la CRP, l'IL6, le MMP-9, mais pas le sCD-14 comme précédemment.

La vaccination produit une augmentation significative de la VOP traduisant une augmentation de la rigidité artérielle ($p < 0.01$). La VOP est corrélée de manière significative à la CRP ($r = 0.40$, $p < 0.001$) et au taux d'IL6 ($r = 0.30$, $p < 0.01$). Par ailleurs, on retrouve une diminution des ondes de réflexion (valeur ajustée à la fréquence cardiaque), expliquée dans ce cas par la dilatation des artérioles périphériques, conduisant à une diminution de la quantité des ondes incidentes subissant la réflexion périphérique (ceci malgré l'augmentation de la VOP). Quant à l'aspirine, il abroge les effets de l'inflammation sur la rigidité artérielle, ainsi que sur les ondes de réflexion.

Une autre étude menée en 2005 par Kullo J et al. [KUL05] sur 214 personnes d'âge moyen 59 ans (avec exclusion des patients ayant présenté un infarctus ou un accident vasculaire cérébral) a retrouvé une corrélation entre la VOP carotido-fémorale et le taux de CRP ($r = 0.25$, $p = 0.0005$) de ces patients (avec dans la population 49 % d'hypertendus et 9% de diabète sucré).

Cependant ces études observationnelles ne permettent pas de trancher la controverse : est ce que l'inflammation en elle-même cause la rigidification de l'artère (association au facteurs de risque cardiovasculaires, inhibition de la vasodilatation endothélium dépendante) ou est ce que cette relation est juste un épiphénomène (augmentation de la pression pulsée provoquant des modifications mécaniques des cellules endothéliales conduisant à une cascade de mécanismes associés à l'inflammation, qui serait alors détectée par une augmentation de ses marqueurs).

En l'absence de mécanismes plausibles il est difficile d'établir des relations de causalité, même si de larges études retrouvent des relations entre ces différents facteurs

Tableau 4.

Tableau 4: Tableau récapitulatif des études cliniques essayant de trouver un lien entre rigidité artérielle et inflammation

	Nombre de patients	Date	Journal	Paramètres physiques mesurés	Paramètres biologiques	Corrélation entre
Chae	508	2001	Hypertension	PAS, PAD, PAM, PP	sICAM-1, IL6	PP et IL6 PP et sICAM-1
Schillaci	135	2003	J Hypertens	PAS	CRP	PP et CRP PAS et CRP
Yasmin	427	2004	Arterioscler Thromb Vasc biol	VOP brach, Ao PP	CRP	VOP Ao, Brach et CRP CRP et PP
Amar	891	2004	J Hypertens	PAS, PAD, PP, VOP Ao	CRP, sICAM-1	CRP et PP (pas de corrélation CRP/VOP)
Vlachopoulos	100	2005	Circulation	VOP Ao, PAS, PAD, PP, OR	CRP, IL6, sCD-14 MMP-9	VOP et IL6 VOP et CRP Diminution OR

3.2.2. Etudes menées in vitro

Des études réalisées in vitro, ont établi une corrélation entre le flux artériel et la fonction endothéliale.

Chappell et al. ont travaillé sur l'effet d'un flux oscillatoire sur une culture cellulaire endothéliale humaine [CHAP98]. Ce travail montre que la contrainte de cisaillement d'un flux oscillatoire en soit est suffisante pour stimuler l'adhésion des monocytes d'origine humaine et de manière déductive leur migration au sein du mur artériel (il faut savoir que le traceur utilisé en TEP, le ^{18}F -FDG a une affinité particulière pour les monocytes).

L'équipe de Ryan SM et al. a, quant à elle, travaillé sur des carotides de lapin, et a montré qu'une augmentation de la pression pulsée altère la relaxation endothéliale ce qui provoque le largage de radicaux libres (stress oxydant) [RYA95].

Des données suggèrent l'association entre l'inflammation aiguë systémique au cours d'infection ou après une chirurgie augmenterait le risque cardiovasculaire à court terme. Une étude récente a montré un risque augmenté d'infarctus myocardique ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) les trois premiers jours après une infection aiguë urinaire ou pulmonaire [SME04].

Si cette association « marqueurs de l'inflammation » systémiques [GRA08] et rigidité artérielle existe, elle devrait se traduire sur le plan local aortique par une atteinte de l'intégrité endothéliale et un processus inflammatoire pariétal aortique qui devrait pouvoir être détecté par des modes d'imagerie permettant d'identifier les zones inflammatoires, à savoir le TEP-scanner utilisant le ^{18}F Fluorodéoxyglucose (^{18}F -FDG). Figure C1.

La mesure de la rigidité aortique (VOPcarotido- fémorale= VOP centrale) associée à cet examen d'imagerie pourrait confirmer ce lien.

3.2.3. Calcifications et rigidité artérielle

Les calcifications vasculaires peuvent apparaître soit dans l'intima soit dans la média du mur artériel. Les calcifications intimaux sont en général associées avec l'athérosclérose qui est caractérisée par une accumulation de lipides, des phénomènes inflammatoires, une fibrose et le développement de la plaque d'athérome. Les calcifications de la média, quant à elles, sont associées avec l'artériosclérose, c'est-à-dire avec l'âge, les changements métaboliques structuraux des composants de la paroi artérielle qui sont liés à la rigidité artérielle [RAG07] [MACK07]. Il a été émis comme hypothèse qu'à la fois les calcifications au niveau de l'intima et de la média, pouvaient augmenter et influencer directement sur la rigidité artérielle [BLA01] [GUE00].

A contrario, la rigidité artérielle peut contribuer au développement de calcifications et de plaques focales.

Des études portant sur les animaux mais également sur les humains au cours du développement de certaines maladies comme le diabète ou l'insuffisance rénale

terminale le prouve amplement par l'intermédiaire du développement de plaques calcifiées au niveau de la média.

Les calcifications que l'on retrouve au niveau de la média ont un aspect morphologique différent de celles retrouvées au niveau de l'intima. Les calcifications médiales apparaissent tout d'abord au niveau des lamelles élastiques, et dans les cas les plus sévères elles forment une capsule circonférencielle de cristaux d'hydroxyapatite au centre de la média avec des cellules musculaires lisses de chaque côté.

Les calcifications présentes au niveau de la média sont corrélée avec une augmentation du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients diabétiques et les insuffisants rénaux terminaux [GUE00].

Dans l'étude de London et al. les patients présentant des calcifications de l'intima avaient le plus haut risque de survenue d'évènements cardiovasculaires ; les patients présentant simplement des calcifications artérielles de la média avaient un risque intermédiaire de survenue d'évènements cardiovasculaires et enfin les patients n'ayant pas de calcifications avaient le risque le plus bas de survenue d'évènements cardiovasculaires [LON03]. Les patients qui avaient des calcifications intimaux étaient plus âgés, avaient de nombreuses plaques carotidiennes calcifiées, fumaient, avaient des taux plus élevés de LDL cholestérol et de CRP, une prévalence de diabète et athérosclérose plus élevée et une plus longue durée de dialyse.

Les patient avec des calcifications simplement de localisation dans la média avaient le même âge que ceux sans calcifications mais avaient une durée dialyse plus élevée.

Les dépôts de calcium au niveau de l'intima se rencontrent plutôt au niveau des gros vaisseaux comme l'aorte ou des coronaires [MOU09] et sont associés aux macrophages et à l'inflammation.

Les calcifications intimaux surviennent selon deux modes : discrètes ou punctiformes le long de la portion basale de l'intima ou de manière diffuse tout au long de l'intima.

De manière idéale, l'étude de la relation entre rigidité artérielle et calcifications devraient différencier les deux types de calcifications que nous avons vu plus haut (calcifications médiales et intimaux), ce qui n'est pas pour l'instant réalisé dans les

études cliniques. Malheureusement, les techniques non invasives ne permettent pas de réaliser ce distinguo pour l'instant.

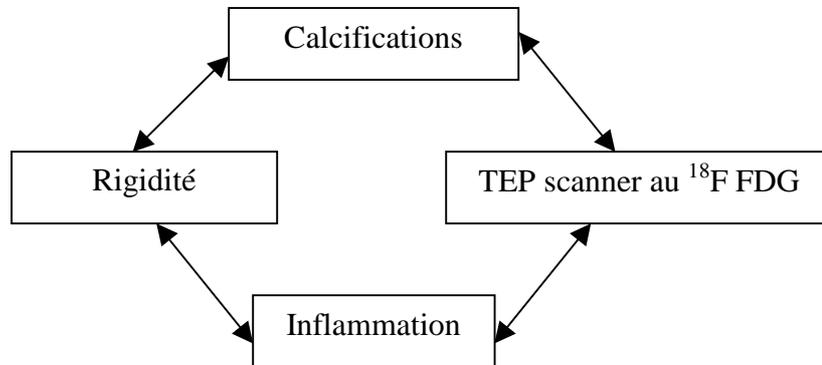


FIG. C1 – Synoptique relationnel entre inflammation, calcifications, rigidité artérielle et TEP-scanner.

3.2.4. Relation entre indications vasculaires d'imagerie TEP utilisant le ¹⁸F FDG et inflammation

Les techniques d'imagerie nucléaire sont utilisées depuis longtemps pour identifier les foyers infectieux [COR99]. Le Fluorine 18 Fluorodéoxyglucose est un analogue du glucose qui s'accumule dans les cellules à un taux qui dépend du taux de glycolyse de la cellule intéressée [HUN96]. Le TEP-scanner utilisant comme traceur le ¹⁸F-FDG est une imagerie « métabolique » utilisée pour détecter des tumeurs malignes ou métastases ainsi que des localisations infectieuses profondes. L'utilisation de ce type d'imagerie est basé sur le fait que l'activité de glycolyse des macrophages et des cellules tumorales est 5 à 20 fois plus importante que dans les tissus avoisinants [KAI02] [SUG98] [YAM95].

En effet le ¹⁸F-FDG serait un marqueur très efficace de l'inflammation car sa captation serait 50 fois supérieure dans les cellules inflammatoires activées (macrophages) que dans les cellules pariétales vasculaires (fibres musculaires lisses cellules endothéliales) [TAW05].

Ce rehaussement a été attribué à une relation avec une prolifération sous endothéliale musculaire lisse causée par le vieillissement et l'infiltration de macrophages, des cellules musculaires lisses et de lymphocytes au cours des changements actifs de la plaque d'athérome [BLO07].

Depuis que l'on constate que les cellules musculaires lisses prolifèrent avec l'âge, il est raisonnable de croire que cette partie nécessite moins d'énergie et consomme moins de glucose et donc fixe peu le ^{18}F -FDG.

On s'attend à ce que les sites de plaques d'athérome actives soit riches en glucose et fixent donc le ^{18}F -FDG par rapport à leur infiltration cellulaire [CHE09].

L'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire mal contrôlée ayant pour but, à l'origine, l'épuration de la surcharge lipidique intinale. Les macrophages remplissent en effet une fonction d'« éboueurs », et lorsque les LDL se sont anormalement accumulées dans l'intima, leur intervention est dans une certaine mesure nécessaire [PAF06]. Dans bien des cas, cette fonction est accomplie avec succès. Nous savons par exemple que toutes les stries lipidiques présentes dans les coronaires dès le plus jeune âge n'évoluent pas vers la plaque d'athérosclérose. Mais dans de nombreux cas, la réaction inflammatoire entretient un cercle vicieux qui conduit à la progression de la lésion avec comme conséquence ultime, souvent fatale, la rupture ou l'érosion de la plaque et la survenue de thrombus occlusif.

3.2.4.1. *Etudes sur les animaux*

L'équipe de Lederman, en utilisant un modèle d'aorte et artère iliaque sur un lapin, a montré que l'accumulation du ^{18}F -FDG semble correspondre aux territoires d'infiltration cellulaire athéroscléreux [LED01].

Les résultats d'études préliminaires sur des animaux [VAL95] [HEL99] montrent que l'on peut quantifier et détecter la quantité de macrophages contenus au sein de plaques d'athérome aortiques.

L'équipe de Zhang a réalisé en 2006 [ZHA06] une étude sur l'association d'une imagerie par IRM, à la place du scanner, pour le repérage des structures anatomiques (l'aorte thoracique des lapins), associée à la fusion avec des images TEP utilisant comme marqueur le ^{18}F -FDG. Des exemples d'images histologiques de coupe de l'aorte avec lésion d'athérome et d'imagerie TEP-IRM sont présentées sur les figures suivantes Figures C2, C3, C4.

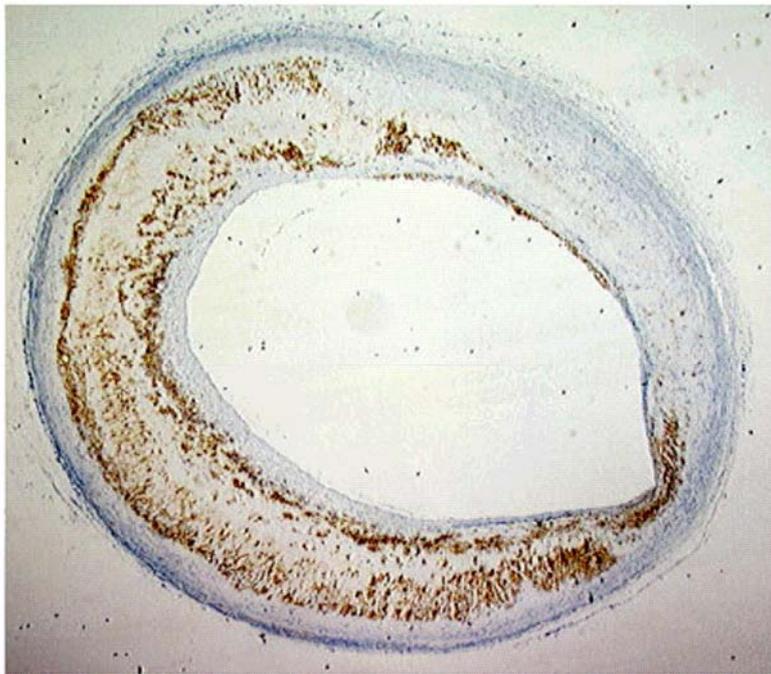


FIG. C2 – Plaque d'athérome sur aorte de lapin: Révélation par fixation des anticorps monoclonaux anti-macrophages (RAM-11). Extrait de BMC nuclear medicine Zhang et al [ZHA06].

Rudd et al ont démontré que le morpho-TEP permettait de visualiser les plaques actives athéroscléreuses au niveau des artères carotides, cette technique confirme que le FDG s'accumule au niveau des zones riches en macrophages de la plaque[RUD02].

Le FDG morpho-TEP peut donc, d'après ces études préliminaires, permettre d'évaluer l'activité métabolique des modifications athéroscléreuses, et de marquer les zones riches en activité macrophagique [BUR08].

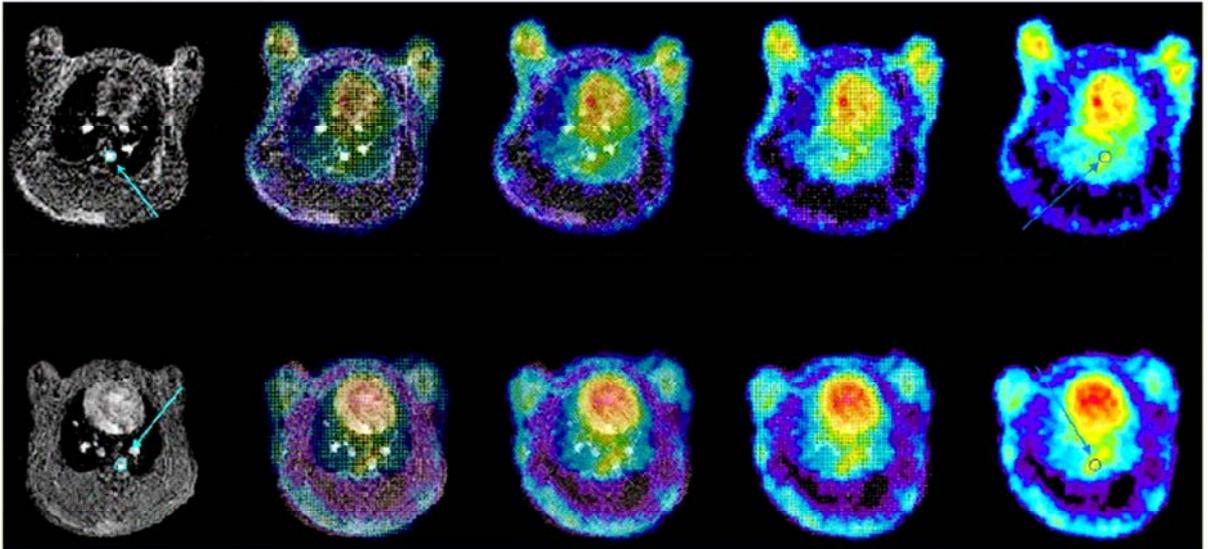


FIG. C3 – Co enregistrement IRM et TEP sur un lapin “contrôle” en haut; et un lapin présentant des lésions d’athérome sur l’aorte (en bas). Les deux rangées montrent la progression de la fusion de l’image IRM et de l’acquisition TEP jusqu’à l’obtention d’une seule et même image sur une partie déterminée de l’animal. Les cercles bleus identifient les ROIs de l’aorte; c’est un logiciel qui calcule de manière automatique la fixation du ^{18}F –FDG. Extrait de BMC nuclear medicine Zhang et al [ZHA06].

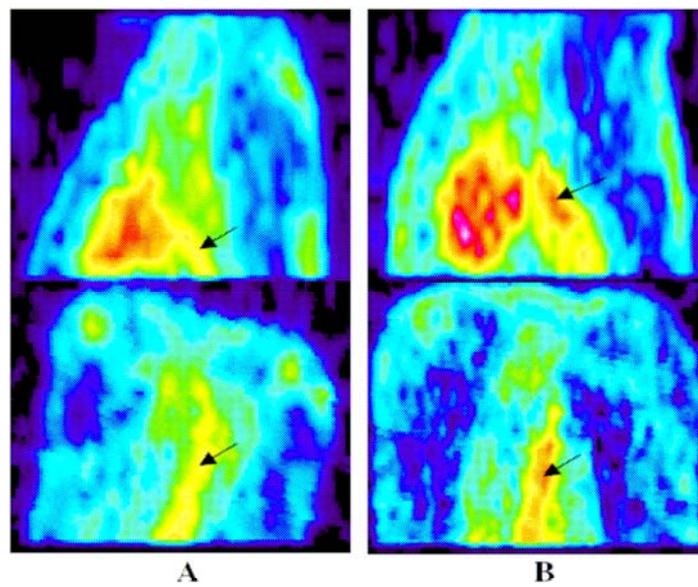


FIG. C4 –Coupes sagittales (en haut) et coronales (en bas) montrant le réhaussement par ^{18}F FDG au niveau de l’aorte thoracique chez un lapin contrôle à gauche(A) et chez un lapin présentant des lésions d’athérome aortique à droite (B) [ZHA06].

3.2.4.2. Etudes cliniques

En fait, peu d'études ont été réalisées sur des humains.

L'équipe de Yun rapporte l'incidence des foyers marqués au ^{18}F -FDG au niveau vasculaire sur des patients suivis initialement pour cancers [YUN01]. Ils trouvent que sur 137 patients consécutifs ayant bénéficié d'un TEP-scanner, la moitié ont des foyers sur la paroi vasculaire. Ils émettent alors l'hypothèse que ces foyers sont représentatifs de plaques d'athérome, étant donné la forte affinité du radiotracer pour les macrophages présents également au niveau des plaques. Une analyse statistique réalisée *post hoc*, retrouve une différence significative entre la quantité de foyers vasculaires chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire et la quantité de foyers observés chez ceux n'en ayant aucun [YUN02]. Parmi tous les facteurs de risque, celui qui semble être corrélé de manière la plus significative avec les foyers reste l'âge.

La première étude réalisée sur des humains symptomatiques est celle de l'équipe de Rudd: elle teste la captation du ^{18}F -FDG au niveau de carotides avec plaques d'athérome (8 patients) [RUD02]. Les foyers de fixation ont été enregistrés 3 heures après l'injection du produit et ont été confirmés par une analyse histopathologique. Aucun foyer n'était retrouvé au niveau des carotides normales.

Par ailleurs, il est à noter dans différentes études [TAT03] [BENH04] [DUN05] le manque de corrélation entre les foyers retrouvés sur le mur aortique et les foyers de calcifications (lesquelles, calcifications, sont un marqueur de vieillissement de la paroi artérielle). Les foyers calcifiés ont des caractéristiques différentes des foyers de ^{18}F -FDG. On pense que les calcifications sont corrélées avec une histoire de maladie cardio-vasculaire. Les calcifications retrouvées au niveau de l'arche aortique sont liées de manière indépendante à la maladie coronarienne chez patients de sexe masculin et féminin et au risque d'AVC chez la femme [IRR00].

Depuis ces études initiant les indications vasculaires du TEP scanner, d'autres études ont renforcé la reproductibilité du TEP scanner dans ces indications, avec analyse des signaux hypermétaboliques au niveau des carotides mais aussi au niveau de l'aorte. [RUD07]

En 2008, l'équipe de Rudd a étudié le reproductibilité de cette méthode de détection des plaques d'athéromes au niveau des artères périphériques (iliaques, fémorales), avec de bons résultats dans l'utilisation des SUV et TBR. [RUD08]

Depuis, le couplage de la méthode TEP avec IRM a été développé permettant d'obtenir des performances améliorées en matière de résolution spatiale, la plupart des TEP scanner ayant une résolution spatiale de 6mm (alors que les plaques d'athérome mesurent en général moins de 5 mm) [IZQ09] et [SIL09]. Ces études, par ailleurs cherchent à déterminer quelle serait la meilleure méthode de quantification de l'hypermétabolisme engendré par le radiotracer : SUV, VBR. Il semble que la méthode de quantification de l'hypermétabolisme la plus reproductible soit le calcul de la SUV, en ce qui concerne les carotides.

Le fait de pouvoir ajouter à la localisation par scanner une autre évaluation par IRM, notamment en ce qui concerne les plaques d'athérome carotidien (ou fémoral) permet d'obtenir des informations complémentaires sur la fragilité de la dite plaque. Figure C5 extrait de [SIL09].

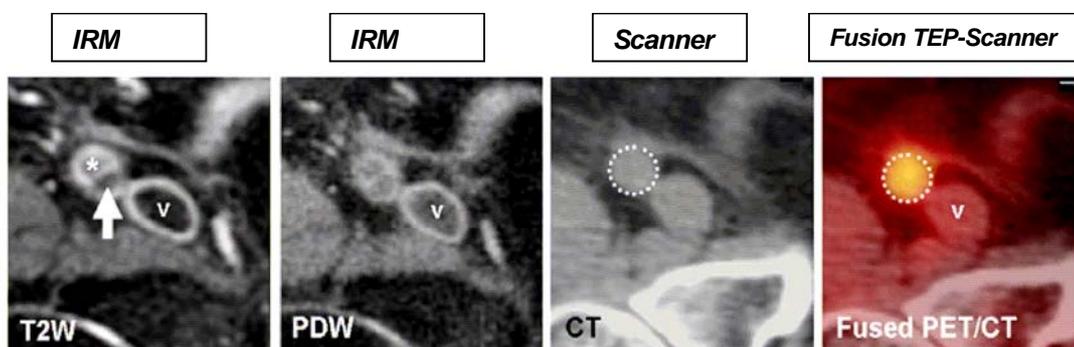


FIG. C5 – Coupe transversale au niveau de l'artère fémorale superficielle droite d'un patient présentant une plaque d'athérome. [SIL09]

Images IRM : La plaque au noyau lipido nécrotique est excentrée et est indiquée sur la première image IRM par une flèche blanche; elle correspond à un signal hypointense en T2 (T2W= pondération T2) ainsi que sur l'image en densité de proton (PDW= proton density weighted).

Image scanner : on remarque que dans la ROI, centrée sur l'artère, il n'y a aucune calcification.

Image fusion TEP-scanner : la ROI permet de mesurer et quantifier le réhaussement en ^{18}F -FDG. * indique la lumière de l'artère ; v indique la veine fémorale superficielle.

3.3. Matériel et méthode

Nous avons recruté, de manière prospective, 30 patients qui devaient bénéficier de la réalisation d'un TEP scanner dans le cadre de leur suivi oncologique. Ces patients, afin d'être inclus, devaient être âgé de plus de 40 ans, avoir une glycémie inférieure à 200 mg/dl, et devaient avoir donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude.

Le protocole d'étude, prévoyait une évaluation initiale de la pression artérielle et de la rigidité artérielle, au moyen de la mesure de la vélocité d'onde de pouls, avant la réalisation du TEP scanner.

L'interrogatoire permettait de déterminer les facteurs de risque des patients inclus : diabète, obésité (définie par un indice de masse corporelle $> 30 \text{ g.m}^{-2}$), tabagisme actif, hypertension artérielle, dyslipidémie, traitements à visée cardiovasculaire, traitement antiagrégants plaquettaire et anti-inflammatoire, type histologique de la tumeur.

3.3.1. Mesure de la rigidité artérielle

3.3.1.1. La pression artérielle

Les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes étaient mesurée, après 10 minutes de repos, en position couchée par un tensiomètre oscillométrique semi-automatique (705IT ; Omron[®] Kyoto, Japon). La pression pulsée (PP) était calculée comme la différence entre les valeurs de pression systolique et diastolique. Quatre mesures de pression artérielle étaient réalisées pour chaque patient et la moyenne des trois dernières était conservée pour l'étude.

3.3.1.2. La rigidité artérielle

Le patient restant au repos, nous procédions ensuite à la mesure de la rigidité artérielle, par tonométrie d'aplanation, au moyen du PulsePen[®] (Dia Tecne, Milan, Italy) [SAL04]. Une mesure était réalisée entre l'artère carotide droite et l'artère fémorale droite permettant d'obtenir une valeur de VOP aortique dite « centrale ». Deux autres mesures étaient effectuées entre la carotide et l'artère radiale droite et la fémorale et l'artère tibiale postérieure droite permettant d'obtenir, cette fois, les valeurs de VOP

périphériques pour l'une « proximale » (au niveau du membre supérieur) et pour l'autre « distale » (au niveau du membre inférieur).

Chaque valeur de VOP était obtenue en divisant la distance séparant les différents sites de mesure par le temps séparant les pieds des deux ondes de pression. Elle est calculée après l'analyse de 10 cycles cardiaques.

3.3.1.3. *Imagerie par TEP scanner*

Les images de TEP et de scanner ont été réalisées sur un système hybride Biograph (résolution spatiale de 7 mm) qui comprend un scanner à deux détecteurs pour la correction d'atténuation et la localisation des structures anatomiques (Siemens, Knoxville, TN). Le ^{18}F -FDG (400 à 500 MBq) était injecté en intra veineux après une nuit à jeun. Le scanner était réalisé une heure plus tard, immédiatement suivi par un 3D TEP comprenant la réalisation d'images sur 5 à 7 positions 3 minutes chacune, balayage depuis la taille à la base du crâne du patient.

Les paramètres du scanner sont les suivants : 120kV, 80 mA.s-1, matrice de 512x512 et épaisseur de coupe de 5 mm. L'enregistrement TEP est réalisé en mode tridimensionnel avec 2 à 3 pas consécutifs couvrant chacun une longueur axiale de 25 cm et avec 7 min d'enregistrement par pas. Les images TEP sont reconstruites par méthode itérative (OSEM, 3 itérations, 8 subsets, filtre Gaussien de 5 mm) avec et sans correction d'atténuation, et avec les paramètres suivants : champ de vue 50x50 cm, matrice 168x168 et 3 mm d'épaisseur de coupe, ce qui permet d'obtenir des voxels de 5x5x5 mm après reconstruction.

Les SUV sont calculées en divisant l'activité mesurée dans chaque voxel par l'activité injectée totale, qui est exprimée en g de poids de corps et corrigé pour la décroissance radioactive.

3.3.2. Analyse des images

Nous avons analysé l'ensemble des images à l'aide de la station Esoft (Siemens, Knoxville, TN).

L'aorte thoracique était divisée en deux parties pour l'analyse des données. Une première moitié incluant l'aorte ascendante et l'aorte horizontale et une seconde moitié concernant l'aorte thoracique descendante. L'activité du ^{18}F FDG était quantifiée en analysant les coupes consécutives horizontales au niveau de l'aorte ascendante et descendante et sagittales au niveau de l'aorte horizontale [RUD07] [TAW05] [TAW06] [OGA06] [TAH06] [DEF05] [LED01] [RUD08]. Sur chaque coupe était dessinée une région d'intérêt (ROI) permettant de déterminer sur chaque coupe les valeurs de SUV (moyenne et maximale). L'ensemble de ces valeurs était moyenné afin d'obtenir les valeurs de $\text{SUV}_{\text{moyenne}}$ et $\text{SUV}_{\text{maximale}}$ pour l'ensemble de l'aorte thoracique, pour la première moitié de l'aorte et pour l'aorte thoracique descendante. Ces valeurs ont été également divisées par l'activité sanguine moyenne estimée au niveau de la veine cave inférieure ou de la veine jugulaire, afin d'obtenir les valeurs des TBR (Tissue to Background Ratio), valeurs relatives de l'activité de la lésion par rapport à l'activité sanguine de base. Ces valeurs étaient nommées [RUD07] [RUD08]: $\text{TBR}_{\text{moyenne}}$ et $\text{TBR}_{\text{maximale}}$ pour les différentes parties de l'aorte concernées, correspondant respectivement aux valeurs $\text{SUV}_{\text{moyenne}}$ et $\text{SUV}_{\text{maximale}}$. Figure C6.

Les calcifications aortiques (VCa) étaient également quantifiées sur l'ensemble de l'aorte et sur chaque moitié de l'aorte, ceci à l'aide du logiciel Smartscore v3.5 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), le seuil était de 130 UH [MCC07].

3.4.Statistiques

Les variables discrètes sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives sont exprimées en valeur moyenne \pm déviation standard. Les déterminants en analyse univariée de la VOP ou de la quantification de l'inflammation et des calcifications étaient calculés avec le coefficient de corrélation de Pearson pour les variables continues; le test de Mann-Withney était utilisé pour les variables discrètes.

Afin de normaliser la distribution de la VOP, les tests ont été réalisés sur la transformation logarithmique de la VOP. Une analyse en régression multiple a ensuite été réalisée afin d'identifier les meilleurs éléments prédictifs de la VOP.

3.5.Résultats

3.5.3. Caractéristiques de la population étudiée et paramètres hémodynamiques

Sur les 30 patients consécutifs inclus dans l'étude, finalement 26 patients ont été étudiés. Ces quatre patients ont du être exclus de l'étude pour l'un en raison de problème technique inhérent à la mesure de la VOP et pour les quatre autres des difficultés d'interprétation du TEP scanner en raison d'adénopathies comprimant l'aorte.

Cette population de 26 patients état composée de 17 hommes et 9 femmes, d'âge moyen 61 ± 10 ans. Ces patients ont bénéficié de la réalisation d'un TEP scanner dans le cadre de leur suivi, en raison d'une pathologie cancéreuse identifiée. Sur les 26 patients : 18 souffraient d'un cancer ORL, 2 d'un mélanome, et les 6 derniers avaient eu un diagnostic de : cancer de thyroïde, poumon, ovaire, paragangliome cervical multirécidivant, méningiome et carcinome épidermoïde vulvaire.

Leurs caractéristiques cliniques sont détaillées dans le Tableau 5. 4 patients ont une histoire de pathologie cardiovasculaire : 2 artériopathies des membres inférieurs, un infarctus et un accident vasculaire cérébral.

Parmi ces paramètres cliniques et hémodynamiques la VOP centrale était corrélée à l'âge ($p < 0.01$, $r = 0.48$), au nombre total de facteurs de risque cardiovasculaire ($p < 0.001$, $r = 0.59$), au tabagisme ($p = 0.02$), à la pression artérielle systolique (PAS) ($p < 0.0001$, $r = 0.68$) et à la pression artérielle moyenne (PAM) ($p < 0.01$, $r = 0.48$).

Les Figures C8 et C9 donnent des exemples de foyer calcifié associé à un foyer inflammatoire sur l'aorte ou de foyer inflammatoire isolé sur des coupes axiales du tronc.

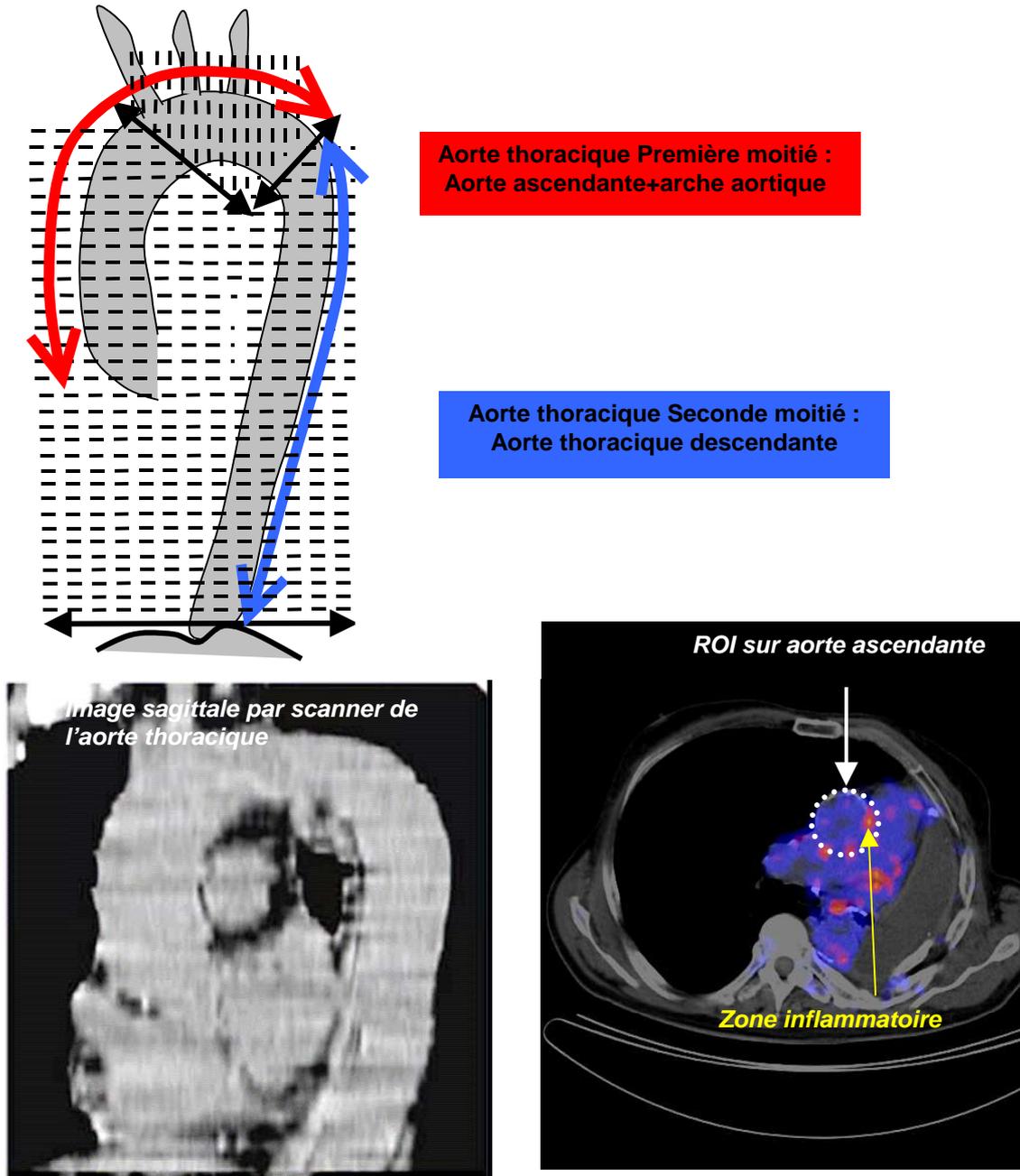


FIG. C6 – Représentation schématique de l'aorte thoracique coupe sagittale ; méthode de segmentation de l'aorte pour la mesure des Standard Uptake Value (SUV) dans les ROI définies sur chaque coupe (épaisseur des coupes 5mm). Division de l'aorte en deux moitiés : aorte ascendante et arche aortique = première moitié et aorte descendante = deuxième moitié.

Tableau 5 : Principaux paramètres cliniques et hémodynamiques, et résultats de VOP centrale et périphériques.

Nombre de patients (Femmes/Hommes)	26 (9/17)
Age (années)	61±10
<i>Facteurs de risque cardiovasculaires</i>	
Diabète	2 (8%)
Hypertension	9 (35%)
Dyslipidémie	3 (11%)
Tabagisme	12 (46%)
Obésité	3 (11%)
<i>Paramètres hémodynamiques</i>	
Fréquence cardiaque (mn ⁻¹)	69±11
Pression artérielle systolique(mmHg)	134±27
Pression artérielle diastolique (mmHg)	79±10
Pression artérielle moyenne (mmHg)	98±14
Pression pulsée (mmHg)	57±24
<i>VOP centrale</i>	
Carotido-fémorale (m.s ⁻¹)	10.9±4.8
<i>VOP périphériques</i>	
Carotido-radiale (m.s ⁻¹)	10.0±1.9
Fémorale-tibiale (m.s ⁻¹)	11.3±2.5

3.5.4. Paramètres TEP scanner

Dans un premier temps, nous avons analysé, chez nos 26 patients, à l'aide du logiciel Smartscore v3.5, la quantité de calcifications (VCa) sur l'aorte thoracique totale. Le volume de calcifications s'échelonnait de 0 à 8.8 cm³ pour une valeur moyenne de 1.7±2.6 cm³. Parmi les données cliniques et hémodynamiques citées dans le tableau, les paramètres corrélés de manière significative avec le volume des calcifications retrouvées au niveau de l'aorte thoracique totale étaient : l'âge (p=0.04, r=0.40), le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires (p=0.001, r=0.60), le tabagisme ((p=0.007), l'hypertension (p=0.04), et la pression artérielle systolique (p=0.01, r=0.47).

Nous avons également comparé la quantité moyenne de calcifications retrouvées sur la première moitié de l'aorte ($1.03 \pm 1.43 \text{ cm}^3$) par rapport à la seconde moitié ($0.71 \pm 1.35 \text{ cm}^3$). La valeur moyenne des VCa sur la première moitié de l'aorte était significativement plus élevée que sur la seconde moitié ($p=0.001$) (Test de Wilcoxon non paramétrique).

Concernant l'analyse TEP de l'aorte thoracique totale, les valeurs de SUV_{max} s'échelonnaient de 1.4 à 3.5 (moyenne 2.3 ± 0.4) et pour TBR_{max} de 1.0 ± 2.2 (moyenne de 1.7 ± 2.6). Parmi les données cliniques et hémodynamiques citées dans le tableau, les paramètres corrélés de manière significative avec la valeur de SUV_{max} moyenne de l'aorte thoracique totale étaient : l'âge ($p=0.02$, $r=0.44$), le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires ($p=0.04$, $r=0.40$), l'index de masse corporelle ($p=0.004$, $r=0.54$) et l'obésité ($p=0.01$).

Par ailleurs, aucune relation n'a été retrouvée entre les valeurs moyennes de SUV_{max} et de VCa que ce soit au niveau de la première moitié de l'aorte thoracique, de la seconde moitié de l'aorte thoracique ou de l'aorte thoracique totale.

La figure C7 représente des coupes sagittales obliques de l'aorte thoracique chez trois patients ayant des profils de calcifications aortiques et inflammation aortique différents. Le premier est un patient de 56 ans, dont la VOP centrale mesurée par Pulsepen est de 8 m.s^{-1} , et chez qui on ne retrouve pas de calcifications sur l'ensemble de l'aorte thoracique pas plus que de zones inflammatoires (blanches). Le second est un patient de 66 ans, à la VOP centrale un peu plus élevée (13 m.s^{-1}) chez qui on a retrouvé de nombreuses zones inflammatoires pariétales aortiques, essentiellement situées sur l'aorte ascendante et l'arche aortique. Le troisième et dernier patient a 67 ans, avec une VOP centrale de 20 m.s^{-1} , son aorte thoracique présente de nombreux sites calcifiés ainsi que des sites inflammatoires ; certaines lésions inflammatoires semblent être associées à des zones calcifiées et d'autres semblent être isolées.

D'autres exemples sont donnés, en coupes axiales, sur les Figures C8 et C9.

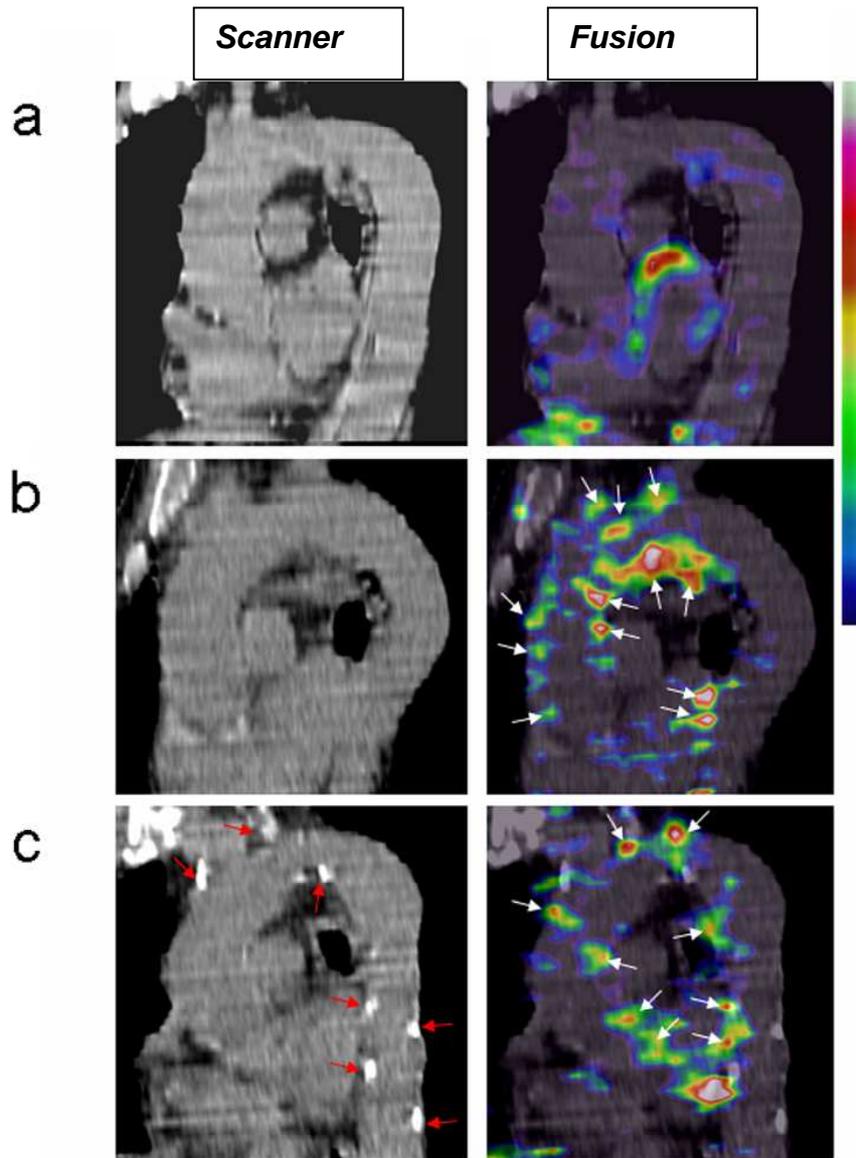


FIG. C7 – Coupes sagittales aortiques chez 3 patients de l'étude ayant bénéficié du TEP scanner ; à gauche image obtenue par scanner (CT), à droite images de fusion scanner TEP (fusion). (a) patient de 56 ans ayant une VOP par tonométrie de 8m.s^{-1} : on ne retrouve sur l'aorte de ce patient aucune calcification ni foyers hyperfixants le FDG ; (b) patient de 66 ans ayant une VOP de 13m.s^{-1} , on retrouve sur les images de fusion des foyers « inflammatoires » hyperfixants le FDG (indiqués par les flèches blanches) ; (c) patient de 67 ans ayant une VOP élevée à 20 m.s^{-1} , il existe sur l'image scanner des foyers calcifiés (flèches rouges) ainsi que des foyers inflammatoires (flèches blanches); certains des foyers calcifiés sont associés à un foyer inflammatoire.

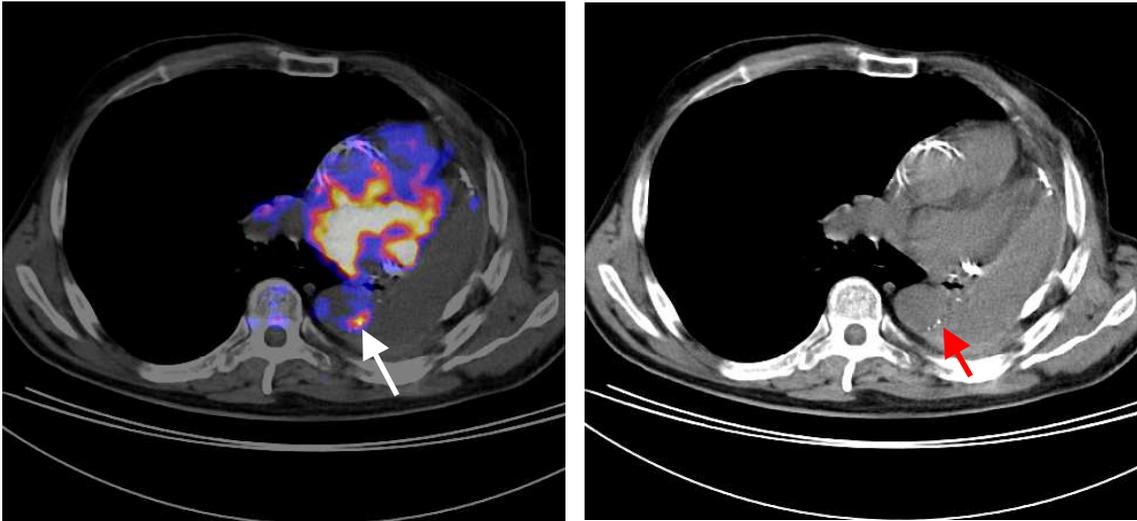


FIG. C8 – Coupe axiale du tronc avec visualisation de l'aorte thoracique ascendante et descendante. A gauche image de fusion TEP scanner montrant un foyer inflammatoire en regard d'une calcification sur l'aorte thoracique descendante (flèche blanche) ; à droite image de scanner montrant la calcification sur l'aorte thoracique descendante (flèche rouge).

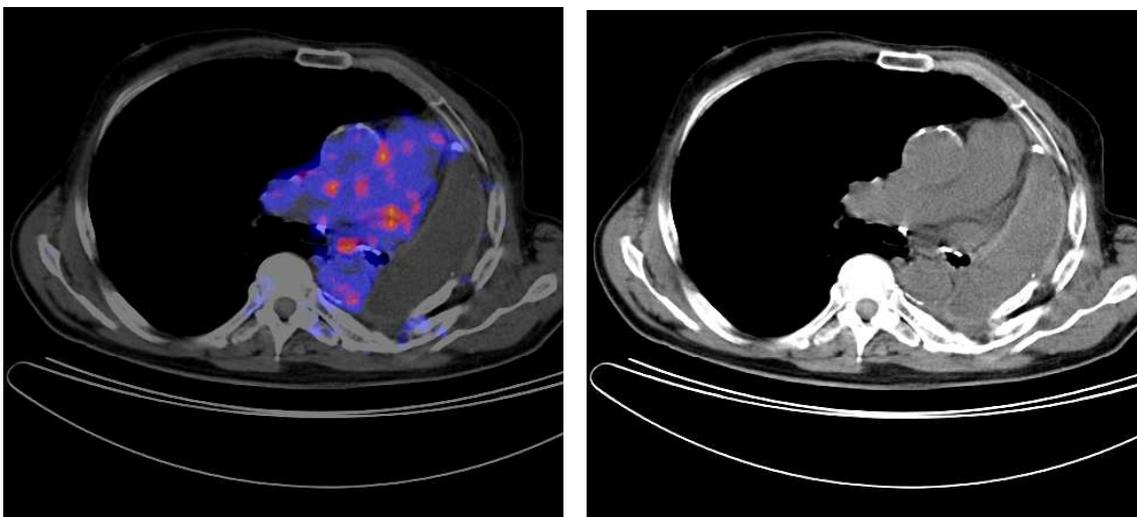


FIG. C9 – Coupe axiale du tronc avec visualisation de l'aorte thoracique ascendante et descendante. A gauche image de fusion TEP scanner montrant un foyer inflammatoire sur l'aorte ascendante (flèche blanche) ; à droite image de scanner montrant l'absence de calcification en regard du foyer inflammatoire (flèche rouge).

3.5.5. Relation entre les valeurs de vélocité d'onde de pouls et les paramètres mesurés au TEP scanner

Tableau 6 : Relation entre les VOP centrale, périphériques et l'inflammation évaluée par la SUV_{max} et le volume des calcifications évalué par VCa au niveau de la première partie de l'aorte thoracique (aorte ascendante et arche aortique), après ajustement à l'âge et à la pression artérielle centrale (PAMc).

Anomalies retrouvées au TEP scanner	VOP _{centrale}		VOP _{carotido-radiale}		VOP _{fémoro-tibiale}	
	r ²	p	r ²	p	r ²	p
Inflammation	0.36	0.02		NS		NS
Calcifications	0.70	<0.0005		NS		NS
Inflammation et calcifications	0.79	<0.0005		NS		NS

Nous n'avons retrouvé aucune association entre les deux VOP périphériques (VOP carotido-radiale et VOP fémoro-tibiale) et aucun des paramètres de quantification de l'inflammation et des calcifications, et ceci que ce soit au niveau de l'aorte thoracique totale ou des deux parties de l'aorte définies précédemment, Tableau 6.

Par contre, la VOP centrale, après avoir subi une transformation logarithmique afin de normaliser la distribution de l'échantillon, était fortement corrélée au volume de calcifications, à la fois sur la totalité de l'aorte thoracique ($r^2=0.63$, $p<0.001$) Figure C10/C2, sur la deuxième partie de l'aorte thoracique ($r^2=0.40$, $p<0.001$), Figure C10/B2, et également au volume de calcifications mesuré au niveau de la première moitié de l'aorte ($r^2=0.72$, $p<0.001$) Figure C10/A2. C'est cette dernière relation qui d'ailleurs était la plus importante.

Le fait d'ajuster les différents paramètres à la PAS ou la PAM ne modifiait en rien la qualité de la relation retrouvée ($p<0.00001$) dans tous les cas de figure. Nous avons

également procédé à un ajustement à l'âge, au sexe, et au nombre total de facteurs de risque cardiovasculaire : ceci ne changeait en rien la significativité de la relation retrouvée.

En ce qui concerne l'inflammation, la relation la plus significative était entre VOP centrale et la SUV_{max} mesurée au niveau de la première partie de l'aorte thoracique ($p=0.04$, $r^2=0.16$). Figure C10/A1.

Il existait une tendance à la corrélation avec l'inflammation évaluée par SUV_{max} au niveau de l'aorte thoracique totale ($p=0.07$, $r^2=0.13$). Figure C10/C1.

La relation entre VOP centrale et aorte thoracique ascendante et arche aortique étant la plus forte, nous avons donc procédé à un ajustement à la PAM avec persistance et renforcement de cette relation ($p<0.001$, $r^2=0.24$).

Lorsque l'ajustement était réalisé pour la PAS, la relation entre VOP centrale et inflammation sur l'aorte thoracique totale n'était pas modifiée ($p=0.07$, $r^2=0.13$), et la corrélation était un peu diminuée en ce qui concerne la relation entre VOP centrale et inflammation sur l'aorte thoracique ascendante et arche aortique ($p=0.06$, $r^2=0.14$).

Nous n'avons retrouvé aucune relation entre la VOP centrale et les valeurs de SUV_{max} moyenne sur l'aorte thoracique descendante ($p>0.1$) Figure C10/B1; par ailleurs, nous n'avons également retrouvé aucune relation avec les autres paramètres de mesure de l'inflammation comme SUV_{mean} , TBR_{max} et TBR_{mean} .

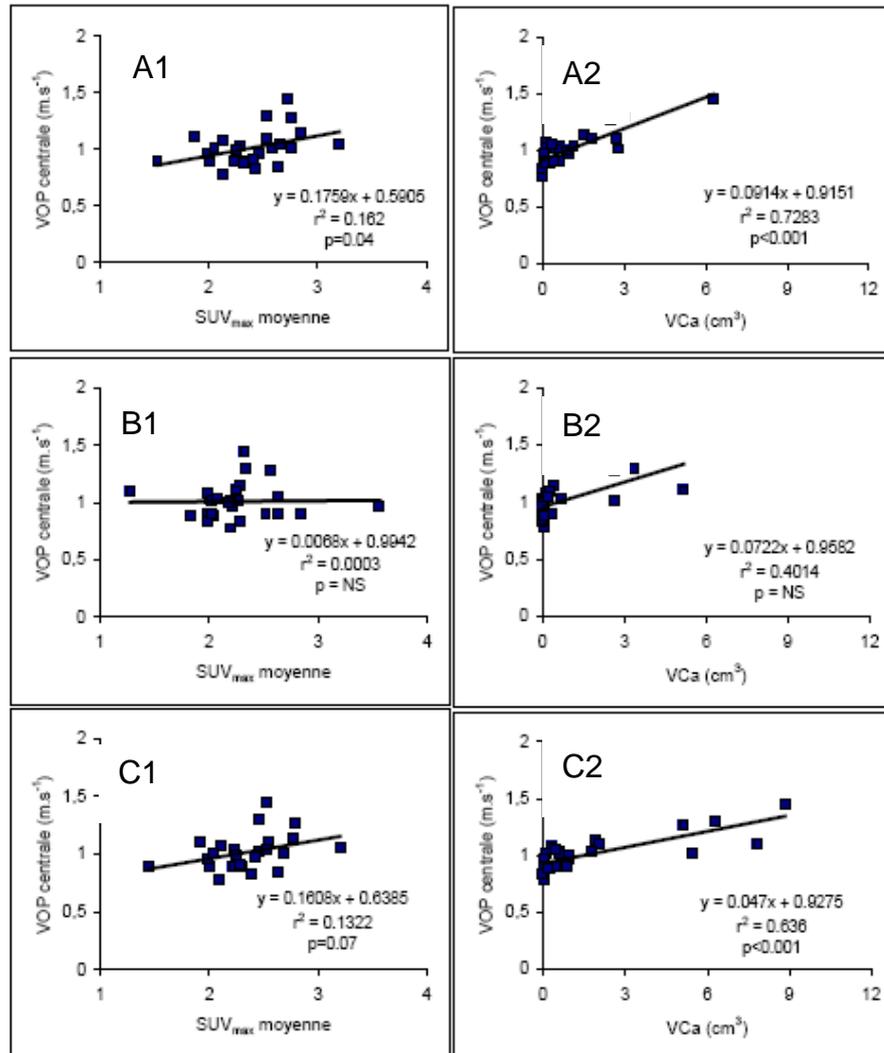


FIG. C10 – Relation univariée entre la transformation logarithmique de la VOP centrale et l'état inflammatoire pariétal aortique (SUV_{max}) à trois niveaux (A1 : aorte ascendante et arche aortique ; B1 : aorte thoracique descendante, C1 : aorte thoracique totale) et par ailleurs entre la VOP centrale et le volume total de calcifications aortiques (VCa) à trois niveaux également (A2 : aorte ascendante et arche aortique ; B2 : aorte thoracique descendante, C2: aorte thoracique totale).

3.6. Discussion

Dans ce travail nous avons donc retrouvé la relation bien décrite entre VOP centrale et âge, et pression artérielle systolique, ainsi que cela a été décrit précédemment [LAU01] [SAF03] [HEN03] [WIL06]. Nous avons également retrouvé une relation entre la quantité de calcifications présente sur les parois aortiques [RAG07] [MACK07] et les zones inflammatoires identifiées par la fixation du radiotracer 18F FDG et la VOP centrale [SCH03] [YAS04] [VLA05] [NAK07] [SCHN08]. Notre étude est la première à démontrer l'existence d'une relation entre foyers inflammatoires identifiés par TEP scanner et rigidité aortique, même si cette relation semble de nature modeste par rapport à la relation existant entre la présence de calcifications et la rigidité aortique.

Le rationnel de l'utilisation de l'imagerie par TEP est la captation du radiotracer le 18 F-FDG par les cellules de l'inflammation. Ce point a donc été précisé dans des études concernant des cultures cellulaires mais également au niveau macroscopique dans des études permettant d'analyser la fixation du 18 F FDG sur des plaques d'athéroscléroses par TEP et de les comparer aux pièces histopathologiques afin de confirmer le rapport entre l'imagerie et les lésions retrouvées [RUD02] [TAW05] [TAW06] [DEF05].

Dans notre étude, La relation la plus puissante entre lésions inflammatoires, calcifications et rigidité aortique était objectivée niveau de l'aorte thoracique ascendante et de l'arche aortique. Ce résultat est extrêmement intéressant du fait des connaissances actuelles physiopathologiques qui établissent le rôle déterminant de ce segment artériel dans l'élasticité aortique en raison de sa haute teneur en élastine [AVO95]. Il semble donc que des dommages présents sur cette partie de l'aorte puisse avoir de lourdes conséquences sur les propriétés élastiques globales de l'aorte.

Dans les autres études concernant les phénomènes inflammatoires pariétaux artériels les paramètres de mesure de l'inflammation incluaient les valeurs de SUV_{max} mais également les valeurs de TBR, rapportant l'activité inflammatoire mesurée d'une zone inflammatoire pathologique à l'activité sanguine moyenne d'une région de sang veineux, considérée comme l'activité sanguine de base, (en général la veine cave

inférieure ou de la veine jugulaire supérieure [RUD07] [RUD08]. Les valeurs $TBR_{moyenne}$ et $TBR_{maximale}$ pour les différentes parties de l'aorte concernées, correspondent respectivement aux valeurs $SUV_{moyenne}$ et $SUV_{maximale}$. Dans notre étude, seule la relation entre rigidité aortique et SUV_{max} était particulièrement significative. On peut émettre l'hypothèse que de ces mesures reflètent de manière plus adéquate l'activité inflammatoire identifiée par le TEP comme sur la Figure C10/A1.

De même que les autres études conduites chez des patients bénéficiant d'un TEP scanner dans le cadre d'une indication oncologique, nous avons trouvé une corrélation entre la présence de foyers inflammatoires et l'âge et le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire de ces patients [BENH04] [DUN05] [TAH07] [BENH06].

Nous savons que l'inflammation joue un rôle important dans la maladie athéroscléreuse. Elle conduit à des modifications structurelles et fonctionnelles au niveau des parois artérielles [PAC08]. Ces changements incluent l'altération la relaxation endothéliale oxyde nitrique dépendante [WAN04] et une augmentation de l'activité de certaines enzymes les « matrix métalloprotéinases » qui conduisent à un remaniement et une destruction de l'élastine [YAS05]. La relation que nous avons établie entre les foyers inflammatoires identifiés par ^{18}F -FDG et la rigidité aortique évaluée par VOP centrale n'est pas surprenante. En effet, il existe des interactions complexes entre la glycation du collagène de la matrice extracellulaire et la formation de radicaux (les AGE et RAGE) dus à des processus inflammatoires. Ces phénomènes entraînent une augmentation de la rigidité artérielle et des phénomènes inflammatoires qui conduisent à des modifications du phénotype des cellules musculaires lisses [LAC09]. Les modifications du collagène par oxydation et acétylation et l'intervention des AGEs vont provoquer également l'apparition non seulement de phénomènes, bien connus, d'athérosclérose, mais aussi l'apparition dans la média de calcifications associés à des processus inflammatoire moins bien connus. Figure C11. [SAF2-06]

De tels mécanismes peuvent, en partie, expliquer l'augmentation de la rigidité aortique et de la VOP centrale, mais pas au point de l'effet des calcifications identifiées par scanner. Cette influence a déjà été mise en évidence par des études sur des modèles expérimentaux animaux ainsi que dans des populations de patients présentant des taux importants de calcifications vasculaires comme les diabétiques, ou les insuffisants

rénaux terminaux, de même chez les patients présentant un haut niveau de risque cardiovasculaire [MACK07].

Cependant, la relation calcifications/rigidité aortique n'a jamais auparavant été démontrée chez des patients n'appartenant pas à ces groupes à risque. Notre étude retrouve une relation très importante entre le degré de calcifications de la paroi aortique notamment au niveau de l'aorte thoracique ascendante et arche aortique avec la VOP centrale, cette relation persistait même après ajustement à l'âge, sexe, inflammation. Les calcifications, expliquent, dans un modèle d'analyse multivariée pas à pas (incluant l'âge, le sexe, le volume des calcifications et la SUV_{max}) 61% de la variation de la VOP centrale. Ces données montrent la forte association entre modification structurelle pariétale aortique et la modification de la rigidité aortique. De plus, ce même modèle montrait l'importance de l'inflammation évaluée par SUV_{max} dans la détermination de la VOP, celle-ci expliquant en effet 11% de la variation de la VOP centrale.

On peut penser que, contrairement aux foyers calcifiés, qui semblent être immuables, les foyers hyperfixants au ^{18}F -FDG semblent être la traduction de phénomènes inflammatoires pariétaux en cours, traduisant l'activité de cellules inflammatoires capable de fixer ce radiotracteur (leucocytes, monocytes).

Les calcifications semblent survenir à un stade final et relativement stable de l'artériosclérose, alors que les phénomènes inflammatoires décrits ci-dessus pourraient être impliqués dans des stades plus précoces de son évolution, et de plus cette fixation de radiotracteur pourrait être transitoire dans certains cas [DUN05] [BENH06]. Dans une autre étude utilisant le TEP scanner pour l'évaluation des phénomènes inflammatoires vasculaires, comportant plusieurs temps d'analyse, certains foyers fixant le ^{18}F -FDG évoluaient vers l'apparition de foyers calcifiés qui étaient détectables par scanner au bout d'une durée de treize mois [BENH06]. Une action sur ces foyers inflammatoires pourrait donc retarder voire même prévenir la survenue de calcifications et par la même la rigidification des parois artérielles. Certaines études ont évoqué la possibilité de l'efficacité des statines pour retarder la transformation des foyers inflammatoires en lésions calcifiées [TAH06].

Dans notre étude, comme dans les autres études citées, les populations étudiées étaient composées de patients bénéficiant d'un TEP scanner dans une indication

oncologique, ce qui est l'indication initiale des TEP. Cependant, ces patients, du fait de leur pathologie, présentent un état inflammatoire qui pourrait être évoqué comme facteur confondant dans l'interprétation de l'étude. C'est pourquoi, il y a nécessité de reproduire ces études chez des patients exempts de pathologies cancérologiques. Par ailleurs, le délai entre l'injection du produit et l'acquisition des images doit être prolongé (de 60 minutes à 90 minutes) afin d'optimiser l'étude du temps de fixation vasculaire (pour diminuer l'influence de l'activité sanguine de base). Cependant, une étude récente réalisée sur des anévrysmes de la paroi aortique abdominale n'a retrouvé aucune différence statistiquement significative entre les mesure de SUV_{max} et TBR_{mean} ou max à différents temps d'acquisition (45, 53, 57, 65, 115, 123, 175, 183 minutes après l'injection initiale de 18 F-FDG) [MEN09]. D'autre part, la résolution spatiale de notre caméra TEP était seulement de 7 mm et le scanner ne bénéficie que de deux détecteurs, ce qui n'est pas l'idéal pour étudier la paroi aortique qui ne fait que quelques millimètres d'épaisseur, c'est pourquoi là encore des études avec un appareil plus performant sur le plan de la résolution spatiale doivent être envisagées.

Depuis des TEP scanner plus performants sur le plan de la résolution ont été acquis par notre centre, ce qui devrait pouvoir permettre d'envisager ce type d'étude.

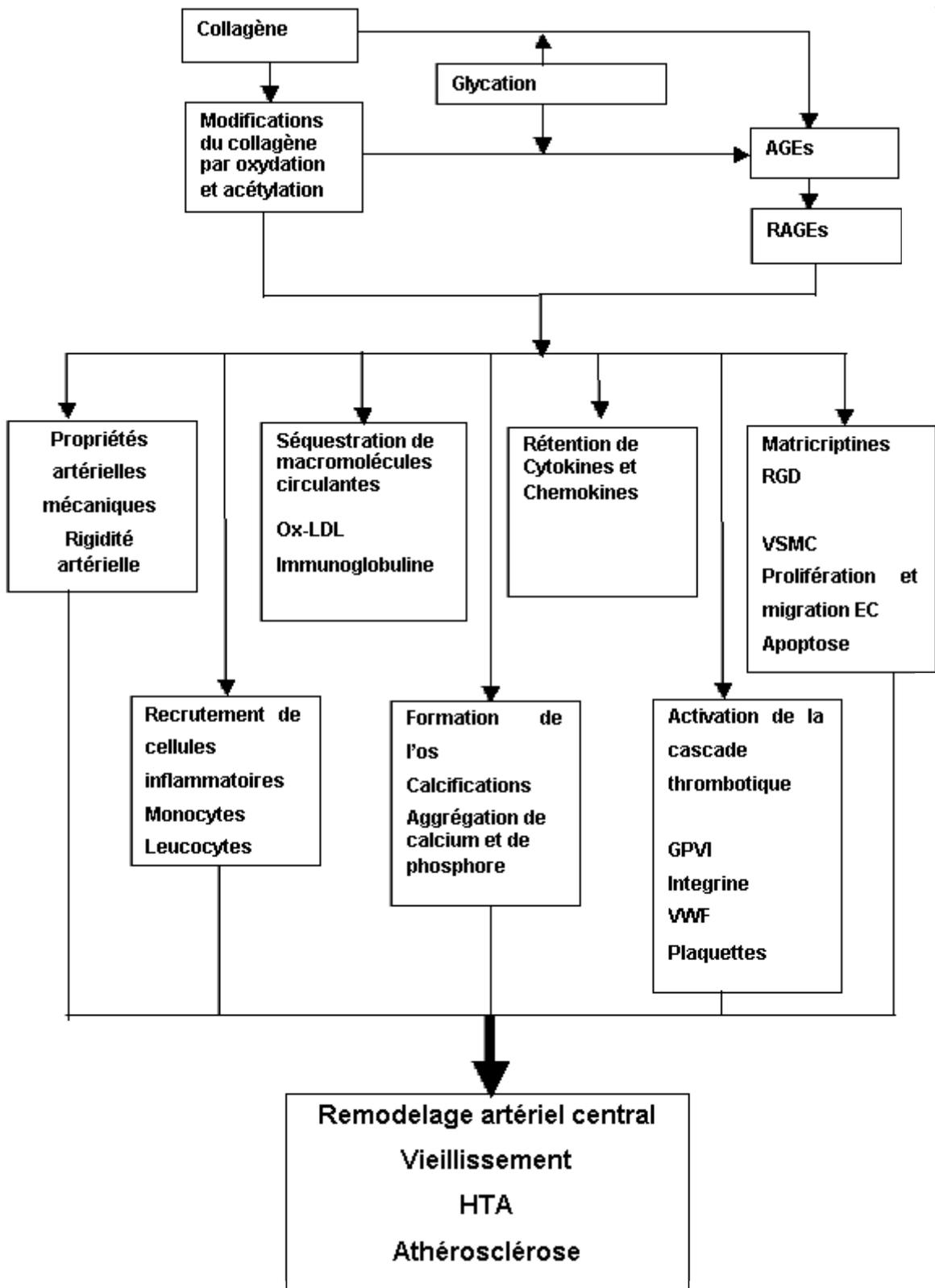


FIG. C11 – Effet des AGEs et leur rôle dans le remodelage artériel.

3.7. Conclusion

Malgré ces limites, cette étude est la première à démontrer une relation entre rigidité aortique et inflammation objectivée par lésions inflammatoires mises en évidence au niveau de la paroi de l'aorte thoracique par TEP scanner, et ceci notamment au niveau de l'aorte thoracique ascendante et arche aortique qui semble présenter des propriétés élastiques particulières.

CONCLUSION GENERALE

Notre premier projet, nous a permis d'établir la fiabilité des capteurs externes de VOP (tonomètre et mécano transducteur) dans une situation clinique difficile qu'est l'obésité abdominale et ceci en comparant les valeurs de VOP mesurées par Pulsepen et Complior II à celles obtenues par IRM (et traitement des données par un logiciel original : le IRM analyzer). En effet, jusqu'à présent l'obésité était considérée comme une situation dans laquelle la mesure de la VOP était délicate et en proie à des erreurs. Or, la mesure de la VOP chez des patients obèses, qui sont à risque d'évènements cardiovasculaires, est particulièrement intéressante. Notre étude démontre que pour des valeurs d'index de masse corporelle allant jusqu'à 35 kg.m^{-2} cette mesure est valide. D'autres études sont nécessaire afin d'évaluer cette mesure chez des patients ayant un IMC au dessus de 35 kg.m^{-2} .

Notre second projet, issu d'un travail multidisciplinaire (domaine cardiovasculaire, l'imagerie nucléaire et le vieillissement artériel) et dont l'objectif était d'étudier l'impact, sur la rigidité aortique, des étendues des altérations structurales des parois aortiques telles qu'elles sont identifiées en TEP scanner au $^{18}\text{F-FDG}$ chez 30 patients consécutifs, dans le cadre d'un bilan cancérologique a permis d'observer une corrélation positive entre la rigidité aortique et l'étendue des foyers de FDG au niveau de l'aorte thoracique.

L'activité pariétale aortique était quantifiée, de manière conventionnelle sur des coupes consécutives de 5 mm d'épaisseur, orientées de manière perpendiculaire à l'aorte (coupes axiales au niveau de l'aorte ascendante et descendante et coupes sagittales pour l'arche aortique), au moyen du réhaussement (Standard Uptake Value) moyen et maximal de FDG (SUV_{mean} et SUV_{max} respectivement). En ce qui concerne les calcifications, le volume de celles-ci (VCa) était déterminé sur l'ensemble de l'aorte thoracique en utilisant le logiciel Smartscore v3.5 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin).

Cette corrélation était plus forte pour l'étendue des foyers inflammatoires au niveau de l'aorte ascendante et horizontale et persistait après ajustement pour l'âge et la pression artérielle centrale moyenne. Une forte corrélation positive a été également retrouvée entre la VOP aortique et les calcifications aortiques (sur l'aorte totale) Il n'existait aucune corrélation entre la rigidité des autres territoires artériels et les foyers

de FDG et/ou les calcifications aortiques. En utilisant les informations originales apportées par le TEP scanner vasculaire, cette étude montre qu'à la fois les calcifications et les zones considérées comme des zones d'inflammation pariétales altèrent l'élasticité aortique, notamment au niveau de l'aorte ascendante et horizontale.

Comme nous l'avons vu dans la discussion portant autour du thème « inflammation, calcifications et rigidité artérielle » il apparaît que les mécanismes conduisant à l'athérosclérose sont mieux percés à jour que ceux conduisant à l'artériosclérose. En effet, l'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire mal contrôlée ayant pour but, à l'origine, l'épuration de la surcharge lipidique intimale. Les macrophages remplissent en effet une fonction d'« éboueurs », et lorsque les LDL se sont anormalement accumulées dans l'intima, leur intervention est dans une certaine mesure nécessaire. Le vieillissement artériel est marqué par l'artériosclérose, où l'on a remarqué également l'intervention de phénomènes inflammatoires considérés comme des « accélérateurs » et l'apparition de calcifications dans la média. La caractérisation de ces phénomènes chez des patients âgés est d'intérêt.

Partant de ces premiers résultats encourageant, nous souhaitons mener un troisième projet, de recherche translationnelle, en utilisant nos compétences techniques à la fois en matière d'évaluation de la rigidité artérielle par capteurs externes, utilisation du TEP-scanner et utilisation de l'IRM, cette fois avec des imageurs plus puissants.

Ce projet portera sur des populations sélectionnées : inclusion de 30 patients de plus de 65 ans, dont 15 patients présentant une VOP élevée (>12 m/s $\pm 2\sigma$) et 15 patients ayant une VOP normale (déterminées par tonométrie artérielle d'aplanation en valeur seuil et VOP obtenues par IRM). Ceci afin de caractériser de manière plus précise la relation entre rigidité aortique et anomalies pariétales inflammatoires aortiques analysées par TEP scanner. Cette seconde étude permettra de conforter la relation précédemment trouvée entre les signes d'un infiltrat inflammatoire pariétal aortique en TEP scanner, leur localisation sur les différents segments artériels étudiés, mais également de doser les marqueurs sanguins de l'inflammation (CRP us, IL-6, fibrinogène).

En effet, les sites inflammatoires mis en évidence lors de la première étude seront étudiés de manière plus précise grâce à l'amélioration de la résolution spatiale du TEP scanner (appareil « hybride » Biograph 6 (Siemens) de dernière génération équipé d'un scanner-X 6-canaux). Par ailleurs, les nouvelles populations sélectionnées, permettront, à l'instar des patients cancéreux, de visualiser ou non des foyers hyperfixants au 18 F FDG en absence de contexte inflammatoire pour les sujets sains et en présence d'un contexte inflammatoire (patients présentant une HTA systolique).

Par ailleurs, la procédure d'analyse en IRM (3 Teslas) permettra d'étudier l'élasticité et la compliance aortique de manière segmentaire, sur l'ensemble de l'aorte thoracique. Ceci permettra d'obtenir une information sur la distribution des valeurs de distensibilité sur le trajet de l'aorte thoracique et de corrélérer ceci : (i) à la distribution des calcifications et des foyers de FDG, de manière à mesurer l'impact local de ces anomalies pariétales vasculaires, et (ii) aux mesures de VOP réalisées par tonométrie et par IRM sur l'ensemble du trajet aortique, ce qui pourrait permettre de confirmer l'hypothèse selon laquelle la VOP dépend essentiellement de l'intégrité des segments aortiques les plus proximaux (car ils sont aussi les plus riches en fibres élastiques).

Par ailleurs, mettant à profit les résultats obtenus chez l'homme concernant la relation entre inflammation pariétale aortique objectivée par TEP scanner et rigidité artérielle, nous voulons, cette fois, analyser ces paramètres dans le temps (modèle de vieillissement) sur un modèle de rat SHHF issu du croisement de rats Spontanément Hypertendus et Obèses (SHROB), modèle de syndrome métabolique, et de rats Spontanément Hypertendus (SHR). La lignée contrôle des rats SHHF est le rat WKY normotendu. Trois groupes de rats seront comparés, SHHF (n=10), SHR (n=10), WKY (n=10). Les rats seront analysés à 6 et 18 mois. Tous les animaux seront sacrifiés en fin de protocole. Les rats SHHF portent une mutation spontanée du gène récepteur à la leptine et développent un tableau comparable à celui du syndrome métabolique humain (impliquant des mécanismes inflammatoires): hypertension spontanée, obésité, dyslipidémie, insulino-résistance, intolérance au glucose et insuffisance cardiaque congestive [LAC02]. La pression artérielle et la fréquence cardiaque seront mesurées pendant toute la durée du traitement, à l'aide d'équipements télé-métriques (C50 PXT

transmitter DSI Transoma Medical ; système d'acquisition de données EMKA technologies).

Le microTEP (micropet) (qui sera couplé à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire dédié au petit animal : Brucker 2,4 Teslas: est un appareil de tomographie par émission de positons de dernière génération permettant de réaliser des examens cardiaques et vasculaires au ^{18}F -Fluorodésoxyglucose (FDG) chez le rat [MAS06] [MAS05]. La captation cardiaque du FDG est alors très intense et les conditions de résolution spatiale (≈ 1 mm) et de rapport signal/bruit sont nettement supérieures à celles du pinhole SPECT, ce qui permet des analyses précises des fonctions systolique et diastolique globales, ainsi que de la contractilité segmentaire ; le couplage à un appareil d'imagerie par résonance magnétique nucléaire dédié au petit animal (Brucker 2,4 Teslas) mis à disposition par le laboratoire de Daniel Canet (directeur du laboratoire de Sciences et techniques de la Matière et des Procédés, Nancy I) permettra le repérage des structures vasculaires telles que les gros vaisseaux. La mesure de la vélocité d'onde de pouls sera réalisée alors en utilisant la même méthode que celle utilisée pour les humains.

Les propriétés mécaniques artérielles (distensibilité, module élastique, indices d'élasticité artérielle) des rats seront mesurées in vivo et in vitro au niveau de la carotide primitive par échotracking couplé à une étude histomorphométrique de la paroi fixée au formol sous pression physiologique. La résistance mécanique de la carotide (indice de solidité de la paroi) sera évaluée in vitro en mesurant la pression intraluminale nécessaire pour induire la rupture de la paroi vasculaire. La vitesse de l'onde de pouls (VOP) sera calculée à partir de l'enregistrement simultané de la pression artérielle au niveau de l'aorte abdominale et au niveau de l'aorte thoracique. Le décalage de temps (Δt) mesuré entre le signal thoracique et le signal abdominal correspond au temps que met l'onde de pouls pour parcourir la distance L (mesurée après sacrifice de l'animal).

Le poids des animaux ainsi que leurs paramètres métaboliques seront mesurés avant et après la réalisation des différents examens. Des prélèvements sanguins seront réalisés au niveau des veines caudales chez le rat afin de doser les paramètres suivants : cholestérol total, HDL et LDL cholestérol, triglycérides, acides gras libres, glycémie à

jeun, hyperglycémie provoquée (Test de Tolérance au glucose en administration Intraveineuse), insulinémie, catécholamines plasmatiques, leptine, adiponectine, protéine C réactive (CRP), Peptide Natriurétique de type B (BNP), IL-6, TNF α , activité de la rénine plasmatique et de l'angiotensine II.

Les perspectives attendues sont l'identification des mécanismes conduisant à l'apparition de modifications structurelles sur les parois (inflammation, calcifications) mais aussi altérant les propriétés élastiques des gros vaisseaux permettant de caractériser ces modèles de vieillissement et d'envisager certaines stratégies thérapeutiques.

Un travail, réalisé sur des animaux a démontré que l'inflammation de la plaque d'athérome pouvait être atténuée par le probucol et que cet effet pouvait être authentifié et identifié par l'imagerie TEP. Dans une étude portant sur les humains de ce type, le TEP était utilisé pour suivre la réduction du phénomène inflammatoire au niveau de la plaque d'athérome par un traitement par statine. Notre étude permettra d'approfondir les mécanismes complexes de genèse de la rigidité centrale. Nous pourrions vérifier, morphologiquement, si l'association rigidité aortique/inflammation détectée par TEP scanner (plaque athéromateuse instable) et TEP IRM se confirme, et mesurer de manière dynamique l'action de certaines classes thérapeutiques sur l'inflammation vasculaire source de complications cardio-vasculaires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AMA04] Amar J, Ruidavets JB, Bal Dit Sollier C, Bongard V, Boccalon H, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Relationship between C reactive protein and pulse pressure is not mediated by atherosclerosis or aortic stiffness. *J Hypertens*. 2004; 22:349-355.
- [AGA90] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJ, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832.
- [ASM95] Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertens*. 1995;26:485-490.
- [AVO95] Avolio A. Genetic and environmental factors in the function and structure of the arterial wall. *Hypertension* 1995;26:34-7.
- [BEN1-02] Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202-1207.
- [BEN2-02] Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002; 15:1101-1108.
- [BENH06] Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Frenkel A, Israel O. Changing patterns of abnormal vascular wall F-18 fluorodeoxyglucose uptake on follow-up PET/CT studies. *J Nucl Cardiol* 2006;13:791-800.
- [BENH04] Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:1816-21.
- [BER64] Bergel DH. Arterial viscoelasticity. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Flow*. New York: McGraw-Hill; 1964.
- [BLA01] Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001. 38:938-942.

- [BLAN86] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-310.
- [BLO07] Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007; 242:360-385.
- [BOL98] Bolster BD, Atalar E, Hardy CJ, McVeigh ER. Accuracy of arterial pulse wave velocity measurement using MR. *J Magn Reson Imaging*. 1998; 8: 878-888.
- [BRA22] Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave. *Lancet*. 1922.1:891-892.
- [BUR08] Bural GG, Torigian DA, Chamroonrat W, Houseni M, Chen W, Basu S, Kumar R, Alavi A. FDG-PET is an effective imaging modality to detect and quantify age-related atherosclerosis in large arteries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:562-9.
- [CHA01] Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker P. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38:399-403.
- [CHAP98] Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res*. 1998; 82:532-539.
- [CHE09] Chen W, Bural GG, Torigian DA, Rader DJ, Alavi A. Emerging role of FDG-PET-CT in assessing atherosclerosis in large arteries. *Eur J Nucl Mol Imaging*. 2009.36:144-151.
- [COR99] Cortens FH, Van der Meer JW. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet* 1999; 354:765-770.
- [COX68] Cox RH. Wave propagation through a Newtonian fluid contained within a thick-walled, viscoelastic tube. *Biophys J*. 1968.8:691-709.
- [CZE05] Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Oppert JM, Galan P, Ducimetière P, Heberger S, Safar M, Zureik M. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens*. 2005;18:1154-1160.
- [CZE08] Czernichow S, Greenfield JR, Safar ME. Impact of abdominal adiposity on cardiovascular disease predictors: what is the missing link? *Am J Hypertens*. 2008;21:851.

- [DAN03] Danias PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ. Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol.* 2003;91:195-199.
- [DAV03] Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens.* 2003;21:463-472.
- [DED02] de Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G et Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 35-310-A-10, 2002, 22 p.*
- [DEF05] Defawe OD, Hustinx R, Defraigne JO, Limet R, Sakalihan N. Distribution of F-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) in abdominal aortic aneurysm: high accumulation in macrophages seen on PET imaging and immunohistology. *Clin Nucl Med* 2005;30:340-1.
- [DUN05] Dunphy MP, Freiman A, Larson SM, Strauss HW. Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification. *J Nucl Med* 2005;46:1278-84.
- [FIE08] Fielden SW, Fornwalt BK, Jerosch-Herold M, Eisner RL, Stillman AE, Oshinski JN. A new method for the determination of aortic pulse wave velocity using cross-correlation on 2D PCMR velocity data. *J Magn Reson Imaging.* 2008. 27:1382-1387.
- [GRA08] Graham MR, Evans P, Davies B, Baker JS. Arterial pulse wave velocity, inflammatory markers, pathological GH and IGF states, cardiovascular and cerebrovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2008.4:1361-1371.
- [GUE00] Guérin AP, London GM, Marchais S, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000. 15:1014-1021.
- [HAM45] Hamilton WF, Remington JW, Dow P. The determination of the propagation velocity of the arterial pulse wave. *Am J Physiol.* 1945.144:521.
- [HEL99] Helft G, Worthley S, Zhang Z, et al. Non invasive in vivo imaging of atherosclerotic lesions with fluorine-18 deoxyglucose 18-FDG PET correlates with macrophage content in a rabbit model. *Circulation* 1999; 18: I-311.

- [HEN03] Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003;107:2089.
- [HUN96] Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med* 1996; 37:950-955.
- [IAC07] Iacobellis G, Sharma AM. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obes Rev.* 2007;8:35-39.
- [IRR00] Irribaren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283:2810-2815.
- [IZQ09] Izquierdo-Garcia D, Davies JR, Graves M, Rudd JH, Gillard JH, Weissberg PL, Fryer TD, Warburton EA. Comparison of methods for magnetic resonance-guided 18-F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in human carotid arteries. Reproducibility, partial volume correction, and correlation between methods. *Stroke.* 2009. 40: 86-93.
- [JOL1-09] Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, Salvi P, Mandry D, Marie PY, Karcher G, Rossignol P, Zannad F, Benetos A. Pulse wave velocity assessment by external non-invasive devices and phase contrast magnetic resonance imaging in the obese. *Hypertension.* 2009; 54:421-6.
- [JOL2-09] Joly L, Djaballah W, Koehl G, Mandry D, Dolivet G, Marie PY, Benetos A. Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PET/CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009. 36:979-985.
- [KAI02] Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, Gottschalk J, Von Schulthess GK, Buck A. Autoradiographic quantification of 18F-FDG uptake in experimental soft-tissue abscesses in rats. *Radiology* 2002; 223:446-451.
- [KAS06] Kastler B, Vetter D. *Comprendre l'IRM.* 6^e ed. Paris : Elsevier Masson, 2006, I-379p.
- [KUL05] Kullo IJ, Seward J, Bailey K, Bielak L, Grossardt B, Sheedy IIPF, Peyser PA, Turner ST. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. *Am J Hypertens.* 2005. 18:1123-1129.

- [LAC09] Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovascular Research*. 2009. 81:637-648.
- [LAC02] Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation*. 2002;106:2848-53.
- [LAK08] Lakatta EG. Arterial aging is risky. *J Appl Physiol*. 2008.105:1321-1322.
- [LAU01] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
- [LAU05] Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005; 45:1050-1055.
- [LAU06] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-2605.
- [LED01] Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ, Kison PV, San H, Nabel EG, et al. Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG). *Nucl Med Commun* 2001;22:747-53.
- [LEV06] Levy B. Modifications de la paroi artérielle au cours du vieillissement. *Rev Med Intern*. 2006.27.S40-42.
- [LON03] London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003. 18:1731-1740.
- [MAC02] Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J med*. 2002.95:67-74.
- [MACK07] Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. *Adv Cardiol* 2007;44:234-44.
- [MAN07] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty A, Kjeldsen S, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R, Boudier H, Zanchetti A. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.

- [MANG95] Mangoni AA, Giannattasio C, Brunani A, Failla M, Colombo M, Bolla G, Cavagnini F, Grassi G, Mancia G. Radial artery compliance in young, obese, normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;26:984-988.
- [MAR05] Marie PY, Djaballah W, Franken PR, Vanhove C, Muller MA, Boutley H, Poussier S, Olivier P, Karcher G, Bertrand A. OSEM reconstruction, associated with temporal Fourier and depth-dependant resolution recovery filtering, enhances results from Sestamibi and 201Tl 16-interval gated SPECT. *J Nucl Med*. 2005.46:1789-1795.
- [MAS06] Maskali F, Franken PR, Poussier S, Tran N, Vanhove C, Boutley H, Le Gall H, Karcher G, Zannad F, Lacolley P, Marie PY. Initial infarct size predicts subsequent cardiac remodeling in the rat infarct model: an in vivo serial pinhole gated SPECT study. *J Nucl Med*. 2006.47:337-44.
- [MAS05] Maskali F, Poussier S, Marie PY, Tran N, Antunes L, Olivier P, Plenat F, Maîtrejean S, Zannad F, Karcher G. High-resolution simultaneous imaging of SPECT, PET, and MRI tracers on histologic sections of myocardial infarction. *J Nucl Cardiol*. 2005.12:229-30.
- [MAT04] Mattace-Raso FU, van der Cammen TJM, van der Meer IM, Schalekamp MA, Asmar R, Hofman A, Wittteman JC. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2004. 176:11-116.
- [MCC07] McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, Shanneik K, White RD, Kalender WA. Coronary artery calcium: a multi-institutional, multimanufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology* 2007;243:527-38.
- [MCE06] McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006.48:602-608.
- [MEN09] Menezes LJ, Kotze CW, Hutton BF, Endozo R, Dickson JC, Cullum I, Yusuf SW, Ell PJ, Groves AM. Vascular Inflammation Imaging with 18F-FDG PET/CT: When to Image? *J Nucl Med*. 2009;50:854-857.
- [MOE1878] Moens AI. *Die Pulsecurve*: Leiden; 1878.

- [MOU09] Mourad JJ, Danchin N, Rudnichi A, Lopez-Sublet M, Le Jeune S, Safar ME. Aortic pulse pressure and atherosclerotic structural alterations of coronary arteries. *J Hum Hypertens*. 2009 May 14. [Sous presse]
- [NAK07] Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, Bots ML, Muller M, van der Schouw YT. C-reactive protein and aortic stiffness and wave reflection in middle-aged and elderly men from the community. *J Hum Hypertens* 2007 ;21 :949-55.
- [NIC05] Nicols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 5 e éd: Hodder Arnold, 2005,I-616p.
- [ORO02] O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15:426-444.
- [OGA06] Ogawa M, Magata Y, Kato T, Hatano K, Ishino S, Mukai T, et al. Application of 18F-FDG-PET for monitoring the therapeutic effect of antiinflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. *J Nucl Med* 2006;47:1845-50.
- [OLI03] Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2003;23:554-566.
- [ORR08] Orr JS, Gentile CL, Davy BM, Davy KP. Large artery stiffening with weight gain in humans: role of visceral fat accumulation. *Hypertension*. 2008;51:1519-1524.
- [PAC08] Packard RR, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clin Chem* 2008;54:24-38.
- [PAF06] Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res* 2006;71:30-9.
- [POI06] Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
- [PRI95] Prieur G, Nadi M. La mesure et l'instrumentation : état de l'art et perspectives. Éd. Paris : Masson, 1995,XXIV-726p.
- [RAG07] Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:802-7.

- [RES97] Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997;30:654-659.
- [ROG01] Rogers WJ, Hu YL, Coast D, Vido DA, Kramer CM, Pyeritz RE, Reichnek N. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol*.2001;38:1123-1129.
- [ROM05] Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Locksin MD, Paget SA, Davis A, Crow MK, Sammaritano L, Levine DM, Shankar BA, Moeller E, Salmon JE. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005; 46:194-199.
- [RUD08] Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Pinto CA, Tong C, et al. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med* 2008;49:871-8.
- [RUD07] Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Rafique A, Farkouh M, et al. (18)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: implications for atherosclerosis therapy trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:892-6.
- [RUD02] Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-11.
- [RYA95] Ryan SM, Waack BJ, Weno BL, Heistad DD. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation. *Am J Physiol* 1995. 268:H359-H363.
- [SAF1-06] Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S109-S111.
- [SAF03] Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
- [SAF2-06] Safar ME, O'Rourke MF. Arterial stiffness in hypertension.1^e ed. Amsterdam: Elsevier, 2006, I-598p.

- [SAF3-06] Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, Benetos A. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol.*2006.47:72-75.
- [SAL04] Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens* 2004;22:2285-93.
- [SAL08] Salvi P, Magnani E, Valbusa F, Agnoletti D, Alecu C, Joly L, Benetos A. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. *J Hum Hypertens.* 2008;22:669-677.
- [SCH03] Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, Pasqualini L, Vaudo G, Marchesi S, et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens* 2003;21:1841-6.
- [SCHN08] Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, Lunetta KL, Lipinska I, Meigs JB, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension* 2008;51:1651-7.
- [SIL09] Silvera SS, elAidi H, Rudd JH, Mani V, Yang L, Farkouh M, Fuster V, Fayad ZA. Multimodality imaging of atherosclerotic plaque activity and composition using FDG-PET/CT and MRI in carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis.* 2009. article in press.
- [SME04] Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbar R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004; 351:2611-2618.
- [STE08] Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2008. 51:527-539.
- [SUG98] Sugawara Y, Braun DK, Kison PV, Russo JE, Zasadny KR, Wahl RL. Rapid detection of human infections with fluorine -18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1238-1243.
- [SUT01] Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001;38:429-433.

- [TAH06] Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, et al. Simvastatine attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1825-31.
- [TAH07] Tahara N, Kai H, Yamagishi S, Mizoguchi M, Nakaura H, Ishibashi M, et al. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1533-9.
- [TAT03] Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: Possible finding for active atherosclerosis. *Radiology* 2003.229:831-837.
- [TAW06] Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a non-invasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1818-24.
- [TAW05] Tawakol A, Migrino RQ, Hoffmann U, Abbara S, Houser S, Gewirtz H, et al. Non-invasive in vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2005;12:294-301.
- [VAL95] Vallabhajosula S, Machac J, Knesaurek K, et al. Imaging atherosclerotic lesions by positron emission tomography (PET) using F-18-fluorodeoxyglucose(FDG): preclinical studies in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 1995; 92:313.
- [VAN02] Van Bortel L, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar M, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, task force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15:445-452.
- [VAN01] Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension.* 2001;38:914-921.
- [VLA05] Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005;112:2193-200.
- [VUL02] Vulliémoz S, Stergiopoulos N, Meuli R. Estimation of local aortic elastic properties with MRI. *Magn Reson Med.* 2002;47:649-654.

- [WAN04] Wang YX, Fitch RM. Vascular stiffness: measurements, mechanisms and implications. *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2:379-84.
- [WILD03] Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468-473.
- [WIL06] Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-70.
- [WILS02] Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch Int Med*. 2002;162:1867-1872.
- [WOR58] Womersley JR. Oscillatory flow in arteries: the reflection of the pulse wave at junctions and rigid inserts in the arterial system. *Phys Med Biol*. 1958.2:313-323.
- [YAM95] Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 1995; 36: 1301-1306.
- [YAS04] Yasmin, Mc Eniery M, Wallace S, Mackenzie I, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-Reactive Protein associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.
- [YAS05] Yasmin, Wallace S, McEniery CM, Dakham Z, Pusalkar P, Maki-Petaja K, Ashby MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and Serum Elastase Activity Are Associated With Systolic Hypertension and Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:372-8.
- [YU06] Yu HY, Peng HH, Wang JL, Wen CY, Tseng WY. Quantification of the pulse wave velocity of the descending aorta using axial velocity profiles from phase-contrast magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2006;56:876-883.
- [YUN02] Yun M, Jang S, Cucchiara A, Newberg AB, Alavi A. 18F-FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors. *Semin Nucl Med*. 2002; 32: 70-76.
- [YUN01] Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001. 26:314-319.

- [ZHA06] Zhang Z, Machac J, Helft G, Worthley SG, Tang C, Zaman AG, et al. Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med* 2006;6:3.

Résumé

Les technologies complexes d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) et tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP-CT) permettent d'établir de nouvelles approches de la mesure de la rigidité aortique. La rigidité artérielle est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire, indépendant des autres facteurs de risque classique. La mesure de la vélocité d'onde de pouls (VOP) est communément admise comme « étalon-or » de la mesure de la rigidité aortique, et ce, de par ses caractéristiques de simplicité, reproductibilité et non invasivité lorsqu'elle est réalisée à l'aide de capteurs externes (capteurs mécaniques, tonomètres d'aplanation). D'une part, le but du travail présenté est de confirmer la validité de la mesure de la rigidité aortique par capteurs externes dans une population de 32 patients présentant une obésité abdominale (situation pathologique considérée comme altérant la validité de la mesure de la VOP), en comparant les résultats de la rigidité régionale aux valeurs de rigidité obtenues par IRM. D'autre part, nous confirmons l'existence d'une relation entre la détection de foyers inflammatoires et calcifiés par TEP-CT et la mesure de la rigidité aortique régionale. Un travail portant sur 26 patients bénéficiant d'un TEP-CT permet de démontrer l'existence d'une corrélation importante entre la quantité de foyers calcifiés pariétaux de l'aorte thoracique et également entre le degré d'inflammation (SUV_{max}) relevé sur la paroi aortique et la rigidité régionale aortique. Ces informations combinées permettront de progresser dans le domaine de la recherche de facteurs influant sur la rigidité aortique.

Mots clés : rigidité aortique, vélocité d'onde de pouls, obésité, IRM, distensibilité aortique, inflammation, FDG, TEP-CT, aorte thoracique, vieillissement artériel, calcifications.

Abstract

New approaches for regional aortic stiffness measurement with MRI and hybrid FDG PET/CT: application in obesity and inflammation

Nuclear magnetic resonance imaging (MRI) and hybrid imaging with X-ray computed tomography (CT) and 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) permit a new approach for regional aortic stiffness measurement. Arterial stiffness has independent predictive value for total and cardiovascular mortality, coronary morbidity and mortality, fatal stroke in patients with essential hypertension, end-stage renal failure or diabetes. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is considered as the "gold-standard" measurement of arterial stiffness. In clinical practice, aortic stiffness can be assessed by transcutaneous waveforms over the right common artery and the right femoral artery. First, the aim of the present work is to confirm the validity of transcutaneous PWV measurements in a population of 32 obese patients ($BMI \leq 35 \text{ kg.m}^{-2}$), comparing with MRI aortic elastic properties measurements. In fact, obesity is considered as a possible bias for PWV assessment. Second, we confirm the existence of a relationship between inflammatory foci and calcification foci detected by hybrid PET/CT on thoracic aorta (particularly ascending aorta and aortic arch) and arterial stiffness assessed by tonometer. 26 patients referred to our department for FDG-PET/CT imaging have PWV measurements. Aortic inflammation assessed by SUV_{max} on PET/CT, in these patients, is associated with significant variation in aortic stiffness. These results will allow us to progress for identifying aortic stiffness determinants.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave velocity, obesity, MRI, aortic distensibility, aortic compliance, inflammation, imaging, FDG, hybrid PET/CT imaging, thoracic aorta, arterial aging, calcification.